УДК 616.379–008.64:577.126

РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ І ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Г. О. Мілованова[1], Б. О. Цудзевич[1], Ю. І. Сливчук[2]

[1]Київський національний університет імені Тараса Шевченка
[2]Інститут біології тварин НААН України

У статті наведено експериментальні дані визначення вмісту гомоцистеїну в крові при цукровому діабеті 2-го типу. Встановлено, що за умов тривалої гіперглікемії та вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1C)>7 % при інсуліннезалежному цукровому діабеті рівень загального гомоцистеїну в плазмі крові зростає поряд із прогресуванням діабетичної дисліпідемії.

Ключові слова: ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ, ГОМОЦИСТЕЇН, ЛІПІДОГРАМА

Цукровий діабет (ЦД) сьогодні займає третє місце в загальній структурі захворюваності і смертності громадян після серцево-судинної патології та онкологічних захворювань. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, цукровий діабет набув статусу неінфекційної епідемії XXI ст. і прогнозована його поширеність до 2025 р. зросте до 300 млн пацієнтів, при цьому дві третини помруть від серцево-судинних захворювань [8].

Високий ризик серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД-2), сприяв Американській асоціації кардіологів віднести ЦД-2 до серцево-судинних захворювань. Атеросклероз при ЦД-2 характеризується раннім розвитком, поширеним характером ураження судин і більш тяжким перебігом. Прискореному формуванню атером при ЦД-2 сприяють як атерогенна дисліпідемія, так і гіперінсулінемія та інсулінорезистентність [1]. При цьому залишаються нез'ясованими головні фактори, які призводять до зростання частоти серцево-судинних захворювань.

Порівняно нещодавно до потенційних факторів ризику атеросклерозу стали відносити гомоцистеїнемію [2]. У 1932 році De Vigneaud відкрив гомоцистеїн (ГЦ) як продукт реметилювання метіоніну. Через декілька років був відкритий і другий шлях метаболізму гомоцистеїну — транссульфурування. У 1962 році вивчено синдром гомоцистеїнурії, який пов'язаний із дефіцитом цистатіонін-синтази. Kilmer McCully займався поглибленим вивченням хворих з високим вмістом гомоцистеїну в крові і знайшов зв'язок між гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) із розвитком тяжких судинних захворювань, що і слугувало основою запропонованої ним у 1975 році гомоцистеїнової теорії атеросклерозу [4].

З огляду на метаболізм ГЦ у хворих на ЦД-2 створюються усі передмови розвитку ГГЦ, оскільки фармакотерапія цукрознижуючими препаратами, особливо метформіном асоціюється з формуванням дефіциту фолієвої кислоти, причетної до обміну ГЦ. Це може бути однією з причин підвищення частоти серцево-судинної патології серед хворих на ЦД-2.

Метою роботи було дослідити як змінюється рівень гомоцистеїну за умов цукрового діабету 2-го типу .

Матеріали і методи

Для того, щоб встановити, як змінюється рівень гомоцистеїну при цукровому діабеті 2-го типу, було обстежено загалом 30 пацієнтів (чоловіків — 45 % і жінок — 55 %). Контрольну (I група) — 10 практично здорових пацієнтів, з нормальним вмістом глікованого гемоглобіну (<5,9 %), в анамнезі яких не спостерігалась гіперглікемія та відсутня генетична схильність до інсулінорезистентності. Другу групу становили 10 осіб з виявленим діагнозом ЦД 2-го типу, на основі анамнестичних даних та у разі неодноразового виявлення рівня

глікемії натще 7,0 ммоль/л і вище та рівня HbA_{1c} вище 7 % [6]. До складу третьої групи було віднесено 10 пацієнтів з ЦД-2, у яких на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв відповідно до рекомендації Європейського товариства кардіологів було встановлено діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС). Загалом усі групи отримували стандартне лікування в залежності від клінічної ситуації, перебігу захворювання та особливостей симптоматичного характеру.

Забір крові проводили зранку, натще. Матеріалом для дослідження ліпідного профілю і рівня глюкози слугувала сироватка здорових волонтерів, ЦД-2 та пацієнтів із ЦД-2 з ішемічною хворобою серця. Для дослідження рівня гомоцистеїну використовували ЕДТА-плазму, а для встановлення вмісту глікованого гемоглобіну — ЕДТА-кров.

Вміст загального ХС, ХС-ЛПВГ, ХС-ЛПНГ, ТГ, апо А-1 і апо В, глюкози та глікованого гемоглобіну визначали на аналізаторі Cobas Integra 400 plus за допомогою реактивів фірми Roche Diagnostics.

Рівень гомоцистеїну вимірювали імуноферментний методом з використанням комерційного набору фірми «Axis Shield», Англія.

Ранжирування рівнів ГЦ проводили відповідно до рекомендацій D. W. Jacobsen (1998). Нормальним вважали рівень ГЦ до 10 мкмоль/л, субнормальним — 10–15 мкмоль/л, легкою формою ГГЦ — 15–25 мкмоль/л, середню — 25–50 мкмоль/л та тяжкою ГГЦ — понад 50 мкмоль/л [9].

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою програми «Stat». Кількісні ознаки з нормальним розприділенням представлені як M±m (середнє ± стандартне відхилення). Використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Статистично істотними враховувались відмінності при $P < 0,05$.

Результати й обговорення

Згідно з отриманими результатами ознаки діабетичної дисліпідемії (рис. 1) були найбільш вираженими у пацієнтів третьої групи, у яких виявлено порушення вуглеводного обміну і відповідно середня гіпергомоцистеїнемія (табл. 1). І навпаки — найменш виражені прояви діабетичної дисліпідемії відзначено у пацієнтів другої групи із значно нижчим рівнем HbA_{1C}, і середньою гіпергомоцистеїнемією, що свідчить про відносно задовільний стан обміну глюкози і гомоцистеїну до розвитку у них серцево-судинних ускладнень. Поряд з цим середні показники як вуглеводного, так і ліпідного обміну в хворих всіх досліджуваних груп перевищували контрольні значення.

Порівняно з групою контролю рівень загального холестеролу в другій групі був вищий на 25 %, а в третій групі — на 42,5 %, відповідно холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ, LDL-ХС) — на 56,2 і 83,1 %, рівень триацилгліцеролів (ТГ) — на 82,8 % і 158,3 %. При цьому рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПВЩ, HDL-ХС) виявився нижчим від контролю на 65 % в другій групі, а на 86,2 % — у третій. Щодо пацієнтів третьої групи, у яких середній рівень HbA_{1c} достовірно перевищував аналогічний показник в другій групі (відповідно 13,82±0,35 і 9,22±1,12 %), відзначені виражені атерогенно спрямовані зміни ліпідного спектра крові, які прогресували відповідно до порушення розладів вуглеводного обміну і гіпергомоцистеїнемії. Всі показники ліпідного обміну у третій групі виявились більш порушеними, ніж у другій групі, тобто у хворих другої групи поряд з порушенням вуглеводного обміну змінились і показники ліпідного обміну, проте не настільки, як у третій групі.

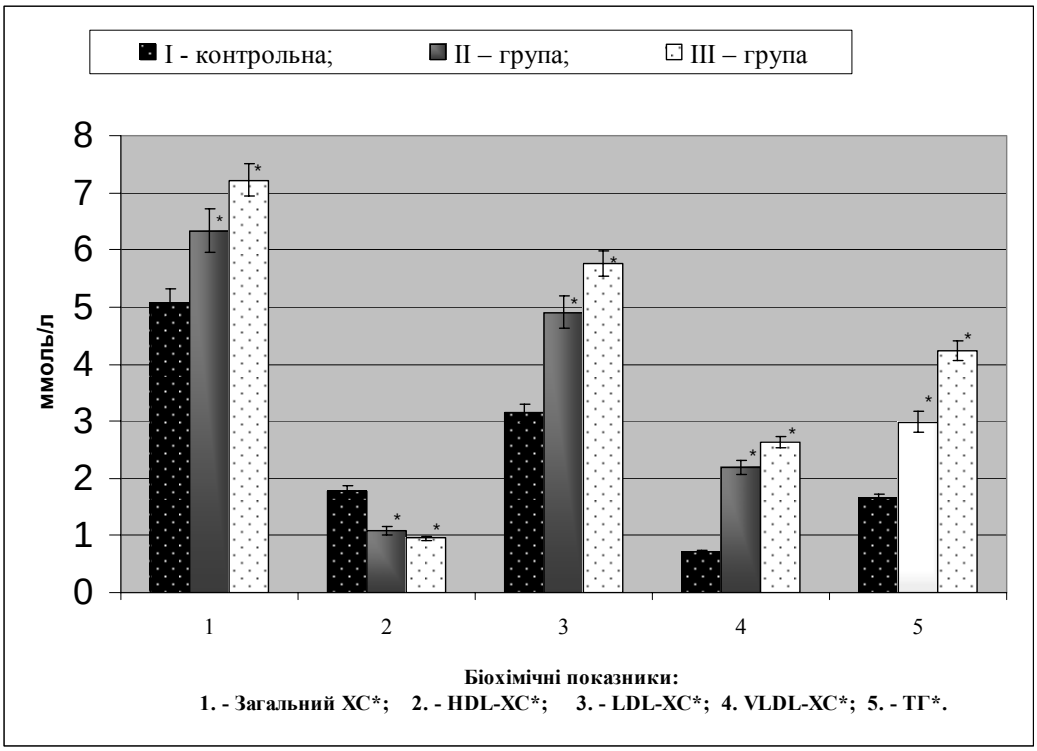

Рис. 1. Зміни показників ліпідограми у практично здорових пацієнтів (I — група), у пацієнтів з ЦД-2 (II — група) та у пацієнтів з ЦД-2, асоційованого із ІХС (III — група)

*Примітка:** — P < 0,05 у порівнянні із контрольною групою

Таким чином, у пацієнтів з ЦД 2-го типу асоційованого із ІХС, патологічне зростання рівня HbA_{1c} — критерій порушення вуглеводного обміну — супроводжується прогресуванням діабетичної дисліпідемії та тяжкою гіпергомоцистеїнемією.

Таблиця 1

Зміни вмісту гомоцистеїну поряд із порушенням основних показників вуглеводного обміну за ЦД 2-го типу та за ЦД 2-го типу із ішемічною хворобою серця (M±m, n=30)

	Одиниці вимірювань	I — контрольна група, n=10	II — група, n=10	III — група, n=10
Глюкоза натще	mmol/L	4,05±1,02	9,0±0,48*	11,0±1,68*
Глікований гемоглобін (HbA_{1C})	%	4,54±0,85	9,22±1,12*	13,82±1,14*
Гомоцистеїн	мкмоль/л	7,46±1,22	18,4±2,14*	26,2±2,95*

Примітка: * — Різниця значень показників вірогідна порівняно з контролем, P < 0,05

Порівнюючи отримані результати досліджень із референтними величинами, можна сказати, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу і ІХС спостерігається гіперглікемія, критерієм якої є патологічно підвищений рівень HbA_{1c}, що прискорює розвиток і прогресування діабетичної дисліпідемії [6]. Підвищений рівень HbA_{1c} свідчить не тільки про стан компенсації супутнього ЦД, а й про вираженість атерогенних змін ліпідного спектра крові. У групі хворих із рівнем HbA_{1c} у межах 9–10 % і понад 10 % показники діабетичної дисліпідемії достовірно гірші, ніж в осіб з рівнем HbA_{1c} нижче 9 %. Поєднання розладів вуглеводного і ліпідного обміну посилює дію цих факторів і негативно впливає на клінічний перебіг ІХС. У пацієнтів з ЦД-2 при ІХС, високий ступінь вираженості патологічно змінених метаболічних розладів, ознаками яких є підвищений рівень HbA_{1c} і діабетична дисліпідемія, супроводжується частішим розвитком ускладнень, гіршим клінічним перебігом і прогнозом у хворих.

Як у хворих II групи, так і у хворих з ЦД-2 асоційованим із ІХС, спостерігаються порушення ліпідного обміну у вигляді характерної «діабетичної дисліпідемії»: гіпертриацилгліцеролемії, збільшення процентного вмісту дрібних, щільних ЛПНЩ,

зниження концентрації ХС-ЛПВЩ. При ЦД-2 інсулінорезистентність посилює мобілізацію вільних жирних кислот із жирової тканини, підвищуючи таким чином вироблення в печінці ЛПДНЩ. Тривала дисрегуляція ліпопротеїнліпази в цих умовах призводить до пригнічення катаболізму багатих на триацилгліцероли ЛПДНЩ. У результаті підвищується рівень ТГ і знижується рівень ХС ЛПВЩ. Цей процес посилює вироблення маленьких щільних частинок ЛПНЩ і багатих на ТГ маленьких щільних ЛПВЩ із зниженими антиоксидантними і протизапальними властивостями. Одночасна дія цих змін сприяє посиленому відкладанню ХС в артеріальній стінці стимулюючи атерогенез. Швидке прогресування атеросклерозу при цукровому діабеті пояснюється атерогнною модифікацією ЛПНЩ при взаємодії із альдегідами, які утворюються в процесі аутоокислення глюкози. Глікування їх молекул і накопичення токсичних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) сприяє атерогенній модифікації ЛПНЩ, дисфункції ендотелія і іншим судинним порушенням, які сприяють прогресуванню атеросклерозу в хворих при ІХС [7, 8].

У хворих на ЦД-2 ліпідограма змінюється як кількісно, так і якісно — спостерігається значна гіпертриацилгліцеролемія і зменшення ЛПВЩ разом із появою структурно змінених ЛП з гіперпродукцією дрібних щільних ЛПНЩ. Такі структурні зміни зумовлені перекисним окисненням ліпідів і неферментативним глікуванням аполіпопротеїнів, що разом із гіпергомоцистеїнемією призводять до виникнення атеросклерозу.

Гіпергомоцистеїнемія виникає і посилюється на фоні зниження фолієвої кислоти і кобаламіну, що виникає при тривалому застосуванні цукрознижуючих препаратів у хворих із інсулінорезистентність. Незалежно від походження гіпергомоцистеїнемії, основний механізм її виникнення полягає в зниженні активності реакції реметилювання, яка відновлює гомоцистеїн до метіоніну. Реакція реметилювання гомоцистеїну в клітинах забезпечується 5-метилтетрагідрофолатом (N^5-CH_3-ТГФК) за участі коферменту вітаміна B_{12} — метилкоболаміну. N^5-CH_3-ТГФК — коферментна форма фолієвої кислоти, яка разом з метилкобаламіном бере участь у внутрішньоклітинному утворенні метіоніну. Метилкобаламін бере участь в каталізі гомоцистеїн-метилтрансферази (метіонінсинтетази), що утворює метіонін шляхом перенесення метильної групи з 5-метилтетрагідрофолату на гомоцистеїн. Механізм реакції включає перенесення метильної групи N^5-CH_3-ТГФК на активний центр ферменту з утворенням метил-B_{12}-фермента і наступне перенесення цієї групи на гомоцистеїн. Біохімічне значення реакції полягає в продукуванні метіоніну, який є головним донором метильних груп у чисельних метаболічних реакціях. Недостатність CH_3 сприяє зниженню синтезу білкової компоненти ліпопротеїнів і тому може бути причиною переважання в мембранах і міжклітинному просторі ЛПНЩ і ЛПДНЩ, які сприяють розвитку атеросклерозу. З одного боку, недостатність вітаміну B_{12} супроводжується гальмуванням метіонінсинтетазної активності тканин і накопиченню N^5-CH_3-ТГФК, яка є нездатною для участі в реакціях реметилювання і сприяє розвитку ендогенної недостатності фолієвої кислоти. З іншого боку, при функціональній недостатності кобаламіну чи зниженні його концентрації накопичується гомоцистеїн, проте ще не елімінується за межі клітини, а під впливом цистатіонін-β-синтази за участю піридоксину необернено трансформується через проміжний продукт цистатіонін у цистеїн. Ферменти, які каталізують синтез і розпад цистатіоніна (цистатіонін-β-синтаза і цистатіоназа), містять піридоксальфосфат, який є коферментом піридоксину. При недостатності вітаміну B_6, а відповідно і його коферментів, гомоцистеїн не використовується в синтезі серину з утворенням цистатіоніну і наступним розпадом на гомосерин і цистеїн. Це сприяє підвищенню вмісту гомоцистеїну, за рахунок порушення активності піридоксальзалежних цистатіонін-β-синтази і цистатіонази. В умовах функціональної недостатності ферментної системи, яка забезпечує реметилювання ГЦ і дефіциту вітаміну B_{12} ГЦ під впливом цистатіонін-β-синтази при каталітичній участі вітаміну B_6 через стадію утворення проміжного продукту цистатіоніну необоротно трансформується в цистеїн. Коли цей процес відбувається всередині клітин, ГЦ елімінується в міжклітинний простір і поступає в кров. При дії на ендотеліальну клітини гіпергомоцистеїнемії не тільки підвищує в них концентрацію ліпопротеїдів низької і дуже низької густини та стимулює утворення вільних радикалів, але й зменшує продукцію

релаксуючого фактору і сульфітованих глікозаміногліканів, знижує еластичність інтими і синтез в ендотеліоцитах простацикліну, а також посилює ріст артеріальних клітин [5].

Висновки

Гомоцистеїн — сірковмісна амінокислота, яка є незалежним потужним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань при ЦД-2. Для правильного обміну цієї амінокислоти необхідні вітаміни B_6, B_{12} та B_9. При лікуванні цукрового діабету 2-го типу цукрознижуючими препаратами, вміст фолієвої кислоти і кобаламіну знижується, що веде до гіпергомоцистеїнемії.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів при ЦД-2, відкриває перспективи для вивчення впливу комбінованих варіантів терапевтичного впливу вітамінами на зміни рівня гомоцистеїну у плазмі крові.

H. O. Milovanova, B. O. Tsudzevych, Yu. I. Slyvchuk

HOMOCYSTEINE LEVEL AND CHANGES OF LIPID METABOLISM IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 ASSOCIATED WITH CORONARY HEART DISEASE

S u m m a r y

In the development of type 2 diabetes the important part plays such a vascular pathology as diabetic angiopaty which appeared as a result of endothelial dysfunction. Despite the hyperhomocysteinemia is also present at vascular atherosclerosis. The article presents experimental data determination of homocysteine in the blood in diabetes mellitus type 2. Established that the conditions of prolonged hyperglycemia and content HbA1C> 7 % in the insulin-independent diabetes level of total homocysteine in plasma increases along with the progress of diabetic dyslipidemia.

Г. А. Милованова, Б. О. Цудзевич, Ю. И. Сливчук

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА, АССОЦИИРУЕМЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А н н о т а ц и я

В развитии осложнений сахарного диабета 2-го типа важную роль занимает возникновение сосудистых патологий — диабетических ангиопатий, что неразрывно связано с развитием ендотелиальной дисфункции. В статье приведены экспериментальные данные определения содержимого гомоцистеина в крови при сахарном диабете 2-го типа. Установлено, что при условиях длительной гипергликемии и уровне гликированого гемоглобина (HbA1C) >7 % при инсулиннезависимом сахарном диабете уровень общего гомоцистеина в плазме крови увеличивается рядом с прогрессированием диабетической дислипидемии.

1. American Diabetes Association (2005) Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 28 (suppl. 1) : S4–36S.
2. *Мухин Н. А.* Гипергомоцистеинемия как фактор развития заболеваний сердечнососудистой системы / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Клиническая медицина. — 2001. — № 6. — С. 7–14.
3. *Дербенева С. А.* Гомоцистеин как фактор коронарного риска / С. А. Дербенева, А. В. Погожева // Вопр. Питания. — 2003. — Т. 72, № 5. — С. 43–48.
4. *Cattaneo M.* Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // Thromb. Haemost. — 1999. — V. 81. — P. 165–176.

5. *Alan L.* Homocysteine Metabolism: Nutritional Modulation and Impact on Health and Disease / L. Alan, N. D. Miller, S. Gregory, N. D. Kelly // Alternative Medicine : review. — 1997. — V. 2, N 4. — P. 234–254.

6. *Скибчик В. А.* Вперше виявлений цукровий діабет II типу у хворих в гострий період інфаркту міокарда: діагностична цінність тесту на глікозильований гемоглобін / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 2 (46). — Р. 41–44.

7. *Кіхтяк О. П.* Синдром інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2 та можливості корекції / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2007. — Т. 4. — С. 53–57.

8. *Скибчик В. А.* Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Укр. мед. Часопис. — 2005. — № 1 (45). — С. 26–33.

9. *Jacobsen D. W.* Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease / D. W. Jacobsen // Clin. Chemistry. — 1998. — № 44. — P. 1833–1843.

Рецензент: доктор ветеринарних наук, професор Стояновський В. Г.