Гипергомоцистеинемия у больных с диабетической нефропатией

И.А. Бондарь, В.В. Климонтов

Кафедра эндокринологии (зав. – проф. И.А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом (СД). Изучение факторов сердечно-сосудистого риска при СД и разработка способов их коррекции является актуальной задачей диабетологии.

Новым фактором риска сосудистых поражений признана гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин (ГЦ) – небелковая сульфгидрильная аминокислота, образующаяся в результате внутриклеточного деметилирования метионина. Реакция образования ГЦ обратима: значительная часть ГЦ вновь превращается в метионин, главным образом под действием фолат- и кобаламинзависимых ферментов. Катаболизм ГЦ осуществляется путем превращения в цистеин в необратимой реакции трансульфирования, зависящей от витамина B_6. Нарушение этих механизмов ведет к накоплению ГЦ в клетках и повышению его уровня в крови. В норме в плазме крови взрослого здорового человека содержится 5-15 мкмоль/л ГЦ. При концентрации ГЦ до 30 мкмоль/л говорят об умеренной гипергомоцистеинемии, 30-100 мкмоль/л – средней, более 100 мкмоль/л – тяжелой [1].

Тяжелая гипергомоцистеинемия наблюдается у людей с редкими генетическими дефектами ферментов, вовлеченных в метаболизм ГЦ. Такие пациенты часто погибают в молодом возрасте вследствие раннего атеросклероза, артериальных и венозных тромбоэмболий. Умеренная гипергомоцистеинемия распространена в популяции значительно шире; ее частота у больных с атеросклерозом коронарных, церебральных, периферических артерий составляет 15-40% [14]. В последнее десятилетие показано, что умеренная гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска атеросклероза [5], инфаркта миокарда [24], инсульта [20] и прогностическим маркером летального исхода [10].

Повышение уровня ГЦ в крови нередко обнаруживается при СД, особенно у больных со сниженной функцией почек [3, 6, 8, 11, 16]. Основной причиной развития гипергомоцистеинемии у таких пациентов считают нарушение почечного клиренса ГЦ. Роль избытка ГЦ в развитии начальных стадий диабетической нефропатии (ДН) остается дискуссионной. В одних работах обнаружена взаимосвязь между повышенной экскрецией альбумина и концентрацией ГЦ в крови [13, 25], а в исследовании Hoorn показано, что уровень ГЦ является важной и независимой детерминантой развития микроальбуминурии как в общей популяции, так и среди пациентов с СД [12]. По другим данным, микроальбуминурия при диабете не связана с повышением гомоцистеинемии [6, 9].

Целью нашей работы стало изучение уровня ГЦ в сыворотке крови у больных СД типа 1 с сохранной азотвыделительной функцией почек.

Объем и методы исследования

Обследовано 30 больных СД типа 1 (10 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 16 до 50 лет (средний возраст 29,8±8,8 лет), с длительностью заболевания от 2 мес до 26 лет (в среднем 6,0±5,8 года). Больные с признаками почечной недостаточности, кетоацидозом, а также пациенты, получавшие препараты, влияющие на обмен ГЦ (фолиевая кислота, поливитамины и др.), в обследование не включались; 12 обследованных пациентов являлись курильщиками.

В зависимости от выраженности ДН больные распределены на 3 группы: в 1-ю вошли больные с нормальной экскрецией белка с мочой, во 2-ю – пациенты с микроальбуминурией, в 3-ю – больные с ДН на стадии протеинурии. Как видно из таблицы, группы были сопоставимы по половому, возрастному составу и степени компенсации СД. У пациентов с выраженной нефропатией отмечена бóльшая длительность заболевания, более высокое артериальное давление (АД) и тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц.

Клинико-лабораторная характеристика больных

Показатель	Группы больных		
	1-я (n=13)	2-я (n=10)	3-я (n=7)
Пол, м/ж	4/9	3/7	3/4
Возраст, годы	29,4±8,2	28,7±9,1	32,5±10,6
Длительность СД, годы	3,3±4,1	7,5±7,7	9,7±5,4*
HbA1c, %	12,7±2,9	12,3±3,3	12,0±5,0
Гликемия среднесуточная, ммоль/л	9,8±3,1	8,9±3,1	11,1±2,8
Холестерин, ммоль/л	4,8±1,3	4,8±0,8	5,3±1,2
Триглицериды, ммоль/л	0,9±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2
АД систолическое, мм рт. ст.	117,3±8,3	114,4±10,1	143,3±30,1**
АД диастолическое, мм рт. ст.	75,0±5,8	73,3±8,7	83,3±16,3
СКФ, мл/мин	108,5±15,1	116,6±25,4	91,8±25,8
Антиген ФВ в плазме крови, %	105,1 (101,2-106,2)	123,2 (117,1-130,2)*	121,7 (112,3-136,9)*

* – достоверные ($p<0,05$) различия с 1-й группой больных,
** – достоверные ($p<0,05$) различия с 1-й и со 2-й группой.

HbA1c определяли хроматографическим методом на автоанализаторе «DiaSTAT» фирмы «BioRad» (США). Суточную протеинурию исследовали стандартным методом с сульфосалициловой кислотой (трехкратно). При отсутствии протеинурии определяли альбуминурию методом лазерной нефелометрии с помощью наборов «Orion» фирмы «Orion Diagnostica» (Финляндия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) измеряли по клиренсу эндогенного креатинина. Содержание антигена фактора Виллебранда

(ФВ) в плазме крови исследовали ELISA-методом с использованием наборов «ASSERACHROM vWF» фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия).[1]

Уровень общего (свободного и связанного с белками) ГЦ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Axis» (Норвегия).

Статистическая обработка проведена с использованием программы STATISTICA 99 (StatSoft, США). Гипотеза о нормальности распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Нормальное распределение имели все изученные признаки, за исключением уровня ФВ и ГЦ. Достоверность различий по этим двум признакам оценивалась по V-критерию Манна-Уитни, в остальных случаях – по критерию Стьюдента. Взаимосвязь уровня ГЦ с другими показателями состояния больных оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены как средние и стандартные отклонения, а в случае ФВ и ГЦ как медианы и интерквартильные интервалы (25-й и 75-й процентили). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Концентрация ГЦ у пациентов с СД варьировала в диапазоне от 7,4 до 40,4 мкмоль/л (медиана – 14,8, интервал 13,8-16,1 мкмоль/л), в контрольной группе – от 7,5 до 10,2 мкмоль/л (медиана – 9,2, интервал 9,0-9,9 мкмоль/л). Таким образом, средний уровень общего ГЦ у больных СД был существенно выше, чем у здоровых лиц ($p<0,01$). Содержание ГЦ, превышающее верхнюю границу нормы (15 мкмоль/л), обнаружено у 13 больных (43,3%). Найденная частота гипергомоцистеинемии сопоставима с данными других исследователей [6, 16]. Степень гипергомоцистеинемии чаще была умеренной (от 15 до 30 мкмоль/л) и лишь в трех случаях выше 30 мкмоль/л.

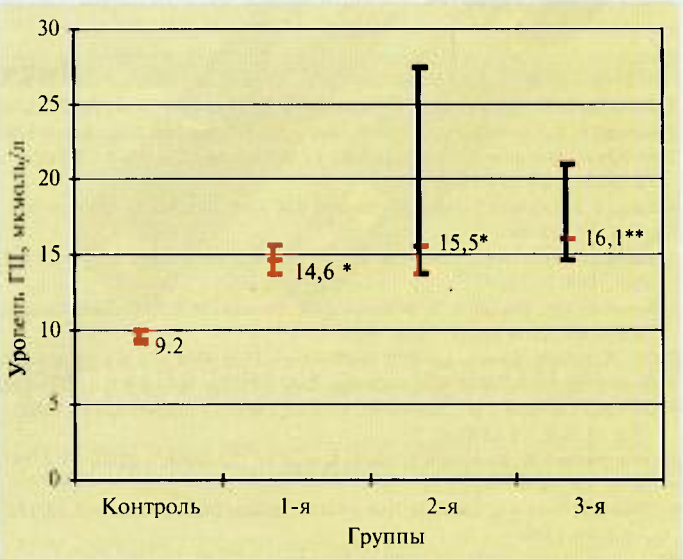
У больных с ДН обнаружен достоверно более высокий уровень ГЦ (медиана 15,2; интервал 14,2-17,8 мкмоль/л) в сравнении с пациентами с нормальной экскрецией альбумина с мочой (медиана 14,6; интервал 13,8-15,3 мкмоль/л, $p<0,05$). Случаи наиболее высокой гипергомоцистеинемии обнаружены в группе больных с начинающейся нефропатией (см. рисунок). Концентрация ГЦ в данной группе прямо коррелировала с величиной альбуминурии ($r=0,57$, $p<0,01$), однако, вопреки данным F. Wollesen и соавт. [27], не зависела от СКФ ($r=0,24$, $p>0,05$).

Ранее было показано, что гипергомоцистеинемия часто присутствует у больных с ДН на стадии хронической почечной недостаточности, что связывают со снижением величины клубочковой фильтрации и, следовательно, почечного клиренса ГЦ [11]. Нами показана высокая частота гипергомоцистеинемии у больных СД с нормальной СКФ. Повышенный уровень ГЦ в данной группе может быть следствием дефицита в питании фолиевой кислоты и витаминов группы В, необходимых для нормального метаболизма ГЦ. Доказано, что уровень ГЦ у больных СД отрицательно коррелирует с содержанием в крови фолатов и витамина B_{12} [15, 19, 27].

На уровень ГЦ могли оказать влияние генетические особенности пациентов. В литературе обсуждается взаимосвязь гомоцистеинемии с полиморфизмом гена метилен-тетрагидрофолатредуктазы, необходимой для реметилирования ГЦ в метионин. Обнаружена мутация гена этого фермента, приводящая к замене аланина на валин (Ala→Val) в положении 226 аминокислотной цепи, в результате чего синтезируется термолабильный вариант фермента с пониженной активностью.

В ряде исследований обнаружено, что у страдающих СД вариант «Val/Val» ассоциирован с нефропатией [17, 25] и повышенным уровнем ГЦ [15, 22].

Избыток ГЦ в крови больных с ДН может существенно отягощать прогноз. Прежде всего это касается прогноза нефропатии. По данным проспективного исследования P. Hovind и соавт. [11], у пациентов с гипергомоцистеинемией снижение функции почек происходит более быстрыми темпами, чем у больных с нормальным уровнем ГЦ. При наличии гипергомоцистеинемии повышен риск развития макроангиопатий. Известно, что многие больные с ДН погибают от сердечно-сосудистых катастроф, не доживая до стадии уремии. В связи с этим важно отметить, что уровень ГЦ в крови при СД ассоциирован с поражением крупных сосудов [6, 7]. В частности, риск развития ИБС у больных СД типа 1 с умеренной гипергомоцистеинемией повышен в 6 раз [18]. В нидерландском проспективном исследовании Hoorn, включавшем почти 2500 человек, в том числе 625 больных СД типа 2, установлено, что повышенный уровень ГЦ у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,6 раза, летального исхода в течение 5 лет – в 2,5 раза [10]. Взаимосвязь повышенного уровня ГЦ с риском поражений сосудов мо-



Уровень ГЦ в сыворотке крови у больных СД типа 1 с различными стадиями ДН.
Данные представлены как медианы (обозначены цифрами), 25-й и 75-й процентили. * – достоверное ($p<0,05$) различие с контролем.

[1] Указанные исследования выполнены в лабораториях Новосибирской областной клинической больницы.

жет реализоваться через такие механизмы, как дисфункция эндотелия, окислительный стресс, неспецифическое воспаление, активация системы гемостаза [1].

Таким образом, гипергомоцистеинемия может быть одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ДН. Наблюдавшиеся нами больные с гипергомоцистеинемией к моменту проведения исследования не имели признаков макроангиопатий, что, вероятно, объясняется их молодым возрастом (28,6±8,8 лет) и небольшой длительностью СД (5,1±4,7 года). Тем не менее, с учетом приведенных литературных данных, существует высокая вероятность развития у них макрососудистых поражений в дальнейшем.

Нами проанализирована взаимосвязь уровня ГЦ с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что повышать концентрацию ГЦ в крови может курение [21]. Нам не удалось зафиксировать достоверных отличий уровня ГЦ в зависимости от этого фактора. Уровень ГЦ не коррелировал с величиной систолического и диастолического АД ($r=-0,21$, $p>0,05$ и $r=-0,11$, $p>0,05$ соответственно). Установлены слабые положительные корреляции между уровнем ГЦ и триглицеридов ($r=0,34$, $p<0,05$), а также ГЦ и общего холестерина ($r=0,29$, $p<0,05$).

Представляет интерес взаимосвязь концентрации ГЦ с эндотелиальной дисфункцией. Данные литературы свидетельствуют, что длительно существующая гипергомоцистеинемия может усугублять свойственную СД дисфункцию эндотелия, в частности, нарушать эндотелийзависимую релаксацию сосудов [23]. В качестве маркера повреждения эндотелия нами исследован уровень антигена ФВ в плазме крови. Как видно из таблицы, повышенное содержание ФВ обнаружено у больных с ДН, в то время как у пациентов с нормоальбуминурией показатель не отличался от нормы (значения в контроле: медиана 100,5%; интерквартильный интервал 99,5-103,2%). Сопоставление изменений уровня ФВ и ГЦ показало, что данные параметры изменялись однонаправленно, однако не коррелировали между собой. Вклад повышенного уровня ГЦ в формирование дисфункции эндотелия при СД заслуживает дальнейших исследований.

Нами не установлено значимых корреляций уровня ГЦ со среднесуточной гликемией и HbA1c. В других работах также не найдена взаимосвязь гомоцистеинемии со степенью метаболического контроля [3, 19]. Таким образом, гипергомоцистеинемия является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений СД, независимым от изменений гликемии.

Полученные результаты ставят вопрос о необходимости скрининга и коррекции гипергомоцистеинемии у больных СД. С целью снижения концентрации ГЦ используют фолиевую кислоту в физиологических или супрафизиологических дозах, а также сочетание фолиевой кислоты с витаминами группы В [2, 4]. Показано, что прием фолатов при СД не только снижает уровень ГЦ, но и улучшает функцию эндотелия [26]. Длительные проспективные исследования необходимы для ответа на вопрос, может ли терапия фолиевой кислотой и витаминами группы В привести к снижению сердечно-сосудистой летальности при СД.

Проведенное исследование показало высокую частоту повышения уровня ГЦ у больных СД типа 1 с начинающейся и явной нефропатией. Гипергомоцистеинемия у данных больных может быть неблагоприятным прогностическим фактором, повышающим риск атеротромботических осложнений и летального исхода. Следует избегать назначения таким пациентам препаратов, повышающих уровень ГЦ в крови (метионин, фибраты, холестирамин, никотиновая кислота и другие). Коррекция гипергомоцистеинемии может осуществляться препаратами фолиевой кислоты и витаминов B_6 и B_{12}.

Литература

1. Шевченко О. П., Олефиренко Г. А., Червякова Н. В. Гомоцистеин. – М., 2002. – 47 с.
2. Aarsand A. K., Carlsen S. M. // J. Intern. Med. – 1998. – Vol. 244, N 2. – P. 169-174.
3. Abdella N., Mojiminiyi O. A., Akanji A. O. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2000. – Vol. 50, N 3. – P. 177-185.
4. Baliga B. S., Reynolds T., Fink L. M., Fonseca V. A. // Endocr. Pract. – 2000. – Vol. 6, N 6. – P. 435-441.
5. Boushey C., Beresford S., Omenn G. et al. // JAMA. – 1995. – Vol. 274, N 13. – P. 1049-1057.
6. Buysschaert M., Dramais A. S., Wallemacq P. E., Hermans M. P. // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23, N 12. – P. 1816-1822.
7. Chico A., Perez A., Cordoba A. et al. // Diabetologia. – 1998. – Vol. 416, N 6. – P. 684-693.
8. Emoto M., Kanda H., Shoji T. et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, N 3. – P. 533-538.
9. Gonzalez-Clemente J. M., Deulofeu R., Mitjavila J. et al. // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, N 3. – P. 632-633.
10. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101, N 13. – P. 1506-1511.
11. Hovind P., Tarnow L., Rossing P. et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 38, N 6. – P. 1376-1380.
12. Jager A., Kostense P. J., Nijpels G. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 74-81.
13. Lanfredini M., Fiorina P., Peca M. G. et al. // Metabolism. – 1998. – Vol. 47, N 8. – P. 915-921.
14. Malinow M. R. // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41, N 1. – P. 173-176.
15. Mazza A., Motti C., Nulli A. et al. // Metabolism. – 2000. – Vol. 49, N 6. – P. 718-723.
16. Munshi M. N., Stone A., Fink L., Fonseca V. // Metabolism. – 1996. – Vol. 45, N 1. – P. 133-135.
17. Neugebauer S., Baba T., Watanabe T. // Lancet. – 1998. – Vol. 352, N 9126. – P. 454.
18. Neugebauer S., Tarnow L., Stehouwer C. et al. // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45, N 9. – P. 1315-1324.
19. Pavia C., Ferrer I., Valls C. et al. // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23, N 1. – P. 84-87.
20. Perry I. J., Refsum H., Morris R. W. et al. // Lancet. – 1995. – Vol. 346, N 8987. – P. 1395-1398.
21. Refsum H., Ueland P. M., Nygard O., Vollset S. E. // Annual. Rev. Medicine. – 1998. – Vol. 49. – P. 31-62.
22. Scaglione L., Gambino R., Rolfo E. et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32, N 1. – P. 24-28.
23. Shukla N., Thompson C. S., Angelini G. D. et al. // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45, N 9. – P. 1325-1331.
24. Stampfer M. J., Malinow M. R., Willett W. C. et al. // JAMA. – 1992. – Vol. 268, N 7. – P. 877-881.
25. Vaccaro O., Perna A. F., Mancini F. P. et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2000. – Vol. 10, N 6. – P. 297-304.
26. Van Etten R. W., de Koning E. J. P., Verhaar M. C. et al. // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45, N 7. – P. 1004-1010.
27. Wollesen F., Brattstrom L., Refsum H. et al. // Kidney Int. – 1999. – Vol. 55, N 3. – P. 1028-1035.