

Н.А. Кравчун, д.м.н., профессор, Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, г. Харків; И.П. Дунаева, Харьковський національний медичний університет

Гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа

В последние годы активно изучается влияние нетрадиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на раннее развитие атеросклероза, а также осуществляется поиск методов их медикаментозной коррекции.

Многочисленные эпидемиологические исследования продемонстрировали высокую частоту встречаемости атеросклероза сосудов мозга, сердца, нижних конечностей, инфаркта миокарда и смертности у лиц с гипергомоцистеинемией (ГГ). При суммировании имеющихся данных отмечено, что 10% риска возникновения коронарной болезни сердца в общей популяции может быть связано с ГГ. Повышение концентрации гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови на 5 мкмоль/л может увеличить риск развития заболевания в той же степени, что и повышение содержания холестерина на 20 мг/дл (0,52 ммоль/л). Показано также, что значительное увеличение концентрации этой аминокислоты в крови (более 22 мкмоль/л) связано с четырехкратным повышением риска возникновения тромбоза глубоких вен.

ГЦ — серосодержащая аминокислота, являющаяся продуктом метаболического превращения незаменимой аминокислоты метионина. Кофакторами ферментов, принимающих участие в указанных метаболических превращениях, являются витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота.

ГЦ метаболизируется в ходе двух основных реакций:

- ремитилирования в метионин;
- транссульфирования в цистеин.

У здорового человека в плазме крови ГЦ присутствует всегда, и с возрастом его концентрация увеличивается. Нормальные диапазоны содержания ГЦ в сыворотке крови натошак широко варьируют (от 5 до 15 мкмоль/л), увеличиваясь с возрастом, несколько выше этот показатель у мужчин. Патологическое постепенное воздействие ГЦ на стенки сосудов начинается со значений, превышающих 11 мкмоль/л. Умеренно повышенной считается его концентрация 15–30 мкмоль/л, повышенной в средней степени — от 30 до 100 мкмоль/л, значительно повышенной — более 100 мкмоль/л. Тяжелая ГГ встречается достаточно редко, в то время как умеренное увеличение содержания ГЦ может отмечаться в популяции в 5–7% случаев.

В 1969 г. McCully впервые опубликовал данные о наличии у больных с гомоцистеинурией атеросклеротических повреждений и выдвинул теорию о существовании патогенетической связи между атеросклерозом и ГГ [1].

Повышение содержания ГЦ на 5,0 мкмоль/л натошак увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 1,6–1,8 раза.

Увеличение концентрации ГЦ может быть обусловлено:

- недостатком витаминов (фолиевой кислоты, витаминов В₆, В₁₂);
- патологией щитовидной железы;
- сахарным диабетом (СД);
- почечной недостаточностью;
- пролиферативными заболеваниями;
- генетически обусловленной недостаточностью ферментов;
- приемом медикаментов (метотрексата — антагониста фолиевой кислоты; метилпреднизолона; эстрогенсодержащих контрацептивов; некоторых противосудорожных, гиполипидемических препаратов, диуретиков при длительном их применении; теofilлина);
- факторами, связанными с образом жизни (курением, чрезмерным употреблением алкоголя, кофе);
- психоэмоциональными нагрузками;
- малоподвижным образом жизни.

Механизм неблагоприятного влияния ГЦ на сосудистое русло пока до конца не ясен. Предполагается, что ГЦ быстро окисляется в плазме крови, в результате чего образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к нарушению их многочисленных функций, а также окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), непосредственная активация коагуляционного каскада. Продемонстрирована также способность ГЦ стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. В клиническом исследовании показано, что ГЦ может вызывать подавление эндотелийзависимой вазодилатации артерий в ответ на изменение кровотока, и связано это,

очевидно, с угнетением оксида азота [2, 3]. Предполагается также наличие других механизмов, которые могут привести к тромбозу (понижение выживаемости тромбоцитов, увеличение синтеза фактора V, инактивация эндотелиального антикоагулянтного протеина С или нарушение переработки и секреции фактора Виллебранда).

Экспериментальные данные позволяют предположить, что атерогенное влияние ГГ обусловлено дисфункцией эндотелия и повреждениями, которые, в свою очередь, сопровождаются активацией тромбоцитов и тромбогенезом [4, 5]. Гипотеза сосудистого повреждения, связанного с ГГ, объясняется формированием свободных радикалов, которые вызывают окислительное повреждение сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток и повреждение эндотелиальной функции и структур, повышение тромбогенности, что, в конечном счете, приводит к тромбозу артерии. Прямое токсическое повреждение клеток эндотелия при ГГ, показанное *in vitro* и *in vivo* (включая экспериментальные данные на обезьянах), связано преимущественно с:

- образованием мощных свободных радикалов;
- нарушенной продукцией эндотелием NO и эндотелиальной дисфункцией как доказательством повреждения эндотелийзависимой вазодилатации у обезьян и людей с повышенными уровнями ГЦ;
- стимуляцией пролиферации гладкомышечных клеток;
- липидными нарушениями, включающими повышенные уровни триглицеридов (ТГ) и повышенную чувствительность к перекисному окислению липидов.

Другие авторы [6, 7] предполагают, что данный механизм осуществляется через повышенную тромбогенность, обусловленную избыточной адгезией тромбоцитов; выходом тромбоцитарных факторов роста, вторичных к ГЦ-индуцированному повреждению эндотелиальных клеток; активацию факторов V, X и XII; ингибирование активации протеина С; экспрессию тромбомодулина на поверхности клеток; снижение активности тканевого активатора плазминогена. Таким образом, по мнению ряда авторов [8–11], связь повышенного содержания ГЦ в крови с возникновением атеротромбоза, продемонстрированная в эпидемиологических исследованиях, не вызывает сомнений. Поэтому исследование таких факторов риска, как активация свободнорадикального окисления, дисфункция эндотелия и ГГ, характерных для атеросклероза, актуально и для пациентов с СД 2 типа, синдромом инсулинорезистентности.

Схематически патологические эффекты ГГ представлены на рисунке 1.

Воздействие ГЦ на сосудистую стенку и свертывающую систему крови схематически представлено на рисунках 2 и 3.

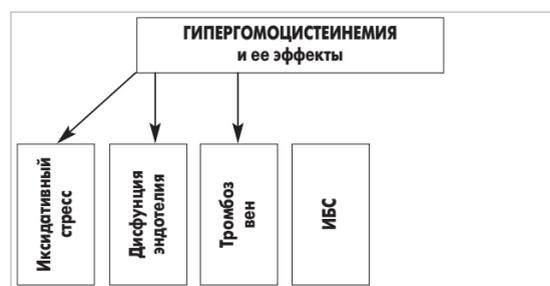


Рис. 1. Патологические эффекты ГГ



Н.А. Кравчун

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что повышение уровня ГЦ является фактором риска возникновения целого ряда патологических состояний — атеросклероза, тромбозов, сосудистых заболеваний головного мозга и деменции, а также увеличивает эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс [12–16].

Причиной ГГ при СД является гипергликемия, которая способствует потере витаминов группы В, играющих важную роль в обмене ГЦ.

Для ГГ при СД характерным является повреждение стенок сосудов, которое вызвано окислительным стрессом (дисфункция и усиление пролиферации эндотелия, а также пролиферации гладкомышечных клеток).

У больных СД ГЦ может взаимодействовать с недоокисленными продуктами гликолиза, что в ряде случаев приводит к повреждению эндотелиальных клеток и ускорению развития сердечно-сосудистых заболеваний.

При сочетании СД и повышенного уровня ГЦ чаще возникают сосудистые осложнения (заболевания периферических сосудов, нефропатия, ретинопатия и др.).

Целью проведенного нами исследования было оценить уровень ГЦ у больных СД 2 типа в зависимости от возраста, длительности заболевания, компенсации углеводного обмена, метаболических нарушений.

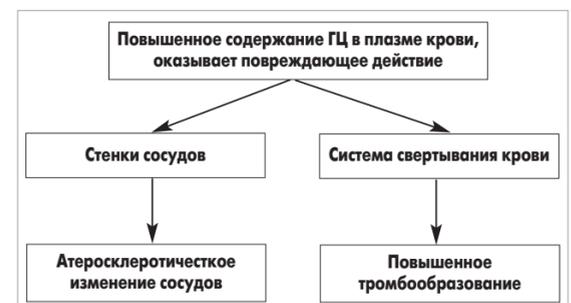


Рис. 2. Воздействие ГГ на свертывающую систему крови



Рис. 3. ГГ и сосудистая дисфункция

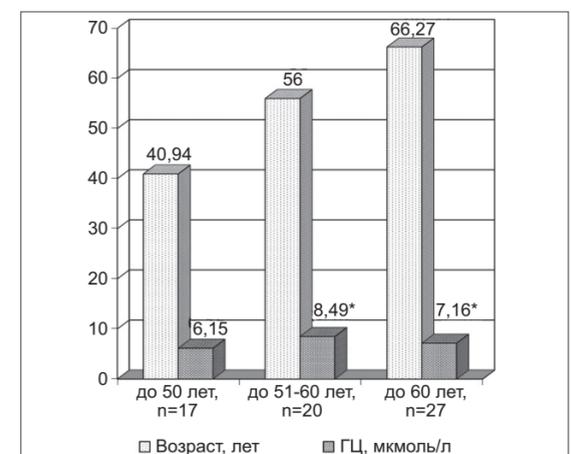


Рис. 4. Содержание ГЦ в сыворотке крови больных СД 2 типа в зависимости от возраста

Под нашим наблюдением находилось 64 пациента с СД 2 типа (13 мужчин и 51 женщина). У 38% из них (25 больных) уровень ГЦ составил $10,24 \pm 0,51$ мкмоль/л; у 62% (39 больных) – $6,45 \pm 0,8$ мкмоль/л.

Установлено, что с увеличением возраста пациентов до 60 лет уровень ГЦ имеет тенденцию к повышению, а у больных старше 60 лет этот показатель снижается (рис. 4).

Проведено определение содержания ГЦ в сыворотке крови у больных СД 2 типа в зависимости от длительности СД. Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня ГЦ с увеличением продолжительности заболевания (рис. 5).

Как видно из приведенных данных (рис. 6), у больных СД 2 типа с ожирением уровень ГЦ достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о зависимости уровня ГЦ у пациентов с СД 2 типа от возраста пациентов, длительности заболевания СД, массы тела, показателей липидного обмена и свертывающей системы крови.

Пути коррекции гипергомоцистеинемии

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Дефицит витаминов В₆, В₁₂, В₉, возникший в результате особенностей диеты и нарушения абсорбции, признан одним из основных факторов развития ГГ. Установлено, что применение препаратов витаминов группы В позволяет уменьшить

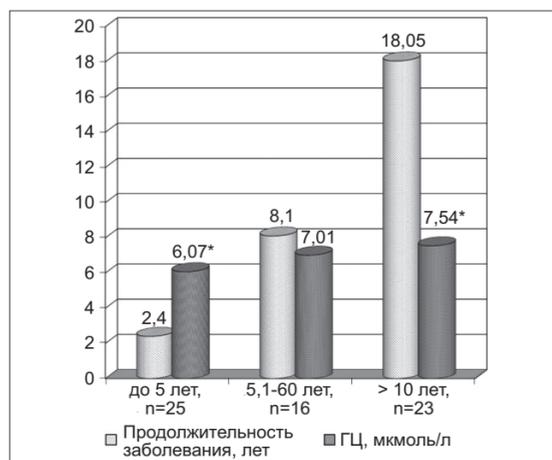


Рис. 5. Содержание ГЦ в сыворотке крови больных СД 2 типа в зависимости от продолжительности заболевания

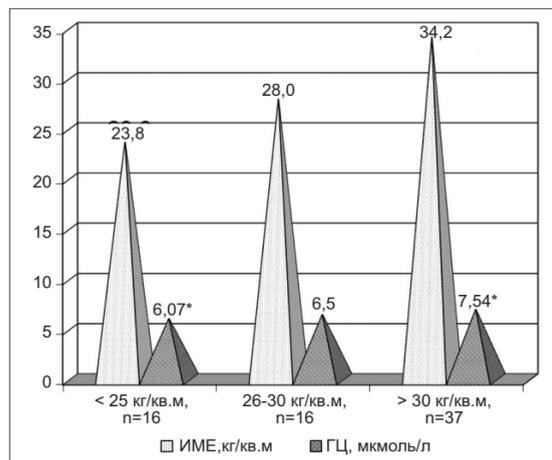


Рис. 6. Содержание ГЦ в сыворотке крови больных СД 2 типа в зависимости от массы тела

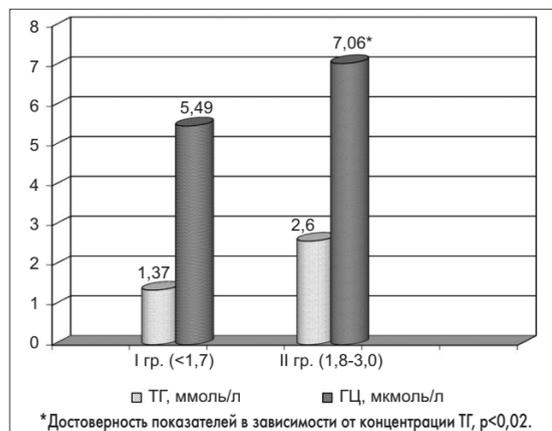


Рис. 7. Содержание ГЦ в зависимости от уровня ТГ

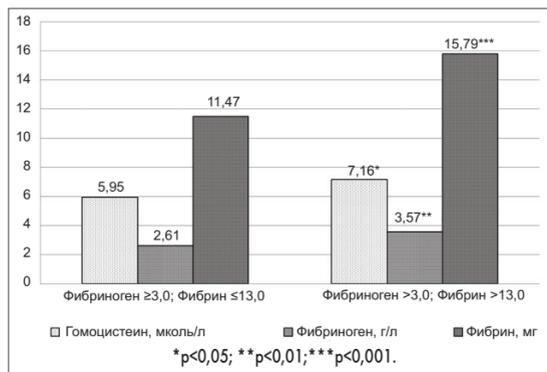


Рис. 9. Уровень ГЦ в сыворотке крови больных СД 2 типа в зависимости от некоторых показателей свертывающей системы крови

содержание ГЦ в крови [17]. На основании гомоцистеиновой теории развития атеросклероза объясняется наличие возможной связи ГГ с формированием сосудистой патологии.

Установлено, что применение высоких доз витаминов группы В способствовало значительному снижению прогрессирования атеросклероза на ранних стадиях [18]. Уменьшение уровня ГЦ путем назначения витаминов группы В (В₆, В₉, В₁₂) сокращает риск развития инсульта [19].

У пациентов, перенесших инсульт, короткий курс лечения витаминами В₆, В₉, и В₁₂ достоверно снижал уровни ГЦ, уменьшал толщину комплекса интима-медиа каротидных артерий и улучшал вазодилатацию [14]. Еще в одном исследовании прием указанных витаминов в течение года способствовал достоверному уменьшению толщины интима-медиа сонных артерий [16].

Заключение

Представленный анализ данных литературы, касающихся роли ГГ в развитии сосудистой патологии, ее связи с сосудистыми и метаболическими нарушениями у пациентов с СД 2 типа, подтвержденный результатами наших собственных исследований, свидетельствует о возрастающей роли ГГ в организме человека.

Перспективным направлением в снижении ГГ является прием витаминов группы В.

Литература

- McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis / K.S. McCully // Amer. J. Pathology. – 1969. – Vol. 56. – P. 111-128.
- Fu W. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo / W. Fu, N. Dudman, M. Perry, X. Wang // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 161, Suppl. 1. – P. 169-76.
- Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans / A. Tawakol, M. Forgiione, M. Stuehlinger et al. // JACC. – 2002. – Vol. 40, Suppl. 6. – P. 1051-8.
- Hansrani M. Homocysteine in myointimal hyperplasia / M. Hansrani, J. Gillespie, G. Stansby // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2002. – Vol. 23. – P. 3-10.
- Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention / D. Genser // Cardiovasc. Rev. Rep. – 2003. – Vol. 24, Suppl. 5. – P. 253-8.
- Mayer E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 517-27.
- Stein J. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease / J. Stein, P. Mc Bride // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1301-1306.
- Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project / M. Graham, L. Daly, H. Refsum et al. // JAMA. – 1997. – Vol. 277, Suppl. 22. – P. 1775-1781.
- Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects / V. Fonseca, S. Mudaliar, B. Schmidt et al. // Metabolism. – 1998. – Vol. 47. – P. 686-689.
- Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects / E. Giltay, E. Hoogeveen, J. Elbers et al. // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 139. – P. 197-198.
- Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat / V. Fonseca, A. Dicker-Brown, S. Ranganathan et al. // Metabolism. – 2000. – Vol. 49. – P. 736-741.
- Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults / R. Clarke, J. Birks, E. Nexo et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86, Suppl. 5. – P. 1384-1391.
- Van Dam F. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: a systematic review / F. Van Dam, W.A. Van Gool // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2009. – Vol. 48, Suppl. 3. – P. 425-430.
- The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis / K. Potter, G.J. Hankey, D.J. Green et al. // BMC Cardiovasc. Disord. – 2008. – Vol. 8. – P. 24.
- Fisher, M. Nutrition and stroke prevention [Text] / M. Fisher, K. Lees // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2430-2435.
- Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, vitamins B6 and B12 / U. Till, P. Rohl, A. Jentsch et al. // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 181, Suppl. 1. – P. 131-135.
- Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men / L. Flicker, S. Vasikaran, J.M. Acres et al. // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 547-549.
- High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: randomized controlled trial / H.N. Hodis, W.J. Mack, L. Dustin et al. // Stroke. – 2009. – Vol. 40, Suppl. 3. – P. 730-736.
- Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: addition finding from the HOPE 2 trial / G. Saposnik, J.G. Ray, P. Sheridan et al. // Stroke. – 2009. – Vol. 40, Suppl. 4. – P. 1365-1372.

Новини

Сравнение различных схем инсулинотерапии в достижении гликемического контроля при СД 2 типа: результаты исследования OSIRIS

Целью данного исследования было сравнить эффективность в отношении гликемического контроля постепенного добавления прандиального инсулина к базальному и стартового базис-болюсного режима при сахарном диабете (СД) 2 типа у пациентов, у которых заболевание не контролируется субоптимальными дозами пероральных сахароснижающих средств и однократным введением базального инсулина.

В международном рандомизированном исследовании в параллельных группах с дизайном non-inferiority приняли участие 811 больных СД 2 типа, использующих базальный инсулин в дополнение к пероральной терапии и имеющих при этом неудовлетворительный контроль гликемии. Эти пациенты применяли в течение 6 мес до начала исследования инсулин гларгин на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов. Критериями включения в испытание были уровень HbA_{1c} >7%, уровень глюкозы в плазме крови натощак <120 мг/дл. Участников (n=476) рандомизировали в одну из трех групп для проведения терапии в течение 12 мес по одной из трех схем, а именно:

- инсулин гларгин + метформин + сразу 3 инъекции инсулина глюлизин;
- инсулин гларгин + метформин + 1-3 инъекции инсулина глюлизин;
- метформин + инсулиновый секретогог + 1-3 инъекции глюлизина.

Задачей исследования было показать, что вторая и третья схемы не уступают первой.

Скорректированная разница по уровню HbA_{1c} между группами лечения по второй и первой схеме в популяции PP (лечение согласно протоколу исследования) превысила лимит, установленный для non-inferiority (0,228; 95% ДИ от -0,018 до 0,473). В то же время зафиксирована достоверно меньшая прибавка массы тела в группе терапии по второй схеме по сравнению с группой лечения по первой схеме. Частота других нежелательных явлений в целом была сопоставима между группами. В подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} менее 8% было показано, что эффективность терапии по второй схеме не уступает таковой по первой схеме.

Таким образом, несмотря на то что в общей популяции исследования не было показано преимуществ лечения по первой схеме по сравнению с таковой по второй схеме в отношении гликемического контроля, постепенная интенсификация инсулинотерапии с пошаговым добавлением инсулина глюлизин к инсулину гларгин показала достаточно высокую эффективность, близкую к таковой базис-болюсного режима, и при этом значительно меньшую прибавку массы тела у больных.

Raccach D. et al. Diabetes Metab. 2012, Oct 29.

Сравнение влияния монотерапии производными сульфонилмочевины и метформином на риск кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа: результаты когортного исследования

Эффекты производных сульфонилмочевины и метформина на кардиоваскулярные исходы при СД 2 типа недостаточно хорошо изучены. Чтобы сравнить влияние препаратов сульфонилмочевины и метформина на частоту кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, инсульта) и риск смерти было проведено ретроспективное когортное исследование.

Для этого была проанализирована база данных Национальной администрации по охране здоровья ветеранов (National Veterans Health Administration) США. В исследование включили пациентов с СД 2 типа, которые получали метформин или препараты сульфонилмочевины. Исключались из анализа лица с хроническими заболеваниями почек или другими серьезными сопутствующими заболеваниями. Комбинированной первичной конечной точкой была частота госпитализации по поводу инфаркта миокарда, инсульта или смерти; учитывались такие факторы, как схема лечения, уровни холестерина, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), креатинина, артериального давления, индекс массы тела, расходы системы здравоохранения, наличие сопутствующих заболеваний.

Из 253 690 пациентов, которым была назначена сахароснижающая монотерапия, 98 665 человек получали препарат сульфонилмочевины и 155 025 – метформин. Частота первичной конечной точки составила 18,2 случая на 1000 пациенто-лет при использовании препарата сульфонилмочевины и 10,4 случая на 1000 пациенто-лет при применении метформина (скорректированная разница между группами по показателям распространенности – 2,2 с 95% ДИ от 1,4 до 3,0; скорректированный ОР 1,21; 95% ДИ 1,13-1,30).

Результаты были сопоставимы как для глибенкламида (ОР 1,26; 95% ДИ 1,16-1,37), так и для глипизида (ОР 1,15; 95% ДИ 1,06-1,26) в разных подгруппах (в зависимости от анамнеза, наличия сердечно-сосудистых заболеваний, возраста, массы тела, уровня альбуминурии).

Основным ограничением этого исследования было то, что его участниками являлись только ветераны, преимущественно мужчины европеоидной расы.

Тем не менее был сделан вывод, что применение препаратов сульфонилмочевины по сравнению с метформином для стартовой терапии СД ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярных событий или смерти.

Roumie C.L. et al. Ann Intern Med. 2012 Nov 6; 157 (9): 601-610.

Подготовила Наталья Мищенко