

Влияние гомоцистеинемии на развитие диабетической нефро- и ретинопатии у подростков

Ж.В. Шуцкая, Е.Б. Башнина, О.В. Мочкина, Т.А. Дубинина, Т.Ю. Трясова

Городской Диабетологический Центр для детей и подростков ГУЗ ДГП № 44, Санкт-Петербург

Цель исследования. Изучение гомоцистеинемии у детей и подростков с сахарным диабетом (СД)1, как независимого фактора риска в развитии диабетической нефро- и ретинопатии (ДН, ДР).

Материалы и методы. Обследовано 29 подростков (19 девочек и 10 мальчиков) с СД1. Диагностика ДН и ДР была осуществлена согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам СД1. Для определения уровня гомоцистеина в плазме использовали метод ИФА.

Результаты. Уровень гомоцистеина в плазме у больных с ДН был выше ($6,4 \pm 1,6$, $n=10$) по сравнению с группой ДР ($5,3 \pm 1,7$, $n=9$) и контрольной группой ($5,6 \pm 1,8$, $n=10$). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, уровню HbA_{1c}.

Заключение. Выявленный более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с ДН по сравнению ДР и группой контроля позволяет рассматривать этот показатель как независимый фактор риска наряду с основными в патогенезе диабетических микроангиопатий (главным образом, нефропатии). Определение у подростков с СД1 повышения уровня гомоцистеина в плазме крови требует дополнительной коррекции специфическими препаратами.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, подростки, гомоцистеинемия.

Effect of homocysteinemia on the development of diabetic nephro- and retinopathy in adolescents

Zh.V. Shutskaia, E.B. Bashnina, O.V. Mochkin, T.A. Dubinina, T.Yu. Tryasova

Aim. To consider homocysteinemia in children and adolescents with diabetes mellitus (DM1) as an independent risk factor of diabetic nephro- and retinopathy (DN and DR). Materials and methods. Twenty nine adolescents (19 girls and 10 boys) with DM1 were examined. DN and DR were diagnosed in conformity with medical aid standards for DM1 patients. Plasma homocysteine level was measured by IEA.

Results. Plasma homocysteine level in DN patients was higher (6.4 ± 1.6 , $n=10$) than in DR group (5.3 ± 1.7 , $n=9$) and controls (5.6 ± 1.8 , $n=10$). Patients of all study groups were comparable in terms of age, DM duration, and HbA_{1c} level.

Conclusion. Plasma homocysteine level in DN patients was higher than in DR and control groups. It gives reason to consider this parameter as an independent risk factor along with some others in pathogenesis of diabetic microangiopathies (in the first place, nephropathy). Adolescents with DM1 and elevated plasma homocysteine level need additional correction by specific medicines.

Key words: diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, adolescents, homocysteinemia.

Современная тактика ведения сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) предполагает максимально раннюю диагностику, профилактику и лечение [1,2]. Совершенствование методов инсулинотерапии, коррекция метаболических нарушений, лечение ранних стадий диабетической микроангиопатии позволяют улучшить прогноз осложнений данной категории больных. Выявление независимых факторов риска диабетической нефро- и ретинопатии, доступных фармакологической коррекции, можно рассматривать также, как одну из превентивных мер в развитии осложнений. В настоящее время существует ряд теоретических предположений, определяющих значение повышения уровня гомоцистеина в патогенезе диабетических ангиопатий [3,4].

Гомоцистеин – промежуточный продукт обмена незаменимой аминокислоты – метионина, которым богаты продукты животного происхождения (мясо, молочные продукты и др.). Как и другие аминокислоты, гомоцистеин участвует в образовании белков организма и экскретируется почками. Нормальный считается уровень гомоцистеина у взрослых в крови натощак от 5 до 15 мкмоль/л. У детей и подростков этот показатель составляет около 5 мкмоль/л [5]. В течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3–5 мкмоль/л. Постепенное нарастание уровня гомоцистеина с возрастом объясняют снижением функции почек.

Известны основные причины умеренной гомоцистеинемии. Наиболее значимыми являются наследственная предрасположенность, главным образом гомозиготное носительство C677T полиморфизма гена МТГФР и/или дефицит ряда витаминов группы В [4,6]. К негативным эффектам гомоцистеина относят его прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции, способность стимулировать тромбообразование, активировать систему свертывания крови и агрегацию тромбоцитов, повышение митотической активности гладкомышечных клеток сосудов [6].

Актуальность проблемы в педиатрической диабетологии обусловлена тем, что пациенты пре- и пубертатного периода наиболее уязвимы для развития диабетических микроангиопатий [1,2].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния гомоцистеинемии как независимого фактора риска в развитии диабетической нефро- и ретинопатии у детей и подростков.

Материалы и методы

Обследовано 29 подростков с СД1. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – подростки с диабетической нефропатией (ДН) ($n=10$); 2-я – с диабетической ретинопатией (ДР)

($n=9$); 3-я – группа контроля ($n=10$), подростки с длительностью СД более 5 лет без признаков диабетической микроангиопатии.

Большинство подростков 1-й группы имели диагностированную ДН на стадии микроальбуминурии (МАУ). Верификация ДН проводилась согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с СД1 с использованием тест-полосок «micral-test-2» (Roche, Германия). Критерием диагностики являлась МАУ в пределах 30–300 мг/сут., выявленная трехкратно в течение месяца. Предпочтение данной методики обусловлено фактом весьма высокой физиологической изменчивости показателя альбуминурии в подростковом возрасте в течение суток. Данное обстоятельство следовало учитывать при сборе мочи в более короткие промежутки времени. При сборе мочи косвенно учитывалась степень компенсации углеводного обмена пациентов, а также отсутствие у них активного воспалительного процесса в мочевыделительной системе. У 1-й пациентки (из этой группы) диагностирована ДН в стадии протеинурии с сохранной азотовыделительной функцией почек, с симптомом комплексом неполного нефротического синдрома. У 8-ми пациентов 2-й группы диагностирована непролиферативная ДР (ОИ), у 1-го ДР (препролиферативная стадия – ОИ). Диагностика изменений сосудов глазного дна была осуществлена посредством обратной и прямой офтальмоскопии, исследование сетчатки – на щелевой лампе с помощью асферических линз. Также проводилось фотографирование глазного дна с помощью фундус-камеры «Торсон» (Япония).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли при помощи анализатора DCA 2000tm.

Для определения уровня гомоцистеина использовали метод ИФА с использованием реактивов Axis-Shields (Норвегия) в лаборатории «МедЛаб» (Санкт-Петербург).

Данные представлены как $M \pm SD$. Различия всех показателей обследованных пациентов статистически оценивались по тесту ANOVA и t-критерию Стьюдента, различие $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Все обследованные дали информированное согласие на проведение исследования.

Результаты и их обсуждение

Исследование уровня гомоцистеина в плазме у пациентов в 1-й группе с ДН выявило более высокие значения ($6,4 \pm 1,6$ мкмоль/л, $n=10$) по сравнению с пациентами 2-й группы с ДР ($5,3 \pm 0,73$ мкмоль/л, $n=9$) и 3-й группой контроля ($5,6 \pm 1,8$, $n=10$). Следует отметить, что группы сравнения статистически не различались по возрасту ($15,8 \pm 2,4$ лет – 1-я, $15,7 \pm 2,5$ – 2-я и 3-я – $15,2 \pm 2,3$ со-

ответственно), возрасту дебюта диабета (в среднем он составил $10,7 \pm 1,1$; $9,7 \pm 1,4$; $11,7 \pm 1,4$), длительности заболевания ($7,2 \pm 2,8$; $9,1 \pm 2,5$; $8,5 \pm 2,1$) соответственно. Показатель HbA_{1c} в трех группах был практически одинаковым и в среднем составил: $9,6 \pm 2,1\%$; $10,7 \pm 2,1$; $9,8 \pm 3,0$ соответственно.

Следует отметить, что в последнее десятилетие достаточно много работ посвящено гомоцистеинемии, а также ее генетическим основам в ассоциации с осложнениями СД. Исследования С677Т полиморфизма гена МТГФР, основной наследственной детерминанты, определяющей умеренную гомоцистеинемию, показали ассоциацию с ДР и клиническими стадиями нефропатии при СД2 [4]. Нами была выявлена достоверно более высокая частота гомозиготного носительства С677Т полиморфизма гена МТГФР у пациентов в ДН [7]. В дальнейшем мы наблюдали в динамике детей и подростков, у которых на ранних сроках СД1 было проведено генотипирование. Клинико-метаболическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Результаты 7-летнего катamnестического наблюдения 98 больных СД1 с различными аллельными вариантами гена МТГФР показали более высокую частоту новых случаев ДН у лиц с ТТ генотипом (0,3), которая была выше по сравнению с пациентами, имеющими генотип СС (0,1) и СТ (0,1) ($p < 0,05$) [8]. Полученные нами данные явились основой для настоящего исследования-определения собственно уровня гомоцистеина у новой группы пациентов.

В цитируемых работах изучение влияния гомоцистеинемии на развитие ДН и ДР показывает неоднозначные результаты [3, 9]. В некоторых работах было выявлено отсутствие влияния гомоцистеинемии на развитие как нефро-, так и ретинопатии при СД [9]. Результаты других исследований показывают влияние повышенного уровня гомоцистеина на развитие диабетических микроангиопатий. В частности, при обследовании 92 больных с СД2 было установлено, что у пациентов с гомоцистеинемией признаки макро- и микроангиопатии (особенно нефропатии) наблюдались чаще, чем у больных с нормальным уровнем гомоцистеина [3]. Возможным объяснением таких расхождений в полученных данных могут быть различия методологических подходов, клиническая гетерогенность обследованных больных, этнические различия наследственных факторов, особенности характера питания в различных популяциях.

В нашем исследовании показатели уровня гомоцистеина были выше у пациентов с ДН при сравнении с группой больных ДР и контрольной группой. Возможное большее участие гомоцистеинемии в патогенезе ДН по сравнению с ДР может быть объяснено особенностями перфузии в сосудах различной локализации. В норме общая суточная фильтрация жидкости через мембраны всех капилляров тела равна 4 л. В то же время скорость клубочковой фильтрации в почках составляет 180 л в сутки и снижение данного показателя не характерно для ранних стадий ДН. Нарушение перфузии в сосудах сетчатки имеет иные особенности. Для больных с ДР характерно снижение кровотока при появлении кровоизлияний, отека сетчатки и запустевания сосудов. Уже на начальных этапах ангиоретинопатии происходит

Таблица 1

Клинико-метаболическая характеристика детей на момент типирования С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), (M $\pm$ SD, %)

Параметры пациентов	СС n=37	СТ n=42	ТТ n=19
Пол, м/ж	19/18	23/19	8/11
Возраст (годы)	12,7 $\pm$ 1,4	11,9 $\pm$ 2,3	13,9 $\pm$ 2,2
Возраст дебюта СД (годы)	8,7 $\pm$ 1,4	9,7 $\pm$ 1,6	11,8 $\pm$ 1,1
Длительность СД (годы)	5,2 $\pm$ 1,8	3,8 $\pm$ 1,1	4,5 $\pm$ 1,2
HbA _{1c} (%)	8,3 $\pm$ 1,7	7,7 $\pm$ 2,1	8,1 $\pm$ 1,3

Список сокращений: СД – сахарный диабет; ДН – диабетическая нефропатия; ДР – диабетическая ретинопатия; МАУ – микроальбуминурия; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

микротромбирование капилляров и формируются неперфузируемые микрососуды [10]. В связи с этим, гомоцистеинемия может иметь неравнозначную степень повреждающего эффекта на сосуды различной локализации. Возможно также, что в развитии ДН имеет место большая степень генетической детерминации по сравнению с ДР [7].

По результатам исследования следует отметить, что пациенты с показателями гомоцистеина, превышающими средне-возрастную норму, встречались во всех исследуемых группах. Учитывая возраст обследуемых, не исключено развитие у них осложнений, в т.ч. ДН, с увеличением длительности диабета. В связи с этим, целесообразно наблюдать этих пациентов, как «группу риска» раннего дебюта диабетических микроангиопатий, уделяя особое внимание метаболическому контролю. Обсуждения заслуживает вопрос коррекции гомоцистеинемии. С этой целью следует использовать диетические рекомендации (гипометиониновая диета), применение профилактических и лечебных курсов витаминов группы В [11]. В настоящее время разработан комбинированный комплекс, содержащий лечебные дозы фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ («Ангиовит»).

В заключение следует отметить, что для подтверждения достоверности результатов требуется большая, случайная выборка пациентов с СД1 в данной возрастной группе, а также наблюдение больных в динамике.

Выводы

1. По результатам исследования уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с ДН был выше, чем у больных ДР и группе контроля.
2. Определение уровня гомоцистеина при дальнейшем изучении может позволить ввести в клиническую практику определение его как дополнительного лабораторного показателя с целью более раннего выявления ДН на доклинической стадии.
3. Определение у подростков с СД повышения уровня гомоцистеина в плазме крови требует дополнительного введения необходимой диеты и медикаментозной терапии.

Литература

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 96–99.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – С. 80–98.
3. Потемкин В. В., Кубатиев А. А., Абрамова Е. А. и соавт. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2007; 53 (3): 10–13.
4. Neugebauer S., Baba T., Watanabe T. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients. Lancet. 1998; 352: 454 p.
5. Старцева А.И., Щербак М.Ю., Пагода Т.В. Факторы развития атеросклероза. Педиатрия. 2005; (3): 93 с.
6. Refsum H., Smith A.D. Homocysteine, B vitamins and cardiovascular disease. N Engl J Med 2006; 355: 207 p.
7. Shcherbak N., Shutskeya Zh., Schwartz E. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. Molec gen and metabol 1999; 68: 375–78.
8. Шуцкая Ж.В., Башнина Е.Б., Савенкова Н.Д. Распространенность диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами С677Т полиморфизма гена МТГФР по результатам 7-летнего катamnестического наблюдения. 2008; 12(1): 36–39.
9. Matteucci E., Rossi L., Marini S. Blood levels of total homocysteine in patients with type 1 diabetes (with no complications, diabetic nephropathy and/or retinopathy) and in their non-diabetic relatives. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002; 12(4): 184–89.
10. Шейман Д.А. Патология почек. – М.: Бином, 2007. – 45 с.
11. Bazzano L.A., Reynolds K., Holder K.N. et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006; 296: 2720–26.

Новый прибор для измерения уровня глюкозы крови

АККУ-ЧЕК® Перформа



Золотой стандарт качества

Точный

- точность сравнима с лабораторным анализом;
- уникальное строение тест-полоски – 6 золотых контактов;
- многоуровневый контроль точности работы системы;
- автоматическое кодирование.

Удобный

- время измерения – 5 секунд;
- минимальная капля крови – 0,6 мкл;
- капиллярный принцип заполнения тест-полоски;
- получение капли крови из альтернативных мест.

Надежный

- функция предупреждения о гипогликемии;
- функция «будильник» – 4 момента времени;
- предупреждение о сроке годности тест-полосок;
- возможность нанести дополнительную каплю крови на тест-полоску.

Информативный

- 500 результатов в памяти с указанием даты и времени;
- расчет средних значений за 7, 14 и 30 дней;
- две кнопки для легкого управления прибором;
- инфракрасный порт для передачи данных в ПК.

Инсулиновая помпа

АККУ-ЧЕК® Спирит



Индивидуальные решения для каждого

Опции введения инсулина

- четыре варианта болюсного введения инсулина;
- возможность программировать 5 базальных профилей;
- минимальная доза инсулина – 0,1 ЕД в час;
- инсулин подается каждые три минуты;
- временное повышение и понижение подачи инсулина с шагом 10% (диапазон 0–250%).

Безопасность

- система безопасности под управлением двух микропроцессоров;
- более 9 миллионов проверок в сутки;
- интегрированная блокировка кнопок;
- акустические и вибросигналы, сопровождаемые текстом;
- защита от воды категории IPX8 (до 1 часа на глубине до 2,5 метров).

Дополнительные функции

- специальные пустые картриджи для самостоятельного заполнения позволяют использовать привычный инсулин;
- память: 30 последних болюсов, 30 временных базальных доз, 30 предупреждений, 30 суммарных суточных доз;
- ИК-порт и дополнительное программное обеспечение.

Управление

- простое управление с помощью четырех тактильных кнопок;
- руссифицированное меню;
- дисплей с подсветкой и возможностью поворота на 180°.



Информационный центр: 8-800-200-88-99 (звонок бесплатный для всех регионов России)
Телефон для звонков по Москве: (495) 258-27-89
Адрес в Интернете: www.accu-check.ru

АККУ-ЧЕК®
Жить свободно и уверенно.