

Нарушение системы фибринолиза у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом

С.В. Берстнева, О.М. Урясьев, И.И. Дубинина

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

В статье приведены данные исследования показателя фибринолитической активности крови – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов и первичным гипотиреозом. Выявлены нарушения в системе фибринолиза в виде повышения уровня РАI-1 у больных СД 2 типа и зависимость данного показателя от ИМТ, окружности талии, уровня гликированного гемоглобина, НОМА-IR, триглицеридов, ХС ЛПНП и микроальбуминурии.

Отмечено положительное влияние применения микронизированного фенофибрата на показатели липидного обмена и РАI-1 у больных СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, первичный гипотиреоз, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, микронизированный фенофибрат.

В настоящее время известно, что сахарный диабет (СД) является протромботическим состоянием, связанным с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Особое значение придается изучению фибринолитической активности крови, снижение которой играет значительную роль в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), развитии сосудистых осложнений у больных СД [3]. В процессе фибринолиза превращение плазминогена в плазмин, необходимый для лизиса фибрина, активируется тканевым активатором плазминогена (t-РА) и урокиназой (u-РА). В физиологических условиях действие активаторов плазминогена, способствующих фибринолизу, подавляет ингибитор активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), в результате чего снижается синтез плазмина из плазминогена. Это приводит к замедлению скорости расщепления фибрина, снижению фибринолиза, увеличению содержания фибриногена и способствует агрегации тромбоцитов [7], поэтому РАI-1 рассматривается как ключевой компонент системы фибринолиза.

РАI-1 представляет собой белок, состоящий из 379 аминокислотных остатков, молекулярным весом 48 kDa, образуется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, адипоцитах, моноцитах, фибробластах, в неактивной форме может высвобождаться из тромбоцитов. Повышение его концентрации в настоящее время рассматривается как маркер сниженного фибринолиза, а также как биохимический маркер эндотелиальной дисфункции [3, 7].

В литературе описан ряд факторов, влияющих на повышение уровня РАI-1 у больных СД. Так, уста-

новлена прямая связь плазменного уровня РАI-1 с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР), уровнем гликемии у лиц с СД и нарушенной толерантностью к глюкозе. Доказано влияние триглицеридов (ТГ) на ген-активатор РАI-1 [4]. Исследования *in vitro* показали, что инсулин и ТГ повышают синтез и секрецию РАI-1 в клетках печени. В других исследованиях уровень РАI-1 достоверно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии (ОТ), уровнем артериального давления (АД), содержанием в сыворотке крови фибриногена, С-реактивного белка, ХС ЛПОНП. Ряд авторов рассматривают высокий уровень РАI-1 как один из параметров метаболического синдрома [4]. Адипоциты являются одним из основных источников РАI-1, а висцеральная жировая ткань вырабатывает его больше, чем подкожный жир. У больных с микроальбуминурией (МАУ) концентрация РАI-1 коррелирует с уровнем альбумина мочи, что указывает на повреждение клеток эндотелия.

Учитывая роль РАI-1 в формировании кардиоваскулярных осложнений СД, актуальным представляется вопрос о его медикаментозной и немедикаментозной коррекции. Показано снижение уровня РАI-1 у больных СД 2 типа при нормализации уровня АД, массы тела, гликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Это достигалось соблюдением гипокалорийной диеты, двигательного режима, применением метформина, тиазолидиндионов, статинов [14].

В настоящее время одним из широко используемых гиполлипидемических препаратов является микронизированный фенофибрат. Фибраты преимущественно



воздействуют на уровень ТГ в крови: способствуют снижению уровня свободных жирных кислот, являющихся субстратом для синтеза ТГ, а также усиливают катаболизм ХС ЛПНП путем перевода мелких плотных частиц ХС ЛПНП в более крупные и менее атерогенные [11]. Кроме того, они способствуют повышению уровня ХС ЛПВП. Показана способность фенофибратов снижать уровень ТГ на 56 %, общего холестерина (ОХС) – на 25 %, ХС ЛПНП – на 32 % при повышении уровня ХС ЛПВП на 34 % [12].

В настоящее время наибольший интерес вызывают плейотропные (нелипидные) эффекты фибратов – противовоспалительный, антипролиферативный и другие, обусловленные активацией ядерных рецепторов PPAR- α (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом- α). Исследования FIELD, ACCORD, ACCORD-EYE продемонстрировали высокую эффективность фенофибратов в отношении предотвращения и снижения числа микро- и макрососудистых осложнений СД. Активируя PPAR- α , фенофибрат оказывает непосредственное действие на гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудистой стенки [1].

Учитывая гиполипидемический эффект препаратов группы фибратов с преимущественным влиянием на уровень ТГ, а также их плейотропные эффекты, представляет интерес изучение влияния применения микронизированного фенофибратов на уровень PAI-1. В литературе имеются сообщения о том, что фенофибрат может снижать продукцию PAI-1 через сигнальный путь, связанный с протеинкиназой, активируемой аденозинмонофосфатом, или другие сигнальные пути [8].

Наряду с СД заболевания щитовидной железы имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. Общая распространенность манифестного гипотиреоза, по данным различных эпидемиологических исследований, составляет от 0,2 до 4 %, субклинического гипотиреоза – до 7–9,5 % [5, 10]. Частота гипотиреоза у больных СД значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным разных авторов, от 6,9 до 31,4 % [13]. Известно, что наличие сопутствующего гипотиреоза ухудшает показатели липидного спектра, тем самым способствует прогрессированию сосудистых осложнений СД.

Влияние тиреоидных гормонов на углеводный обмен неоднозначно. С одной стороны, они стимулируют глюконеогенез в печени, оказывая прямое влияние на транскрипцию генов и не прямое – центральный механизм через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты. С другой стороны, стимулируют инсулин-независимый транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань, регулируя экспрессию генов, влияющих на транспорт глюкозы. В скелетных мышцах индукция транспортера GLUT-4 приводит к увеличению транспорта глюкозы в мышцы. В исследованиях с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмп и расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА и Matsuda показано снижение утилизации

глюкозы в мышечной и жировой ткани при дефиците тиреоидных гормонов, обусловленное инсулинорезистентностью [2].

В настоящее время в литературе появились сообщения о нарушениях в системе фибринолиза у больных гипотиреозом, однако данные достаточно противоречивы. Выявлена гиперкоагуляция и нарушение фибринолитической активности крови с повышением уровня PAI-1, фибриногена, фактора VII у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом с последующим достоверным снижением концентрации PAI-1 и фактора VII на фоне 3- и 6-месячной терапии левотириксином [6, 9]. Учитывая литературные данные и результаты собственных наблюдений, свидетельствующие о наличии ИР, гипертриглицеридемии, абдоминального ожирения у пациентов с СД 2 типа и гипотиреозом, логично предположить повышение продукции и активности PAI-1 в этой группе больных.

Учитывая вышеизложенное, **целью работы** было исследование уровня PAI-1 в сыворотке крови у пациентов с СД 1 и 2 типов и первичным гипотиреозом, а также оценка динамики показателей липидного спектра и уровня PAI-1 на фоне применения микронизированного фенофибратов у больных сочетанной патологией – СД 2 типа и первичный гипотиреоз.

Материалы и методы

Обследовано 38 больных СД 1 и 2 типов, средний возраст – $55,3 \pm 2,5$ лет, длительность СД – $13,4 \pm 2,2$ лет. В качестве сахароснижающей терапии пациенты с СД 1 типа получали инсулинотерапию в базал-болюсном режиме, больным СД 2 типа назначались пероральные препараты – метформин, гликлазид МВ, глимепирид, видаглиптин в виде моно- и комбинированной терапии, а также в сочетании с базальным инсулином или инсулинотерапия в базал-болюсном режиме (инсулин гларгин, детемир, инсуман базал, аспарт, глулизин). Из общего количества больных 20 чел. имели первичный гипотиреоз (у 17 чел. – аутоиммунный тиреоидит, у 3 чел. – послеоперационный гипотиреоз), длительность гипотиреоза – $8,6 \pm 0,9$ лет. Контрольную группу составили 12 человек без нарушений углеводного обмена и патологии щитовидной железы (средний возраст – $49,3 \pm 3,8$ лет).

Проведено исследование углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная, гликированный гемоглобин – HbA_{1c}), липидного обмена – ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ с расчетом индекса атерогенности (ИА). Уровень инсулина (ИРИ) определяли иммуноферментным методом, индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле НОМА-IR. Исследование МАУ проводили на аппарате Nycocard в утренней порции мочи. Для определения общей концентрации PAI-1 использовали набор Antigen PAI-1 ELISA, референсные значения показателя – 7,0–43,0 нг/мл.



Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Excel 2013 и Statistica 6.0. Определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего арифметического (m), коэффициент корреляции r рассчитывали методом квадратов Спирмена.

Результаты исследования

На первом этапе был оценен уровень PAI-1 у больных СД 1 и 2 типов (данные клинико-лабораторного обследования пациентов представлены в табл. 1). При этом были выявлены достоверные различия: концентрация PAI-1 составила $9,2 \pm 1,6$ и $53,5 \pm 5,8$ нг/мл у больных СД 1 и 2 типов соответственно ($p < 0,001$), что подтверждает данные литературы о четкой взаимосвязи между показателем PAI-1 и метаболическим синдромом, (рис. 1). Уровень PAI-1 в контрольной группе несколько превысил показатель в группе больных СД 1 типа и составил $12,1 \pm 1,1$ нг/мл ($p > 0,05$), что объясняется, по-видимому, присутствием в группе больных СД 1 типа нескольких пациентов более молодого возраста с нормальным ИМТ без нарушений липидного обмена.

Таблица 1. Данные клинико-лабораторного обследования больных СД 1 и 2 типов			
Показатель	1 группа (СД 1), n = 12	2 группа (СД 2), n = 26	P
Средний возраст, лет	$44,2 \pm 6,2$	$57,8 \pm 2,2$	$< 0,05$
Длительность СД, лет	$18,7 \pm 1,4$	$10,3 \pm 1,9$	$< 0,01$
ОТ, см	$90,0 \pm 7,7$	$108,5 \pm 3,7$	$< 0,05$
ИМТ, кг/м ²	$27,9 \pm 3,5$	$34,4 \pm 1,9$	$> 0,05$
Гликемия натощак, ммоль/л	$9,3 \pm 1,4$	$7,7 \pm 0,4$	$> 0,05$
Постприанальная гликемия, ммоль/л	$8,9 \pm 0,5$	$8,6 \pm 0,5$	$> 0,05$
НвА _{1с} , %	$9,9 \pm 0,8$	$8,1 \pm 0,3$	$< 0,05$
ОХС, ммоль/л	$5,5 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,4$	$> 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,7 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,4$	$> 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$> 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$1,5 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,2$	$> 0,05$
Индекс атерогенности	$3,0 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$< 0,01$
ИРИ, мМЕ/л	—	$14,1 \pm 1,3$	—
НОМА-IR	—	$4,52 \pm 0,5$	—
МАУ, мг/л	$26,0 \pm 2,1$	$33,1 \pm 1,4$	$< 0,01$
PAI-1, нг/мл	$9,2 \pm 1,6$	$53,5 \pm 5,8$	$< 0,001$

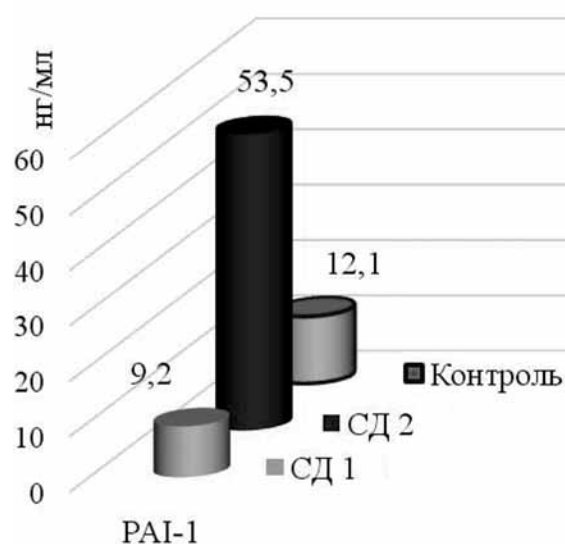


Рис. 1. Уровень PAI-1 у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа

Установлена линейная средняя прямая корреляционная зависимость у больных СД 2 типа уровня PAI-1 от ИМТ ($r = 0,68$), ОТ ($r = 0,59$), НвА_{1с} ($r = 0,60$), НОМА-IR ($r = 0,68$), от параметров липидного спектра – ХС ЛПНП ($r = 0,59$), сильная прямая – от уровня ТГ ($r = 0,82$). Также выявлена прямая корреляция концентрации PAI-1 с уровнем МАУ ($r = 0,47$), что указывает в данном случае на дисфункцию и повреждение клеток эндотелия. У больных СД 1 типа при оценке уровня PAI-1 имела место средняя прямая корреляционная связь с возрастом пациентов ($r = 0,68$), длительностью СД ($r = 0,54$), уровнем ОХС ($r = 0,46$), ХС ЛПНП ($r = 0,51$), высокая – с показателем ТГ ($r = 0,86$), средняя обратная – с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,64$).

На втором этапе больные СД 2 типа были разделены на 2 группы: первая группа ($n = 16$) – СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом (ПГ), вторая группа ($n = 10$) – СД 2 без патологии щитовидной железы. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности СД, показателям ИМТ, ОТ (табл. 2).

При оценке углеводного обмена показатели глюкозы крови натощак, постприанальной гликемии и НвА_{1с} были выше у пациентов первой группы, что, согласно данным литературы, можно объяснить наличием у них инсулинорезистентности. Выявлено достоверное повышение уровня ИРИ у больных 1 группы в сравнении со второй группой ($16,1 \pm 2,3$ и $8,1 \pm 0,9$; $p < 0,001$), а также индекса НОМА-IR ($5,04 \pm 0,7$ и $2,28 \pm 0,3$ соответственно; $p < 0,001$).

При межгрупповом сравнении показателей липидного спектра у пациентов первой группы выявлено достоверное повышение ХС ЛПНП, ИА, снижение ХС ЛПВП в сравнении со второй группой, а также тенденция к повышению ОХС и ТГ (табл. 2).

Таблица 2. Данные клинико-лабораторного обследования больных СД 2 типа и сочетанной патологией – СД 2 и первичным гипотиреозом

Показатель	1 группа, СД 2 и ПГ (n = 16)	2 группа, СД 2 (n = 10)	P
Средний возраст, лет	58,1 ± 3,1	56,2 ± 2,4	> 0,05
Длительность СД, лет	11,8 ± 1,4	9,3 ± 1,1	> 0,05
ОТ, см	106,0 ± 4,7	117,4 ± 8,5	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	32,8 ± 2,3	38,1 ± 3,9	> 0,05
ТТГ, мкМЕ/мл	7,2 ± 0,9	1,7 ± 0,3	< 0,001
Св. Т4, пмоль/л	13,0 ± 0,9	14,1 ± 1,0	> 0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	8,3 ± 0,4	6,6 ± 0,4	< 0,01
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,2 ± 0,5	7,3 ± 0,7	< 0,05
НвА _{1с} , %	8,9 ± 0,3	7,7 ± 0,7	> 0,05
ОХС, ммоль/л	6,8 ± 0,5	5,9 ± 0,8	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 0,3	3,7 ± 0,3	< 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,1	< 0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,4 ± 0,3	1,8 ± 0,2	> 0,05
Индекс атерогенности	5,2 ± 0,2	3,2 ± 0,3	< 0,01
ИРИ, мМЕ/л	16,1 ± 2,3	8,1 ± 0,9	< 0,001
НОМА-IR	5,04 ± 0,7	2,28 ± 0,3	< 0,001
МАУ, мг/л	33,7 ± 0,1	32,6 ± 0,2	> 0,05
РАI-1, нг/мл	65,7 ± 6,2	47,0 ± 5,9	< 0,05

Показатель РАI-1 у пациентов обеих анализируемых групп значительно превысил референсные значения (7,0–43,0 нг/мл) и уровень в контроле (12,1 ± 1,4 нг/мл). При этом в первой группе отмечен достоверно более высокий уровень РАI-1 (65,7 ± 6,2) в сравнении со второй группой (47,0 ± 5,9), $p < 0,05$, что не противоречит литературным данным и может указывать на более выраженные нарушения в системе фибринолиза у больных СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

Установлена сильная прямая корреляционная зависимость показателей липидного спектра: ОХС ($r = 0,78$), ТГ ($r = 0,88$) и средняя ХС ЛПНП ($r = 0,67$), ИА ($r = 0,56$) от уровня ТТГ в группе больных СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом. При оценке уровня РАI-1 не было выявлено корреляционной зависимости данного показателя от уровня ТТГ, однако в подгруппе паци-

ентов с ТТГ более 7,0 мкМЕ/мл концентрация РАI-1 была достоверно выше, чем у больных с ТТГ менее 4,0 мкМЕ/мл на фоне терапии левотироксином, – $69,9 \pm 8,9$ и $23,3 \pm 8,7$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$).

Пациентам первой группы в течение трех месяцев назначали микронизированный фенофибрат 145 мг/сут. На фоне приема фенофибрата отмечено достоверное снижение показателя ОХС на 27,9 % ($p < 0,01$), ХС ЛПНП на 36,9 % ($p < 0,001$), уровня ТГ – на 45,8 % ($p < 0,001$) и повышение ХС ЛПВП на 16,4 % ($p > 0,05$) со снижением индекса атерогенности в среднем на 46,2 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

Через три месяца приема фенофибрата отмечено уменьшение концентрации РАI-1 с $65,7 \pm 6,2$ до $44,0 \pm 3,6$ нг/мл ($p < 0,05$), в том числе у 7 чел. – до нормальных значений (менее 43,0 нг/мл).

Выводы

У больных СД 2 типа выявлено нарушение в системе фибринолиза в виде повышения показателя ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), уровень которого имел зависимость от ИМТ, окружности талии, параметров гликированного гемоглобина, инсулинорезистентности – НОМА-IR, показателей липидного спектра – триглицеридов и ХС ЛПНП, а также МАУ.

Наличие гипотиреоза оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного метаболизма и уровень РАI-1 у больных СД 2 типа.

Применение микронизированного фенофибрата в составе комплексной терапии больных СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом оказывает положительное влияние на липидный обмен и показатель фибринолитической активности крови – РАI-1.

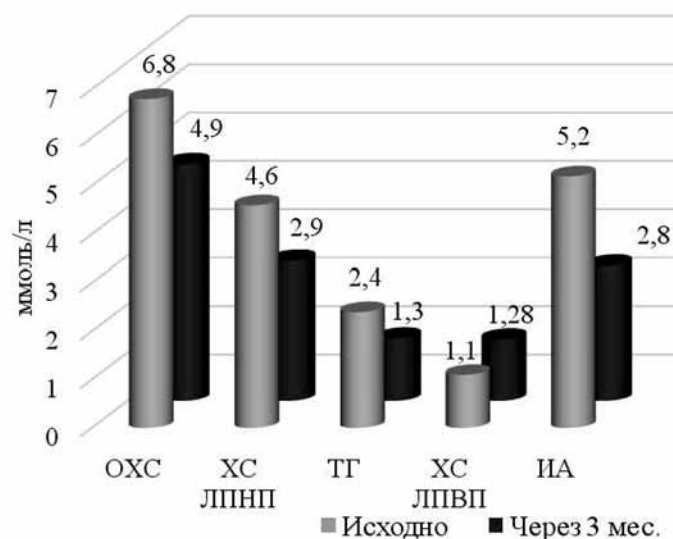


Рис. 2. Динамика показателей липидного спектра на фоне приема микронизированного фенофибрата



Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 430–435.
2. Брента Г. Сахарный диабет и щитовидная железа / под ред. В.В. Фадеева // Thyroid International. 2011; 3: 3–11.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МИА, 2011. – С. 355–360.
4. Исакова Д.Н. Прединдикторы неблагоприятного прогноза у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты проспективного наблюдения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2014. – 25 с.
5. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению // Consilium medicum. – 2012. – № 2. – С. 80–83.
6. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – № 1. – С. 26–29.
7. Северина А.С., Шестакова М.В. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2004. – № 1. – С. 62–67.
8. Barti C., Auwerx J., Poma F. et al. Induction of plasminogen activator inhibitor I by the PPAR-alpha ligand, Wy-14,643, is dependent on ERK1/2 signaling pathway // Thromb. Haemost. 2003; 90: 611–619.
9. Canturc Z., Cetinarlan B., Tarcun I. et al. Hemostatic System as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Woman with Subclinical Hypothyroidism // Thyroid. 2003; 13: 971–977.
10. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000; 160: 526–534.
11. Chapman M.G. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidemia and future perspectives // Atherosclerosis. 2003; 171: 1–13.
12. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate. A Review of its Use in Primary Dyslipidemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus // Drugs 2007; 67 (1): 121–153.
13. Perros P., McCrimmon R.J., Shaw G. et al. Frequency of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients. Value of Annual Screening // Diabetic Medicine 2009; 32: 622.
14. Sobel E. Barton, Douglas J. // Atherosclerosis, thrombosis and vascular biology 2003; 23: 1979–1881.

Fibrinolysis system disorders in patients with Diabetes Mellitus and Hypothyroidism

S.V. Berstneva, O.M. Uryasev, I.I. Dubinina

Ryazan State Medical University

The article presents the results of study of blood fibrinolysis activity – Plasminogen activator inhibitor type 1 – PAI-1 in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 and primary hypothyroidism. Disorders in the system of fibrinolysis by increasing the level of PAI-1 in patients with type 2 diabetes and the dependence of this parameter on the BMI, waist circumference, level of glycated hemoglobin, HOMA-IR, triglycerides, LDL cholesterol and microalbuminuria were identified. The positive effect of micronized fenofibrate on the lipid metabolism and PAI-1 in patients with diabetes mellitus type 2 in combination with primary hypothyroidism was founded.

Keywords: Diabetes Mellitus type 1, Diabetes Mellitus type 2, Primary Hypothyroidism, Plasminogen activator inhibitor type 1, micronized fenofibrate.

