

СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Н.А. Кравчук

Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского АМН Украины, Харьков

РЕЗЮМЕ

На основании изучения содержания ингибитора активатора плазминогена-1 в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа, старшей возрастной группы, длительно болеющих диабетом и роли данного показателя в развитии сердечно-сосудистых осложнений установлена статистически значимая зависимость ингибитора активатора плазминогена-1 от артериальной гипертензии, фибриногена, триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, индекса массы тела, инсулинемии и инсулинорезистентности.

Показано, что ингибитор активатора плазминогена-1 является значимым дополнительным фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, фибринолитическая активность, ингибитор активатора плазминогена-1

По современным данным установлено, что в патогенезе развития сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа помимо гипергликемии, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, ожирения участвуют и дополнительные факторы риска: снижение фибринолитической активности крови, окислительный стресс, продукты конечного гликирования белков и др. [1, 2, 3].

Особое значение придается изучению фибринолитической активности крови, играющей значительную роль в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе и у больных СД 2 типа.

Наиболее важным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является снижение активности фибринолитической системы, связанное с повышением концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ПАИ-1), который рассматривается как биохимический маркер сниженного фибринолиза [4, 5].

В нормальных условиях активность активаторов и ингибиторов активатора плазминогена находятся в равновесии. ПАИ-1 содержится в гепатоцитах, эндотелиальных клетках, адипоцитах, клетках мышечной ткани и гранулах тромбоцитов. На протяжении многих лет тщательно изучалась роль ПАИ-1 в развитии ССЗ [6, 7]. Повышение в крови активности ПАИ-1 рассматривается как фактор риска развития первичного и повторного инфаркта, способствует образованию микротромбов и развитию протромботического состояния [8, 9].

Установлена прямая связь плазменного уровня ПАИ-1 с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (ИР) [10, 11]. Повышенный плазменный уровень ПАИ-1 является

одним из составляющих синдрома ИР – патогенетической основой метаболического синдрома (МС) [12]. Как известно, именно у больных СД 2 типа отмечается значительная частота МС, который в 3 раза увеличивает риск развития ИБС, инфаркта миокарда и инсульта, в патогенезе которых важная роль принадлежит атеросклеротическому тромбозу [13]. Поэтому исследованию уровня ПАИ-1 у больных СД 2 типа уделялось особое внимание.

Установлено, что у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, родители которых болели СД 2 типа, повышена активность ПАИ-1. У них был выше уровень инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, выше уровень триглицеридов (ТГ) в плазме, а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) был ниже, по сравнению с лицами, не имевшими случаев диабета в семье. Это свидетельствует о том, что у больных СД 2 типа снижен фибринолиз [14].

Имеются данные о том, что у больных СД выявлено более высокое содержание ПАИ-1 по сравнению с лицами с нормальной и нарушенной толерантностью к углеводам. Повышение ПАИ-1 в сыворотке у больных СД 2 типа сопровождалось утолщением интимамедии лучевой артерии [15]. Наличие повышения концентрации ПАИ-1 в плазме выявлено у подростков с ожирением и СД 2 типа [16].

Проведено сравнительное исследование фибринолитической активности крови плазменного уровня ПАИ-1 и интенсивности флюоресценции в эндотелии и интима-медии артериальной стенки у 11 больных СД 2 типа и 10 лиц без диабета, которым предстояла ангиопластика коронарных сосудов. Больные были одинакового возраста, массы тела

и тяжестью ИБС, у 6 больных СД 2 типа и 5 пациентов без диабета в анамнезе имел место перенесенный инфаркт. У больных СД 2 типа выявлено статистически значимое более выраженное снижение фибринолитической активности крови, повышение плазменного уровня ПАИ-1, и в 2 раза большая интенсивность флуоресценции в эндотелии и интима-медиа артериальной стенки, полученной во время ангиопластики, по сравнению с больными без диабета [17, 7]. Повышение содержания ПАИ-1 в сосудистой стенке выявлено и другими исследователями [18]. Имеется сообщение о том, что ПАИ-1 снижает локальный фибринолиз [19], повышает образование тромбов в сосудах и способствует формированию атеросклеротических бляшек в сосудах с тонкой капсулой, склонных к разрыву [20]. Обнаружена статистически значимая связь повышения ПАИ-1 с гипергликемией, гиперинсулинемией, ИР, гипертриглицеридемией [21, 22]. Отмечена также связь гиперкоагуляции с повышенным уровнем в сыворотке крови ПАИ-1 у больных СД 2 типа с ожирением [23, 24].

Повышенный уровень ПАИ-1 ассоциируется с более тяжелым течением ИБС. Одна из возможных гипотез, объясняющих такое состояние, это генетическая предрасположенность к нему. Известно, что уровень транскрипции мРНК гена ПАИ-1 коррелирует с определенным аллельным вариантом этого гена. У носителей аллеля 4G отмечается более высокий уровень ПАИ-1 в плазме и больший риск развития острых коронарных синдромов [25].

Метаанализ 9-ти исследований по принципу случай-контроль, проведенных в европейской популяции, показал более высокую частоту аллеля 4 G в группе больных ИБС, причем максимальный риск наблюдался в группах лиц молодого возраста или при сочетании ИБС и СД 2 типа [26].

Как видно из приведенных данных, у больных СД 2 типа снижение фибринолитической активности и повышение ПАИ-1 ассоциируется с основными факторами риска развития ССЗ. Подтверждением этому является снижение уровня ПАИ-1 у больных СД 2 типа при нормализации артериального давления (АД), дислипидемии, массы тела, гликемии, гиперинсулинемии и ИР [27, 28]. Это достигается тщательным контролем гликемии, соблюдением гипокалорийной диеты, использованием физических упражнений, применением метформина и производных сульфонилмочевины, уменьшающих резистентность к инсулину (амарил, пиоз, тиазолдиндионы и статины) [7]. В литературе имеются данные о том, что экстракт листьев

Ginkgo biloba наряду со снижением гликемии натощак и постпрандиальной, инсулина натощак, уменьшает и содержание в плазме крови ПАИ-1. Авторы заключают, что указанный препарат обладает определенным эффектом на развитие макроангиопатий у больных СД 2 типа [29].

Таким образом, интерес к изучению ПАИ-1 у больных СД и ИБС возрастает в последние годы.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось изучение содержания ПАИ-1 в сыворотке крови у больных СД 2 типа, старшей возрастной группы, длительно болеющих СД, а также роли данного показателя в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательской работой Института проблем эндокринной патологии имени В.Я.Данилевского АМН Украины «Оптимізація засобів вторинної та третинної профілактики судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням його гетерогенності».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 33 больных СД 2 типа в возрасте от 42 до 76 лет (17 мужчин и 26 женщин). Средний возраст – (57,39±1,36) лет, средняя продолжительность диабета – (11,48±1,02) лет. Контрольную группу составили 10 женщин без СД, средний возраст которых (53,20±1,24) лет.

У 30% больных была тяжелая форма СД, у 70% – средней тяжести. У 21 больного имелось ожирение I-II степени, индекс массы тела (ИМТ) составил (32,9±1,06) кг/м², у остальных 12 больных ИМТ – (24,8±0,46) кг/м², полный МС (СД 2 типа, АГ, дислипидемия, ожирение, гиперинсулинемия) имел место у 64% обследованных.

Ретинопатия обнаружена у 36%, нефропатия – у 9%, полинейропатия – у 79%, ИБС и гипертоническая болезнь I-II ст. (ГБ) соответственно у 82 и 79% и ангиопатия сосудов нижних конечностей – у 99% больных. У 3-х больных в анамнезе перенесенный инфаркт. Сочетание СД 2 типа и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с наличием диффузного зоба I и II ст. отмечено у 40% обследуемых, у 1 больной имел место гипотиреоз средней тяжести, у 2-х – субклинический.

Жировой гепатоз выявлен, по данным УЗИ, у 7 больных. Большинство больных (19) получали производные сульфонилмочевины, 6 больных – производные сульфонилмочевины в сочетании с бигуанидами и 8 человек – инсулин.

ПАИ-1 в сыворотке крови определяли

иммуноферментным методом по принципу двойного антитела, подобном Elisa (N 20,0-27,8 нг/мл).

ГЦ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи наборов Axis Homocysteine EI производства Axis-Shield Diagnostics Ltd the Tehnology Park Dundee DD2, XA United Kingdom,

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Вычисляли среднее значение (M), его стандартное отклонение (sd) и ошибку средней (m). Достоверность различия между группами определялась при помощи t-критерия Ст'юдента ($P < 0,05$) и критерия U Вилкоксона Манна Уитни ($P < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний уровень ПАИ-1 у больных СД 2 типа был в пределах ($30,24 \pm 0,59$) нг/мл, что статистически значимо выше показателя ПАИ-1 контрольной группы ($25,91 \pm 1,2$) нг/мл, $P < 0,001$. Содержание ПАИ-1 в сыворотке крови больных СД 2 типа у мужчин и женщин существенно не отличалось: ($29,56 \pm 1,9$) нг/мл и ($32,00 \pm 0,68$) нг/мл соответственно. Не отмечено различий уровня ПАИ-1 в сыворотке крови больных в зависимости от возраста и продолжительности заболевания, а также степени компенсации углеводного обмена. Так, при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $< 7,6$; $7,7-9,0$ и $> 9,0\%$ содержание ПАИ-1 в сыворотке крови составляет ($30,45 \pm 0,57$), ($29,12 \pm 2,02$) и ($30,31 \pm 1,95$) нг/мл соответственно. Проведено исследование содержания в сыворотке крови ПАИ-1 в зависимости от основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (величины систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), ИМТ, содержания в сыворотке крови фибриногена, ТГ, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), содержания инсулина натощак, индекса ИР НОМА) (табл. 1-5).

У больных с инсулинорезистентностью был статистически значимый более высокий уровень инсулина натощак по сравнению с больными без инсулинорезистентности (соответственно $15,30 \pm 1,20$ и $7,62 \pm 0,67$) мЕд./мл, $P < 0,001$.

Нами не установлено зависимости уровня ПАИ-1 в сыворотке крови у больных СД 2 типа от наличия микрососудистых осложнений. Так, у больных СД 2 типа с наличием ретинопатии уровень ПАИ-1 был ($29,70 \pm 1,41$) нг/мл, а без ретинопатии ($30,48 \pm 0,86$) нг/мл. У 3-х больных при сочетании ретино-

патии с нефропатией без проявления почечной недостаточности выявлен более низкий уровень ПАИ-1 ($24,55 \pm 3,40$) нг/мл (табл. 6).

Также не было выявлено различия содержания ПАИ-1 в сыворотке крови в зависимости от вида терапии. Можно предположить, это обусловлено тем, что больные на сочетанную терапию и инсулинотерапию были переведены после многолетнего применения производных сульфаниламидов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой прямой зависимости уровня ПАИ-1 от АД, ИМТ, содержания в сыворотке крови фибриногена, ТГ, ХС ЛПОНП, инсулина натощак, а также индекса инсулинорезистентности НОМА.

У обследуемых нами больных СД 2 типа наряду с определением в сыворотке крови ПАИ-1 исследовался и уровень гомоцистеина (ГЦ). ГЦ является продуктом метаболического превращения незаменимой аминокислоты метионина. Ко-факторами ферментов, которые принимают участие в указанных метаболических превращениях, являются витамины B_6 , B_{12} , а также фолиевая кислота. В плазме здорового человека ГЦ присутствует постоянно. Еще в 1969 году Mc Cully впервые опубликовал данные о наличии у больных с гомоцистеинурией атеросклеротических повреждений сосудов и высказал предположение о существовании связи между атеросклерозом и гипергомоцистеинемией [30]. В литературе имеются сообщения, что повышение ГЦ на $5,0$ мкмоль/л натощак увеличивает риск развития ишемической болезни в $1,6-1,8$ раз [31, 32].

Только у 35% из 33 обследуемых нами больных СД 2 типа уровень ГЦ был повышен по сравнению с данными здоровых лиц контрольной группы ($9,40 \pm 0,51$ и $6,61 \pm 0,45$ мкмоль/л, $P < 0,001$). В то время как уровень ПАИ-1 был повышен по сравнению с его значением у здоровых лиц – у 76% ($25,90 \pm 1,20$ и $30,24 \pm 0,59$ нг/мл соответственно, $P < 0,001$). Статистически значимой связи между этими дополнительными факторами риска развития атеросклероза не установлено (коэффициент корреляции $0,11$). По видимому, каждый из этих факторов имеет самостоятельное значение в развитии атеро-

склероза, в большей степени выраженное у ПАИ-1, снижающего фибринолиз и способствующий образованию атероматозных бляшек и тромбов в сосудах.

К настоящему времени накоплено достаточно данных, показывающих, что гиперинсулинемия может увеличивать риск развития ИБС за счет индуцированных ею нарушений

системы гемостаза [12, 21]. Имеется метаболическая связь между ПАИ-1 и инсулинорезистентностью независимо от других факторов риска. Установлено, что ПАИ-1 синтезируется эндотелиальными клетками сосудистой стенки и гепатоцитами. В эксперименте с культурами клеток печени удалось показать, что инсулин в концентрации, соответствующей таковой в крови, протекающей через воротную вену, стимулирует синтез ПАИ-1. Гиперинсулинемия, сопровождающая состояние ИР, способствует синтезу ПАИ-1 и, тем самым, нарушению фибринолиза, иницированию атеротромбоза, увеличивая таким образом риск ИБС. Нарушения в системе гемостаза при ИР являются одним из главных доказательств связи между синдромом инсулинорезистентности и ИБС [33, 7].

Полученные результаты согласуются с данными литературы о повышении уровня

ЛИТЕРАТУРА

1. Morgan Christopher Ll., Currie Craig J., Peters John R. // *Diabetes Care*. - 2000. - Vol. 23. - № 8. - P. 1103-1107.
2. Ridker P.M. // *Ann Intern Med*. - 1999. - Vol. 130. - P. 933-937.
3. J.J. Shin, J. Rokhman, A. Farag, et al. // *Minerva Med*. - 2003. - Vol. 94. - № 6. - P. 401-408.
4. T.K. Nordt, K. Peter, J. Ruef, et al. // *Thromb Haemost*. - 1999. - Vol. 82. - P. 14-18.
5. Rocha E., Paramo J.A. // *Fibrinolysis*. - 1994. - Vol. 8. - P. 294-303.
6. Kohler H.P., Grant P.J. // *N.Engl. J. Med*. - 2000. - Vol. 342. - P. 1792-1801.
7. Barton E. Sobel, Douglas J. // *Atherosclerosis, thrombosis and vascular biology*. - 2003. - Vol. 23. - P. 1979-1801.
8. S.G. Thompson, J. Kienast, S.D.M. Pyke, et al. // *N.Engl. J. Med*. - 1995. - Vol. 332. - P. 635-641.
9. K. Mainberg, S. Yusuf, H.S. Gerstein, et al. // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P. 1014-1019.
10. Juhán-Vágue I., Alessi M.C. // *Thromb Haemost*. - 1997. - Vol. 78. - P. 656-660.
11. Julian-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J. // *Arterioscler Thromb*. - 1993. - Vol. 13. - P. 1865-1873.
12. Festa A., D'Agostino R.Jr., Mykkanen L., et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol*. - 1999. - Vol. 19. - P. 562-568.
13. Sobel B.E., Neimane D., Mack W.J., et al. // *Coron Artery Dis*. - 2002. - Vol. 13. - P. 275-281.
14. Nugent A.P. // *Nulr Ball*. - 2004. - Vol. 29. - № 1. - P. 36-43.
15. Gürlek Alper, Bayraktar Miyase, Kirazli Serafettin // *Diabetes Care*. - 2000. - Vol. 23. - №1. - P. 86-92.
16. Vatchapapan Umpaichitra, M. Mahmood Hussain, Salvador Castells // *Pediatric Research*. - 2005. - Vol. 58. - P. 483-487.
17. A. Pandolfi, D. Cetrullo, R. Polishuck, et al. // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. - 2001. - Vol. 21. - P. 1378-1382.
18. B.E. Sobel, J. Woodcock-Mitchell, D.J. Schneider, et al. // *Curculation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 2213-2221.
19. Nordt T.K., Rlassen K.J., Scfneider D.J., et al. // *Arterioscler. Thromb*. - 1993. - Vol. 13. - P. 1822-1828.
20. Sobel B.E. // *Proc. Assoc. Am Physicians*. - 1999. - Vol. 111. - P. 313-318.
21. J.B. Meigs, M.A. Mittleman, D.M. Nathan, et al. // *JAMA*. - 2000. - Vol. 283. - P. 221-228.
22. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor-1 in blood in normal human / J. Cales-Escandon, S. Mizza et al. // *Subjcts. Diabetes*. - 1998. - Vol. 47. - P. 290-293.
23. Y. Aso, S. Matsumoto, Y. Fujiwara, et al. // *Metabolism* - 2002. - Vol. 51. - P. 471-476.
24. Alessi M.C., Peiretti F., Morange P. et al. // *Diabetes*. - 1997. - Vol. 46. - P. 860-867.
25. N.Iwai, H.Shimoike, Y.Nakamura et al. // *Atherosclerosis*. - 1998. - Vol. 136. - № 1. - P. 109-114.
26. L. Iacoviello, F. Burzotta, A. Di Castelnuovo, et al. // *Tromb Hemost*. - 1998. - Vol. 80. - P. 1029-1030.
27. W.T. Cefalu, D.J. Schneider, H.E. Carlson, et al. // *Diabetes Care*. - 2002. - Vol. 25. - P. 2123-2128.
28. A. Panahloo, V. Mohamed-Ali, C. Andres, et al. // *Metabolism*. - 1998. - Vol. 47. - P. 637-643.
29. Wu Bo, Han Ping, Liu Ying-min // *Chin. J. New Drugs and Clin. Rem*. - 2004. - Vol. 23. - № 12. - P. 836-838.
30. Mc Cully K.S. // *Amer. J. Phatology*. - 1969. - Vol. 56. - P. 111-128.
31. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г. // *Кардиология*. - 2001. - № 1. - С. 6-11.
32. Коваль Е.А., Каплан П.А. // *Международ. мед. журн*. - 2004. - № 1. - С. 15-17.
33. Мамедов М.Н., Метельская В. // *Кардиология*. - 2000. - № 2. - С. 83-89.

ПАИ-1 в сыворотке крови у больных СД 2 типа, связи его с гиперинсулинемией, ИР, гипертриглицеридемией, ХС ЛПОНП, ожирением.

ВЫВОДЫ

1. Установлена прямая зависимость уровня ПАИ-1 от артериального давления, индекса массы тела, фибриногена, триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, индекса инсулинорезистентности.
2. Не установлено значимой связи между содержанием в сыворотке крови ПАИ-1 и гомоцистеина.
3. ПАИ-1 является весомым дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа.

ВМІСТ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ІНГІБІТОРУ АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Н.О. Кравчун

Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я.Данилевського АМН України, Харків

РЕЗЮМЕ

На підставі вивчення вмісту інгібітору активатора плазміногену-1 в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу, старшої вікової групи, які тривалий час хворіють на цукровий діабет, і ролі даного показника в розвитку серцево-судинних ускладнень встановлена статистично значима залежність інгібітору активатора плазміногену-1 від артеріальної гіпертонії, фібриногену, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності, індексу маси тіла, інсулінемії і інсуліно-резистентності.

Показано, що інгібітор активатора плазміногену-1 є значимим додатковим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні ускладнення, фібринолітична активність, інгібітор активатора плазміногену-1

THE MAINTENANCE OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

N.A. Kravchun

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems at AMS of Ukraine, Kharkov

SUMMARY

The maintenance of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in blood serum in patients with type 2 diabetes mellitus of the senior age group with long term of disease and the role of this index in the development of cardiovascular complications were studied. The statistically significant dependence of PAI-1 on arterial hypertension, fibrinogen, triglycerides, very low density lipoproteides, body weight index and insulin resistance was determined.

It was shown, that PAI-1 was a significant additional risk factor in the development of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus.

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complications, fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor-1