

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ

¹Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: spirogr@bk.ru;

²эндокринологическое отделение краевой клинической больницы № 1,
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Проанализированы параметры метаболизма и гемостаза 147 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) в возрасте 30,0 (23,0; 42,0) года с длительностью заболевания 7,0 (0,42; 17,0) года и 263 пациента с СД 2-го типа в возрасте 56,0 (51,0; 62,0) года с анамнезом заболевания 7,0 (0,58; 14,0) года в зависимости от пола и возраста. Гендерные различия характеризуются большей концентрацией холестерина в сочетании с более выраженной агрегационной активностью тромбоцитов при СД 1 и повышенной концентрацией фибриногена при СД 2 у женщин. Существенных возрастных различий в параметрах метаболизма и гемостаза при СД 1 и 2 не обнаружено.

Ключевые слова: сахарный диабет, белковый, липидный обмен, тромбоцитарный и плазменный гемостаз, пол, возраст.

G. G. PETRIK¹, S. V. BUTAEVA²

GENDER AND AGE PECULIARITIES OF SOME PARAMETERS OF PROTEIN, LIPID METABOLISM AND HEMOSTASIS PARAMETERS IN DIABETES MELLITUS 1 AND 2 TYPE

¹The therapy department № 1 of postgraduate faculty Kuban state university of medicine,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. E-mail spirogr@bk.ru;

²endocrinology department within territorial clinical hospital № 1 S. V. Ochapovsky,
Russia, 350086, Krasnodar, street on 1 st May, 167

Parameters of metabolism and hemostasis of 147 patients with diabetes mellitus (DM) 1 at the age of 30,0 (23,0; 42,0) years with the disease duration of 7,0 (0,42; 17,0) years and 263 patients with DM 2 types at the age of 56,0 (51,0; 62,0) years with the disease anamnesis 7,0 (0,58; 14,0) years depending the gender and age have been analysed.

Gender distinctions are characterized by higher cholesterol concentration and platelets hyperaggregation at DM 1 and fibrinogen concentration increase DM 2 with women. Essential age distinctions in metabolism and hemostasis parameters at DM 1 and 2 have not been revealed.

Key words: diabetes, protein, lipid metabolism, platelets and plasma hemostasis, gender, age.

Мужской пол, пожилой возраст, дислипидемия, нарушения в системе гемостаза традиционно рассматриваются в качестве факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза [3]. Особое место в этом ряду занимает сахарный диабет (СД). Свойственные хронической гипергликемии изменения метаболизма и гемостаза не только провоцируют и ускоряют процессы атеро- и тромбогенеза, но и создают дополнительные условия, модифицирующие течение заболевания, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых поражений у лиц трудоспособного периода на 6–25%, а у женщин репродуктивного возраста – в 3,7 раза [6]. Патогенетические механизмы этого феномена окончательно не определены. Поэтому целью настоящего исследования явилось выявление возрастных и гендерных различий в параметрах метаболизма и гемостаза в контингенте больных с СД 1-го и 2-го типов.

Материалы и методы

Обследовано 147 пациентов с СД 1 в возрасте 30,0 (23,0; 42,0) года с длительностью заболевания 7,0 (0,42; 17,0) года и 263 пациента с СД 2-го типа в

возрасте 56,0 (51,0; 62,0) года с анамнезом заболевания 7,0 (0,58; 14,0) года, не получающих противолипидемической, антиагрегантной или антикоагулянтной терапии. Гемограмму и суточную протеинурию исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer); биохимические показатели (в том числе общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды, гликированный гемоглобин) – на ADVIA 1650 (Bayer), разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе HYDRASIS (Sebia, Франция), микроальбуминурию исследовали на мочеовом анализаторе Clintek status (Bayer) и при помощи Micral-test (Roche). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген. Для выявления растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) использовали

ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат («Технология-стандарт», Россия), в конечной концентрации 1,25 и 2,5 мкг/мл (АДФ_{1,25, 2,5}).

Верификацию диагноза СД, наличие и выраженность ангиопатий осуществляли в соответствии с рекомендациями ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий [1]. Контрольную группу для СД 1 составили 34, а для СД 2 – 25 практически здоровых добровольцев, свидетельством физического благополучия которых явились отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. Клиническая характеристика, биохимические и гемостазиологические показатели обследуемого контингента представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ «STATISTICA» (StatSoft, версия 6.1, США). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили (Me (25; 75), где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили) со сравнением средних рангов для всех групп. Для оценки достоверности различий между двумя группами в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна-Уитни, взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Согласно представленным данным нарушения углеводного обмена вне зависимости от типа диабета сопровождаются увеличением среднего объема тромбоцитов (СОТ), трехкратным усилением ААКП в сочетании с увеличением реакций выброса, снижением способности к дезагрегации и активацией внутреннего пути коагуляции (табл. 1). Характер дисметаболизма определяется патогенетическим вариантом СД. Общим для обоих типов являются альфа2-глобулинемия, холестеринемия, увеличение концентрации ХС-ЛПНП. Различия состоят в увеличении концентрации ХС-ЛПВП при СД 1 и наличии триглицеридемии при СД 2.

Сопоставление параметров метаболизма и гемостаза при СД 1-го и 2-го типов в зависимости от биологических характеристик обнаруживает у женщин с СД 1 достоверно большую ААКП по отношению к мужчинам, сочетающуюся со снижением способности к дезагрегации ($\chi^2=9,2$ $p=0,002$) (табл. 2). Интегральная характеристика – площадь под кривой агрегации на 29% ($p=0,009$), а интенсивность агрегации на 13% ($p=0,03$) у женщин превышают соответствующие показатели мужчин. Значимых различий в показателях агрегатограммы при СД 2, а также в параметрах гемокоагуляции при обоих типах диабета в зависимости от половой принадлежности не обнаружено, за исключением более высокой концентрации фибриногена (+7%) по отношению к мужчинам и (+22%) по отношению к здоровым женщинам у пациенток с СД 2.

Выявленное преобладание агрегационной активности КП при СД 1 у женщин по отношению к мужчи-

нам может быть связано с гормональным спектром. В литературе имеются данные о влиянии половых гормонов на функциональную активность КП [4, 8]. Установлено наличие на тромбоцитарной поверхности эстрогеновых рецепторов, экспрессия которых регулируется тестостероном [5, 9]. Показано, что тестостерон потенцирует агрегацию КП, индуцируемую АДФ, коллагеном, арахидоновой кислотой, тогда как эффекты эстрогенов (эстрона, эстрадиола, эстриола) не являются прямыми и зависят от концентрации эндогенного эстрадиола и исходного состояния КП [4, 5].

Повышение концентрации фибриногена при СД 2 обсуждается в связи с приобретением устойчивости образующегося в условиях гликации фибрина к плазмину либо со снижением эффективности влияния эстрогенов на фибринолитическую активность при СД 2 [10]. Между тем отсутствие в нашем исследовании гендерных различий в концентрации фибриногена при СД 1 и его более высокие показатели у пациенток с СД 2 по отношению к мужчинам сложно объяснить данными гипотезами. Полагаем, что указанные различия могут быть связаны с особенностями синтеза фибриногена в условиях инсулинорезистентности, данное предположение нуждается в экспериментальном подтверждении.

Обнаруженное в биохимических показателях при СД 1 26-процентное ($p=0,0002$) превышение концентрации общего холестерина в группе женщин, страдающих СД 1, по отношению к здоровым и 10-процентное ($p=0,04$) по отношению к мужчинам с СД 1 имеет однонаправленные с СД 2 тенденции. Концентрация общего холестерина у женщин с СД 2 на 9% выше соответствующих показателей мужчин и на 20% превышает показатели здоровых женщин. Сходные изменения в показателях липидного баланса также объяснимы с позиций модификации свойств эстрогенов в условиях дефицита инсулина или инсулинорезистентности. Снижение протективных свойств эстрогенов при СД связывают с образованием обогащенных триглицеридами ЛПОНП, уменьшением числа печеночных рецепторов к ЛПНП, увеличением активности печеночной триглицеридлипазы и ускорением клиренса ЛПВП [7]. Полученные данные совпадают с литературными сведениями [10] и могут свидетельствовать о наличии липидемического фактора риска атерогенеза у пациенток с СД 1-го и 2-го типов.

Анализ показателей метаболизма, агрегации и коагуляции в зависимости от возраста пациентов достоверных межгрупповых различий при СД 2 не обнаружил. При СД 1 отмечен четырехпроцентный прирост концентрации ОХС на четвертом десятилетии – 5,1 (4,5; 5,7) ммоль/л vs 4,9 (4,4; 5,6) ($p=0,01$) ммоль/л и десятипроцентный – на пятом: 5,6 (4,7; 7,2) ммоль/л ($p=0,001$). Имеющееся у пациентов с СД 1 в возрасте 50–59 лет по сравнению с группой 18–29 лет увеличение концентрации холестерина, фибриногена, снижение концентрации гемоглобина, усиление тромбоцитарной и прокоагулянтной активности могут быть связаны с наличием у 64% больных в данном контингенте хронической почечной недостаточности.

Таким образом, сахарный диабет вне зависимости от типа характеризуется изменениями тромбоцитарного гемостаза и активацией внутреннего пути коагуляции. Характер дисметаболизма опре-

**Клиническая характеристика,
биохимические и гемостазиологические показатели пациентов
с СД 1-го и СД 2-го типов, медиана (25; 75)**

Параметры	Сахарный диабет 1-го типа, n=147	Здоровые (контроль для СД 1), n=34	Сахарный диабет 2-го типа, n=263	Здоровые (контроль для СД 2), n=25
Возраст, годы	28,0 (21,0; 40,0)	29,0 (22,0; 35,0)	56,0 (51,0; 62,0)	54,0 (49,0; 56,0)
Стаж заболевания, годы	7,0 (0,42; 16,0)	-	7,0 (0,58; 14,0)	-
Нефропатия				
◆ нет	52	-	74	-
◆ альбуминурия	34	-	108	-
◆ протеинурия	35	-	49	-
◆ ХПН	26	-	32	-
Ретинопатия				
◆ нет	45	-	53	-
◆ непролиферативная	47	-	108	-
◆ препролиферативная	30	-	80	-
◆ пролиферативная	25	-	22	-
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	120 (117; 130)	130 (120; 140)	120 (110; 120)
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	80 (70; 80)	80 (80; 90)	80 (70; 80)
ИМТ, кг/м ²	21,3 (18,0; 24,3)	22,3 (19,1; 23,6)	30,8 (27,1; 34,7)	29 (25,0; 30,5)
Проводимая терапия		-		
◆ Инсулин, Ед/с	n=147		n=92	
◆ Диета			n=13	
◆ ПСС			n=100	
◆ Комбинация «инсулин и ПСС»			n=58	
Биохимические показатели				
Глюкоза, ммоль/л	10,0 (6,8; 12,9) ^{2**}	4,2 (4,3; 5,3)	8,1 (6,4; 10,4) ^{4**}	4,5 (4,2; 4,9)
Гликированный гемоглобин, %	10,3 (9,1; 12,3) ^{2**}	4,9 (4,7; 5,0)	9,6 (7,6; 11,4) ^{4**}	4,6 (4,4; 4,8)
О. холестерин, ммоль/л	5,1 (4,6; 6,1) ^{2**}	4,0 (3,4; 4,9)	5,8 (5,2; 6,8) ^{4**}	4,9 (4,4; 5,3)
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (3,1; 5,0) ^{2*}	2,5 (1,9; 3,5)	3,9 (3,1; 4,9)	3,7 (3,1; 4,2)
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,3; 1,8) ^{2**}	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,0; 1,5)	1,2 (1,1; 1,4)
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,0; 1,9)	1,4 (1,1; 1,7)	1,9 (1,4; 2,6) ^{4**}	1,2 (0,87; 1,3)
Альфа ₂ -глобулины, г/л	7,2 (6,0; 8,9) ^{2**}	5,8 (5,3; 6,0)	7,1 (6,1; 8,0) ^{4*}	6,3 (5,4; 7,2)
Гемостазиологические показатели				
АЧТВ, с	29,8 (26,6; 33,4) ^{2*}	37,8 (33,1; 39,5)	27,8 (25,3; 31,2) ^{4**}	32,1 (29,1; 36,7)
Тромбоциты x10 ⁹ /л	259 (213; 306) ^{2*}	300 (242; 360)	252 (205; 302)	242 (202; 316)
СОТ, мкм ³	10,0 (9,1; 11,2) [*]	7,8 (7,3; 9,0)	9,8 (9,0; 10,6) ^{4**}	8,9 (8,2; 9,7)
Агрегатограмма АДФ 1,25 мкмоль/л				
Площадь, см ²	36,1 (21,5; 49,3) ^{**}	12,7 (8,7; 19,0)	38,0 (22,0; 49,0) ^{4**}	14,0 (9,2; 24,6)
Степень агрегации, %	46,6 (31,0; 60,0) ^{**}	19,4 (15,1; 27,1)	47,2 (28,8; 58,8) ^{4**}	21,1 (16,9; 35,6)
Скорость за 30 сек., %/мин	46,4 (34,4; 58,6) ^{**}	23,6 (15,2; 33,4)	44,8 (27,4; 55,8) ^{4**}	25,4 (13,0; 38,8)
Число случаев дезагрегации	77 ^{2**}	29	97 ^{4*}	20

Примечание: (здесь и далее): представлены только значимо различающиеся биохимические и гемостазиологические показатели, достоверность различий –

* – p<0,05 ;

** – p<0,001.

Используемые сокращения:

ХПН – хроническая почечная недостаточность,

САД – систолическое артериальное давление,

ДАД – диастолическое артериальное давление,

АЧТВ – активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время,

СОТ – средний объем тромбоцитов,

ПСС – пероральные сахароснижающие средства.

**Биохимические и гемостазиологические показатели пациентов
с СД 1-го и СД 2-го типов в зависимости от половой принадлежности,
медиана (25; 75)**

Показатели	Сахарный диабет 1		Контроль для СД 1		Сахарный диабет 2		Контроль для СД 2	
	Жен- щины, n=71	Муж- чины, n=76	Жен- щины, n=17	Муж- чины, n=17	Жен- щины, n=175	Муж- чины, n=88	Жен- щины, n=15	Муж- чины, n=10
	1	2	3	4	5	6	7	8
Биохимические показатели								
О. холесте- рин, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,3) ^{2,3*4*}	4,9 (4,5; 5,7) ^{3,4}	4,3 (3,5; 4,9)	3,9 (3,4; 4,9)	6,1 (5,3; 7,0) ^{6*7*}	5,6 (4,6; 6,4) ^{5,8*}	5,1 (4,6; 5,5)	4,5 (4,0; 5,2)
ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,2; 5,2) ^{3,4*}	3,6 (3,1; 4,9) ^{3,4*}	2,3 (1,9; 3,8)	2,5 (2,2; 3,2)	4,0 (3,2; 5,3) ⁷	3,7 (2,6; 4,6) ⁵	3,7 (3,6; 4,2)	3,4 (2,9; 3,9)
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,4; 1,8) ^{3*4}	1,5 (1,3; 1,8) ^{3,4}	1,2 (1,0; 1,4)	1,3 (1,2; 1,4)	1,3 (1,1; 1,7) ⁶	1,1 (1,0; 1,4) ⁵	1,5 (1,2; 1,6)	1,3 (1,2; 1,4)
Фибриноген, г/л	4,0 (3,5; 5,2)	3,9 (3,2; 4,9)	3,6 (3,1; 4,1)	3,9 (3,2; 4,3)	4,4 (3,9; 5,2) ^{6*7*}	4,1 (3,6; 4,7)	3,6 (3,2; 3,9)	3,8 (3,6; 4,3)
Агрегатограмма АДФ 1,25 мкг/мл								
Площадь, см ²	40,0 ^{2,3*4*} (29,9; 52,0)	31,0 ^{1,3*4*} (17,4; 48,0)	12,5 (8,0; 19,0)	13,0 (8,7; 18,2)	38,0 (21; 49,0) ^{7*}	38,2 (24; 49,5) ^{8*}	15,7 (9,5; 26,7)	14,0 (8,7; 24,6)
Степень агрегации, %	48,9 (36,2; 64,6) ^{2,3*}	43,2 (29,1; 58,1) ^{1,4*}	19,0 (14; 28,4)	19,8 (17,5; 24,2)	47,8 (28,2; 59,1) ^{7*}	46,5 (31; 56,1) ^{8*}	21,0 (17; 36,5)	20,4 (17; 29,0)
Скорость за 30 сек. %/мин	45,0 (37,0; 59,0) ^{3*}	44,4 (32,0; 58,6) ^{4*}	25,8 (16,6; 35,8)	23,0 (15,2; 31,0)	44,8 (25; 55,6) ^{7*}	45,4 (29,6; 56,2) ⁸	25,4 (12,2; 42,4)	27,5 (18,2; 38,8)
Число случаев деагрегации	28*	49	16	17	65	32	13	8

деляется патогенезом СД. Общими являются альфа2-глобулинемия, холестеринемия, увеличение концентрации ХС-ЛПНП. Различия состоят в увеличении концентрации ХС-ЛПВП при СД 1 и наличии триглицеридемии при СД 2. Гендерные различия характеризуются большей концентрацией холестерина и выраженностью гиперагрегации тромбоцитов при СД 1 и повышением концентрации фибриногена при СД 2 у женщин. Существенных возрастных различий в параметрах метаболизма и гемостаза при СД 1 и 2 не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое) / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2009. – 103 с.
2. Доборуджигинидзе Л. М., Грацианский Н. А. Особенности диабетической дислипидемии и пути её коррекции: эффекты статинов // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 5. – С. 35–40.
3. Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. – М.: МЕДИ Экспресс, 2009. – 389 с.
4. Akarasereenont P., Tripatara P., Chotewuttakorn S. et al. The effects of estrone, estradiol and estril on platelet aggregation induced

by adrenaline and adenosine diphosphate // Platelets. – 2006. – Vol. 17. № 7. – P. 441–447.

5. Jayachandran M., Miller V. M. Human platelets contain estrogen receptor α , caveolin-1 and estrogen receptor associated proteins // Platelet. – 2003. – Vol. 14. – P. 75–81.

6. Kannel B., McGee D. L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study // JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P. 2035–2038.

7. Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S., Larsen P. R. Williams textbook of endocrinology, 11th edition. Elsevier Ltd. – 2008. – P. 1589–1631.

8. Nakano Y., Oshima T., Matsuura H. et al. Effect of 17 β -estradiol on inhibition of platelet aggregation in vitro is mediated by an increase in NO synthesis // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 1998. – Vol. 18. – P. 961–967.

9. Rhetawat G., Faraday N., Nealen M. L. et al. Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor beta and androgen receptor (AR): Testosterone regulates AR expression // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 2289–2296.

10. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen / Progestin Investigations (PEPI) Trial. // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 199–209.

Поступила 15.12.2010