

Уровни билирубина определяют сосудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа

Панкратова Ю.В.

Известно, что атеросклероз и ишемия сопровождаются повышенным оксидативным стрессом с гиперпродукцией избытка провоспалительных цитокинов. А исходом терминальной стадии критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа являются ампутации нижних конечностей. Каждые 30 секунд по всему миру происходит по крайней мере 1 ампутация.

Уровень сывороточного билирубина рассматривается как возможный биомаркер для предсказания риска ампу- тационных событий.

Так, группа авторов во главе с Chan K.H. предполо- жила, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа кон- центрации билирубина могут быть связаны обратной связью с частотой ампутации нижних конечностей по поводу критической ишемии. Отношения между общим исходным плазменным уровнем билирубина и ампу- тационными событиями были проанализированы у 9795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Средний возраст участников составил 62 ± 7 лет, со средней продолжи- тельностью диабета до 5 лет (межквартильный диапазон 2–10 лет).

Критериями исключения из исследования были на- личие у пациентов почечной недостаточности, хрониче- ских заболеваний печени, заболеваний желчного пузыря. Также в исследование не включались пациенты, пережив- шие сердечно-сосудистые катастрофы в течение 3 меся- цев до начала исследования.

Все проводившиеся ампутации поделены на 2 под- группы – большие и малые. Большие были определены как те ампутации, которые осуществлялись выше лод- жки, малые ампутации – ниже уровня лодыжки.

За все исследование проведено 190 ампутаций у 115 па- циентов. Причем, 93 из 6045 (1,5%) мужчин и 22 из 3750 (0,6%) женщин. Средний исходный уровень плазменной концентрации общего билирубина составил 9,7 мкмоль/л (диапазон 1–70 мкмоль/л).

Пациенты с низким уровнем плазменного билирубина (1,38–5 мкмоль/л) имели более высокий риск первой ам- путации нижних конечностей.

Связь между исходной концентрацией плазменного уровня общего билирубина с ампу- тационными события- ми была обратно пропорциональна.

Связь сохранялась и после корректировки на такие факторы, как возраст, рост, курение, активность гамма- глутамилтрансферазы, HbA_{1c} , предыдущее лечение (плацебо или фенофибрат), наличие периферических заболеваний артерий в анамнезе, сердечно-сосудистых заболеваний, ампутации или диабетические язвы в анам- незе, наличие нейропатии, нефропатии или диабетиче- ской ретинопатии.

Частота ампутаций была наиболее высокой у пациен- тов с наименьшим уровнем билирубина от 0–5 мкмоль/л, а пациенты с уровнем билирубина более 21 мкмоль/л не имели за весь период наблюдения ампу- тационных собы- тий.

Уровень билирубина менее 6 мкмоль/л, по мнению авторов, является риском предстоящих ампу- тационных событий, который в 2 раза больше чем у пациентов с уров- нем билирубина более 12 мкмоль/л.

Интересно, что обратная связь между концентрацией билирубина и ампутациями была сильнее для больших, чем для малых ампутаций. При анализе гендерных раз- личий обнаружено, что обратная связь между концен- трацией билирубина и риск первой ампутации была очень значительной у мужчин, но не у женщин.

А обратная связь между уровнем билирубина и ампу- тациями значительно выше для некурящих, по сравнению с курильщиками.

Таким образом, исследование демонстрирует впервые значительную связь между высоким уровнем билирубина и снижением риска нетравматических ампутаций нижних конечностей у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Экспериментальные исследования показали, что би- лирубин обладает антиоксидантным и противовоспали- тельным эффектами *in vitro* и *in vivo*, нивелирующими воздействие избытка провоспалительных цитокинов при атеросклерозе.

Так, сообщается, что люди с повышенным уровнем билирубина (доброкачественная гипербилирубинемия Жильбера) имеют сниженную частоту атеросклероза по сравнению с группой контроля людей с нормальными уровнями билирубина.

Кроме того, предыдущие исследования демонстри- ровали обратную связь между уровнем билирубина и распространенностью атеросклероза артерий нижних конечностей.

А ключевая роль в протекции отводится одному их хо- рошо изученных ферментов на сегодняшний день – гем- моксигеназе 1 (НМОХ-1). НМОХ-1 катализирует одну из стадий деградации гема на окись углерода, закисного же- леза и биливердин, который затем быстро разрушается до билирубина с помощью биливердин редуктазы.

Признается, что именно НМОХ-1 может обладать со- судистыми защитными эффектами, а в частности, через катаболизм гема.

Более глубокое понимание генных и молекулярных механизмов, регулирующих уровень билирубина и потен- циально защитные механизмы, может привести к новым терапевтическим подходам профилактики и лечения пе- риферических заболеваний артерий.

Реферат по материалам статьи