

О НАРУШЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ У МУЖЧИН

Юсупова Ш.К.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Резюме

Целью исследования явилась оценка функционального состояния симпатoadреналовой системы (САС), процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Обследовано 105 мужчин: 95 больных сахарным диабетом 2 типа, у 50 из которых была артериальная гипертония, и 15 практически здоровых лиц (контрольная группа). Определяли суточную экскрецию с мочой адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА, определяли содержание в сыворотке крови продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА), липидный профиль (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды). В группе больных СД 2 типа с АГ отмечено значительное увеличение экскреции катехоламинов и ДОФА, повышение содержания МДА в сыворотке крови, по отношению к контрольной группе и к группе больных СД 2 типа без АГ.

Таким образом, активация САС, ПОЛ, вместе с дефицитом инсулина может углублять метаболические нарушения при СД 2 типа с АГ, что играет важную роль в тяжести течения и прогноза заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертония, перекисное окисление липидов, адреналин, норадреналин, дофамин.

Сердечно-сосудистые осложнения остаются главной причиной смерти у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Важным фактором, увеличивающим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД 2 типа, является наличие артериальной гипертонии (АГ), нарушения липидного обмена и повышение активности свертывающей системы крови. Более 80% больных СД имеют АГ, а нарушения липидного обмена диагностируются у 50–97% больных СД 2 типа [1,3,4,5]. СД и АГ — два взаимосвязанных патологических процесса, оказывающих мощное взаимоусиливающее повреждающее действие, направленное одновременно против нескольких органов-мишеней. Нарушения обмена всех видов, наблюдаемое при СД, а также дисрегуляция эндокринной системы, в первую очередь, значительные изменения уровня контринсулярных гормонов, в том числе катехоламинов, являются причинами повышения артериального давления (АД), которое не только усугубляет течение СД, но и служит дополнительным фактором, способствующим ухудшению функции сердечно-сосудистой и других систем [6].

В метаболизме биогенных аминов ключевое значение имеет реакция их окислительного дезаминирования, катализируемая моноаминоксидазой (МАО). В связи с этим определение активности МАО в сыворотке крови получило широкое распространение в клинических исследованиях.

В патогенезе как СД 2 типа, так и АГ, имеет место активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. С другой стороны, катехоламины стимулируют липолиз и кетогенез, в результате чего

повышается содержание неэтерифицированных свободных жирных кислот и кетоновых тел [8].

Проблема функционального состояния САС у больных СД, ее взаимосвязь с особенностями течения заболевания, формированием поздних осложнений неоднократно были предметом обсуждения. Обзоры литературы позволили выявить большие расхождения данных, а зачастую взаимоисключающие представления о функциональном состоянии САС при СД 2 типа. Кроме того, недостаточно изучены взаимосвязь нарушений ПОЛ, состояния активности САС и липидного спектра у больных СД 2 типа при наличии или отсутствии АГ.

Целью исследования явилось изучение функционального состояния САС, особенностей ПОЛ, липидного спектра, активность ключевого фермента окислительного дезаминирования катехоламинов (КА) — моноаминоксидазы (МАО) у больных СД 2 типа при наличии или отсутствии АГ.

Материал и методы

Было обследовано 105 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет. Диагноз СД 2 типа и АГ устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Все пациенты были рандомизированы на 3 группы: в I группу вошли 15 практически здоровых лиц; во II группу — 40 больных с СД 2 типа без АГ; в III группу — 50 больных с СД 2 типа с АГ.

Для суждения о функциональном состоянии САС определяли суточную экскрецию с мочой адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и ДОФА флюорометрическим методом в модификации Э.Ш.Маглиной и соавт. (1965).

Таблица 1

Суточная экскреция катехоламинов у здоровых, больных СД 2 типа и больных СД 2 типа в сочетании с АГ

Группа	Фракции	КА, мкг/сут			
		А	НА	ДА	ДОФА
I – контр (n=15)	свободный конъюгиров суммарный	4,6±0,17 3,6±0,10 8,2±0,21	9,9±0,21 8,7±0,21 18,6±0,29	152,0±2,69 135,7±2,51 287,7±3,99	45,4±0,5
II – СД 2 без АГ (n=40)	свободный конъюгиров суммарный	6,05±0,23 6,45±0,32 12,5±0,45	9,9±0,35 12,4±0,48 22,3±0,57	139,78±4,24 70,41±4,86 310,2±4,46	56,4±1,54
III – СД 2 с АГ (n=50)	свободный конъюгиров суммарный	6,82±0,24 8,28±0,31 15,1±0,49	10,39±0,34 14,21±0,43 24,6±0,46	131,72±3,72 187,48±4,29 319,21±4,4	61,4±1,41
p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃		p<0,001 p<0,001 p<0,01	p<0,001 p<0,001 p>0,05	p<0,01 p<0,001 p<0,001	p>0,05 p>0,01 p<0,05

В сыворотке крови определяли активность МАО по колориметрическому методу А.В. Балаклеевского (1976).

Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови определяли по методу Б.В. Гаврилова и соавт. (1987).

Обследование включало определение уровней общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), биохимическим экспресс – анализатором “Reflotron Plus” – “Roche” (Германия). Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридляльда.

Клиническое исследование больных включало определение индекса массы тела (ИМТ) по Кетле. Диагноз у обследуемых больных устанавливали на основании данных клинического обследования, функциональных и лабораторно-инструментальных методов исследования. Исследование проводили в 1 день поступления в стационар до начала лечения.

Статистическую обработку данных, выраженных в виде $M \pm m$, проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью t- критерия Стьюдента.

Результаты

Исследования показали, что экскреция суммарного А в группе СД 2 типа без АГ увеличена на 52,4% (p<0,001), в группе СД 2 типа с АГ произошло статистически достоверное (p<0,001) более значительное повышение экскреции – на 84,1% по отношению к группе контроля. В III группе произошло статистически достоверное увеличение экскреции А на 20,8% (p<0,05) по отношению ко II группе.

При анализе показателей экскреции НА также отметили статистически достоверное повышение ее экскреции во II группе – на 19,8% (p<0,001) и в III группе – на 32,2% (p<0,001) по отношению к контрольной группе, также происходит достоверное повы-

шение экскреции НА в группе СД 2 типа с АГ – на 10,3% (p<0,01) по сравнению с группой СД 2 типа без АГ.

Суточная экскреция ДА в группе СД 2 типа без АГ повышена на 7,8% (p<0,001), а в группе СД 2 типа с АГ – на 10,9% (p<0,001) по отношению к I группе. При сравнении показателей ДА во II и III группах имеется тенденция к повышению у больных СД 2 типа с АГ (табл.1).

Уровень ДОФА был повышен в группе СД 2 типа без АГ на 24,2% (p<0,001), в группе СД 2 типа с АГ отметили более значительное повышение ее экскреции – на 35,4% (p<0,001) по отношению к группе контроля (табл.1).

При исследовании ПОЛ отмечено, что у больных с СД 2 типа с АГ происходит статически достоверное увеличение МДА по отношению к I группе в 2,2 раза и по отношению ко II группе – в 1,2 раза (p<0,001). Исходя из этого, можно будет предположить, что при сочетании СД 2 типа и АГ быстрое прогрессирование СД у данной категории больных может частично определяться высокой окислительной модификацией липопротеидов на фоне интенсификации ПОЛ (табл.2).

При исследовании в III группе выявлено значительное снижение активности МАО на 42,9% (0,01) по отношению к I группе и умеренно сниженная активность ее по отношению ко II группе, которая составила 27,3% (0,001), что позволяет судить о качественной трансформации фермента (табл. 2).

При исследовании липидного спектра для II и III группы характерны высокие уровни ОХС – увеличение на 34,4% и 43,7% соответственно, по отношению к I группе. В то же время можно считать, что повышение ОХС не играет решающего значения в качестве механизма, через который осуществляется отрицательное влияние АГ на сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность при СД 2 типа.

При исследовании отмечено достоверное снижение показателей ЛПВП во II группе – в 2,2 и в III

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови в группе контроля и больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия и отсутствия АГ

Показатель	I (n=15) контр	II (n=32) СД 2 без АГ	III (n=37) СД 2 с АГ
МДА, нмоль/мл	3,3±0,5	6,25±0,24***	7,3±0,23***
МАО ед/экст	0,07±0,001	0,055±0,0016***	0,04±0,0014**

Примечание: достоверность различий к контролю – ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

группе – в 2,8 раза по отношению к I группе ($p < 0,001$), а при сравнении показателей между II и III группами статистически значимых различий не выявлено, что позволяет считать, что нет синергизма в отрицательном влиянии АГ и СД 2 типа на уровень ЛПВП. Показатели ЛПНП были ниже во II группе – в 2,0 раза и в III группе – в 2,4 раза по отношению к I группе, что статистически достоверно ($p < 0,001$). Уровни ТГ были достоверно повышены во II группе – в 1,7 раза и в III группе – в 2,1 раза по сравнению с I группой ($p < 0,001$). Соответственно отмечено достоверное повышение уровней ЛПОНП во II группе – в 3,8 раза и в III группе – в 4,0 раза ($p < 0,001$) по отношению к I группе. Из этого следует, что при сочетании СД и АГ имеет место негативный синергизм влияния этих заболеваний на уровни ТГ. Увеличение уровня ТГ ассоциируется с повышенным уровнем ЛПОНП. В данном случае можно говорить о значительном отрицательном влиянии сочетания СД и АГ на уровень ЛПОНП (табл.3).

Для более глубокого анализа активности САС вычисляли коэффициенты соотношений, предложенные Т.Д. Большаковой (1976), для каждого из катехоламинов к его предшественнику.

Коэффициент соотношения А/НА в группе больных СД 2 типа без АГ свидетельствует о стимуляции биосинтеза А на 12,7% и у больных СД 2 типа с АГ – на 13,9% по сравнению с показателем группы контроля. Соотношение НА/ДА во II группе было также повышено на 11,9%, в III группе – на 13,2% по отношению к I группе, что свидетельствует об усилении биосинтеза НА из ДА. Показатели соотношения ДА/ДОФА в группе контроля составили 6,3, а у больных СД 2 типа с АГ коэффициент был равен 5,1, что указывает на подавление биосинтеза ДА по отношению к группе контроля, возможно компенсаторно, в результате избыточного содержания активных медиаторов – А и НА. Также при сочетании

СД с АГ может иметь место снижение активности ДОФА – декарбоксилазы – фермента, превращающего ДОФА в ДА.

Обсуждение

При изучении особенностей патогенеза АГ при СД 2 типа значительная роль принадлежит нарушению функционирования нейро-гуморальных систем, а именно САС. Обзоры литературы позволили выявить большие расхождения данных о функциональном состоянии САС при СД 2 типа [7].

Хроническая гиперинсулинемия воздействует на АД через несколько механизмов, одним из которых является стимуляция симпатико-адреналовой системы (САС), которая приводит к повышению сосудистого тонуса [6]. В условиях сочетания СД с АГ мы также отметили значительную активизацию САС, превышающую таковую у больных СД без АГ. По данным Хужамбердиева М.А. (2002) в условиях ПОЛ ключевой фермент окисления биогенных аминов – МАО – может претерпевать качественную существенную трансформацию, вследствие которого снижается его активность по отношению к моноаминам и приводит к накоплению в организме больных катехоламинов в результате снижения их инактивации, что согласуется с нашими данными. Срыв механизмов контроля оптимального уровня ПОЛ и накопление продуктов липопероксидации, оказывающих повреждающее действие на клетки организма, в частности на β - клетки островков Лангерганса, может привести к снижению секреции инсулина [8]. При анализе показателей липидного спектра отмечено, что нарушение обмена липидов более выражено у больных при сочетании СД 2 типа с АГ, при этом отмечены более высокие уровни ТГ, ЛПОНП, которые являются наиболее атерогенными. Нарушения липидного обмена, процессов ПОЛ в сторону повышения у больных СД 2 типа с АГ играют важную роль

Таблица 3

Показатели липидного спектра сыворотки крови у обследованных лиц

Группы		ОХ ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ИА ед	ТГ ммоль/л	ЛПОНП ммоль/л
I	Контроль n=15	4,0±0,2	2,13±0,1	1,2±0,6	2,6±0,14	1,3±0,1	0,25±0,02
II	СД 2 n=32	6,1±0,2*	4,2±0,15*	0,9±0,1	5,6±0,2*	2,1±0,1	0,95±0,05*
III	СД 2+АГ n=37	7,1±0,17*	5,2±0,13*	0,9±0,04	7,2±0,26*	2,2±0,05*	1,0±0,03*

Примечание: достоверность различий к контролю – * $p < 0,001$.

в патогенезе заболевания и приводят к активации целого ряда сосудоповреждающих факторов. С другой стороны, хроническая гиперсимпатикотония приводит к патологическим изменениям сердечно-сосудистой системы или ее ремоделированию. На этапе становления заболевания, по мере его развития и стабилизации АГ на высоком уровне, возрастает роль общего периферического сопротивления, что вызвано морфологическими изменениями в виде утолщения стенок и уменьшения внутреннего просвета сосудов, сочетающиеся с тенденцией к вазоспазму. Абсолютный или относительный избыток катехоламинов играет роль трофического фактора, индуцирующего развитие системных или органных изменений. То есть, последний является одним из мощных патогенетических факторов развития микро- и макрососудистых нарушений и прогрессирования АГ у больных с СД типа 2.

Таким образом, активация САС, процессов ПОЛ, снижение активности каталитических свойств МАО наряду с дефицитом инсулина могут углублять метаболические нарушения при СД, которые наиболее выражены при сочетании СД с АГ. Эти процессы играют важную роль в определении тяжести течения и прогноза заболевания и, вместе с тем, не исключают

возможность коррекции нарушений при лечении данной категории больных.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией отмечено значительное повышение экскреции катехоламинов и ДОФА, по сравнению с больными сахарным диабетом 2 типа без артериальной гипертензии, что свидетельствует об усилении активности симпатико-адреналовой системы.

2. При исследовании моноаминоксидазы отмечается значительное снижение активности фермента, которое более выражено у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией, что указывает на изменение ее каталитических свойств.

3. При сочетании сахарного диабета 2 типа с артериальной гипертензией наблюдается значительное усиление перекисного окисления липидов, характеризующееся увеличением концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови больных.

4. Сочетание сахарного диабета 2 типа с артериальной гипертензией существенно не влияет на уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности, но в значительной степени повышает уровни триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП.

Литература

1. Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. Распространенность артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа// Кардиолог 2005; 12: 20–24.
2. Балаболкин М.И., Михайлова Е.В., Князева А.П. Влияние больших доз токоферола на процессы перекисного окисления липидов и секрецию инсулина у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом// Проблемы эндокринологии 1994; 3: 10–12.
3. Глинкина И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2 типа// Лечащий врач 2006; 2: 28–32.
4. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом// Клиническая медицина 2005; 1: 4–9.
5. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология инсулин-независимого сахарного диабета// Проблемы эндокринологии 1998;3: 45–49.
6. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома // Терапевтический архив 2003; 3: 86–88.
7. Хужамбердиев М.А., Исамитдинова Н.З., Боймирзаев М.И. Коррекция анаприлином нарушений функций симпатико-адреналовой системы у больных гипертонической болезнью в сочетании с гипертиреозом// Центрально-Азиатский Медицинский журнал 2002; 3–4 (VIII): 235–238.
8. Чандрашекар-Редди К.М., Балаболкин М.И., Стоилов Л.Д. Состояние симпатико-адреналовой системы у больных сахарным диабетом: зависимость от течения заболевания и наличия поздних осложнений// Проблемы эндокринологии 1994; 6: 13–14.

Abstract

The study evaluated sympatho-adrenal system (SAS) function and lipid peroxidation (LPO) in 105 men: 95 patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2), including 50 individuals with arterial hypertension (AH), and 15 healthy controls. The measurements included 24-hour urine excretion of adrenaline, noradrenalin, dopamine, and DOPA, serum levels of an LPO product, malonic dialdehyde (MDA), and lipid profile (total cholesterol, low and high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides). In DM-2 patients with AH, catecholamine and DOPA excretion, as well as serum MDA levels, were significantly higher than in controls or DM-2 patients without AH.

Therefore, SAS activation, LPO, and insulin deficiency could increase metabolic disturbances in DM-2 and AH patients, which affects clinical course severity and disease prognosis.

Key words: Diabetes mellitus, arterial hypertension, lipid peroxidation, adrenalin, noradrenalin, dopamine.

Поступила 12/02-2009

© Юсупова Ш.К., 2009

E-mail: agmi@rol.uz

Тел.: (3742) 22–19–41

[Юсупова Ш.К. – науч. сотр. кафедры факультетской, госпитальной терапии и народной медицины с курсом эндокринологии и гематологии].