

УДК 616.379-008.64:616.155.194

Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с гематологическими нарушениями и сердечно-сосудистыми осложнениями при диабетической нефропатии

Худякова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, специалист кафедры Факультетской терапии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Пчелин Иван Юрьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Факультетской терапии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Факультетской терапии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Кулибаба Татьяна Германовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Факультетской терапии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Иванов Никита Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Эндокринологии им. В.Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Василькова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Внутренних болезней №2 с курсом эндокринологии Гомельского государственного медицинского университета.

Аннотация: В настоящем обзоре рассмотрены патогенетические связи нарушений метаболизма гомоцистеина с анемией и сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с диабетическим поражением почек. На основе анализа экспериментальных и клинических исследований последних лет суммированы данные о роли нарушений обмена железа, фолиевой кислоты, витамина В12 и других факторов в реализации эффектов гипергомоцистеинемии при диабетической нефропатии.

Ключевые слова: Гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, сердечно-сосудистые осложнения, анемия, витамин В12, фолиевая кислота

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-5632.2015.7.

Вклад нарушений метаболизма гомоцистеина в развитие микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) не вызывает сомнений, однако патогенетические аспекты этих взаимосвязей в ряде случаев остаются дискуссионными. Известно, что важную роль в метаболизме данной аминокислоты выполняют кофакторы, в частности, фолиевая кислота и витамин В12. Пути биотрансформации гомоцистеина включают реакцию реметилирования до метионина, требующую наличия фолата и витамина В12 [1]. Дефицит данных витаминов ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией посредством различных механизмов. С одной стороны, показано, что 5-метилтетрагидрофолат модулирует функцию эндотелия посредством восстановления тетрагидробиоптерина – кофактора эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). С другой стороны, на активность eNOS при нарушениях углеводного обмена, в частности, при диабетической нефропатии, влияет гомоцистеин. Нарушения реметилирования в метионин-фолатном цикле напрямую связаны с аккумуляцией гомоцистеина в эндотелии сосудов [2]. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) стимулирует окисление тетрагидробиоптерина, нарушая его связывание с ферментом, а также приводит к увеличению уровня диметиларгинина – эндогенного ингибитора eNOS, чем способствует снижению выработки оксида азота eNOS и нарушению функции эндотелия. R.W. Van Etten et al. (2002) установили, что устранение недостаточности фолатов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [3]. Экспериментальные исследования также единогласно свидетельствуют о снижении выраженности оксидативного стресса и продукции хемокинов, индуцированных ГГЦ, при восполнении дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты [4, 5]. Избыточная продукция гомоцистеина способствует увеличению активности индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и последующему повышению продукции пероксинитрита и супероксид-аниона, обладающего выраженным цитотоксическим действием [6, 7, 8]. Помимо активизации прооксидантных ферментов, ГГЦ способствует также поддержанию окислительного стресса посредством снижения уровней антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [9].

Кроме того, в связи с тем, что основным путем выведения гомоцистеина из организма является почечный, особое значение ГГЦ приобретает при СД, осложненном нефропатией. Нарушение функции почек приводит к снижению ренального клиренса гомоцистеина, повышению его концентрации в крови и усилению его негативных сосудистых эффектов [10, 11]. Окислительный стресс на сегодняшний день рассматривают в качестве наиболее вероятного патогенетического фактора, с помощью которого реализуются кардиоваскулярные эффекты ГГЦ, в том числе при диабетической нефропатии (ДН). Выраженность ангиопатии у больных СД коррелирует с уровнем свободнорадикального окисления, которое стимулируется под действием множества факторов, включая ГГЦ. Однако, атерогенное влияние ГГЦ при витаминдефицитных состояниях и нарушениях углеводного обмена остается не до конца изученным. Другие данные указывают на то, что терапия высокими дозами витаминами группы В при СД приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению риска сосудистых событий [12]. Экспериментально установлено, что дисфункция эндотелия при нарушениях углеводного обмена (предиабет, сахарный диабет 2 типа) ассоциирована с продукцией супероксида [2]. В работе Н. Rosolova et al. (2002) показана обратная взаимосвязь между показателями, характеризующими инсулинорезистентность и уровнем гомоцистеина в плазме крови у здоровых лиц с нарушенной чувствительностью к инсулину [13]. Данный феномен авторы объясняют влиянием гломерулярной фильтрации на экскрецию гомоцистеина и гиперинсулинемии на процессы реметилирования и/или транссульфурации. Р. Tesssary et al. (2005) в своей работе установили, что у пациентов с ДН при СД 2 типа ГГЦ связана исключительно с нарушением выведения аминокислоты, а не с ее гиперпродукцией вследствие избытка инсулина [14]. Также не вполне ясным остается отсутствие значимого уменьшения сердечно-сосудистого риска при снижении уровня гомоцистеина на фоне коррекции дефицита фолиевой кислоты и витамина В12 [15]. Исследования последних лет указывают на то, что гиповитаминоз В12 ассоциирован с кардиоваскулярной патологией не только посредством ГГЦ, но и за счёт прямого действия на липидный профиль из-за увеличения экспрессии белков, связывающих стероидный регуляторный элемент (SREBPs), рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) и повышения активности 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы. Также на сегодняшний день остается не вполне уточненным атерогенный эффект ГГЦ вследствие дефицита метилентетрагидрофолатредуктазы – ключевого фермента в метаболизме фолата и метионина, необратимо преобразующего 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат. Как известно, мутация данного фермента (полиморфизм С677Т, генотип ТТ) ассоциирована с ГГЦ и сегодня рассматривается в качестве фактора риска ДН [16, 17], однако у лиц с данным полиморфизмом не выявлено повышения вероятности сосудистых катастроф [18]. Неоднозначность полученных результатов требует дальнейших исследований для уточнения роли дефицита фолиевой кислоты и витамина В12 и условий реализации проатерогенных эффектов ГГЦ у пациентов с нефропатией и гематологическими нарушениями при СД.

Неоднозначна взаимосвязь обмена железа и метаболизма гомоцистеина. У пациентов с анемией при ДН может наблюдаться как дефицит железа, так и его избыточное

содержание в организме. J.E. Baggott и T. Tamura (2015) установили наличие железозависимой конверсии аденозилгомоцистеина, цистатионина (in vitro) и метионина (in vivo) в гомоцистеин [19]. Другие данные указывают на положительную корреляцию между сывороточным уровнем железа и гомоцистеином плазмы крови у мужчин с инфарктом миокарда и здоровых лиц [20], а также между гомоцистеином и ферритином [21]. У пациентов с анемией, имеющих повышенный уровень железа, железозависимая конверсия предшественников и метаболитов гомоцистеина может вносить вклад в формирование кардиоваскулярных осложнений. Нельзя также исключить связь вышеописанных нарушений с эффектами ключевого регулятора метаболизма железа – гепсидина. Гепсидин в настоящее время рассматривается как основной медиатор в патогенезе анемии хронических заболеваний в связи с его способностью тормозить абсорбцию железа в тонкой кишке и высвобождение железа из макрофагов [22, 23]. Регуляция секреции гепсидина осуществляется, с одной стороны, уровнем железа в организме, наличием анемии, состоянием эритропоэза, а с другой стороны, провоспалительными цитокинами и функциональным состоянием органов, участвующих в обмене железа. Дефицит железа, анемия, угнетение эритропоэза, несмотря на достаточное количество депонированного железа, снижают продукцию гепсидина [22]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при ДН (в частности, гиперпродукция ИЛ-6), стимулирует экспрессию мРНК гепсидина [22, 23]. Снижение почечного клиренса гепсидина при хронической болезни почек также может вносить вклад в генез анемии при ДН [11]. Исследования последних лет указывают на прямую взаимосвязь между данным пептидом и кардиоваскулярными рисками при СД. Экспериментально доказано, что наличие инсулинорезистентности и состояний, ассоциированных с активацией глюконеогенеза, приводит к индукции синтеза гепсидина гепатоцитами [24]. В работе H. Li et al. (2015) у пациентов с ДН, получающих терапию гемодиализом, выявлена ассоциация между гипергепсидинемией и утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии [25]. Предполагается, что гепсидин за счет торможения высвобождения железа из макрофагов приводит к его накоплению в сосудистой стенке, тем самым усиливая атерогенез при СД [25, 26]. Работ, посвященных изучению взаимодействия гомоцистеина и гепсидина, в настоящее время нет. Очевидно наличие взаимосвязи, опосредованной окислительным стрессом и провоспалительными цитокинами, однако могут существовать и другие механизмы.

Современные исследования также указывают на то, что посредством воздействия на N-метил-D-аспартатный рецептор эритроцитов (NMDAR) гомоцистеин способен вызывать гемолиз. Активация данного рецептора связана с изменением уровня внутриклеточного кальция и последующей пролиферацией эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов, тромбообразованием, а также с повышением вероятности развития анемии, являющейся дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетическим поражением почек [27]. Исследования in vitro показали, что вероятность гемолиза выше при сочетании дефицита витамина B12 и высокого уровня гомоцистеина [28]. E. Zittan et al. (2007) обнаружили повышение риска развития B12-дефицитной анемии у лиц с ГГЦ, обусловленной мутацией гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (полиморфизм

C677T, генотип TT) [29]. Из-за прооксидантного действия гомоцистеин предложено рассматривать в качестве гемолитического токсина. Молекулярные механизмы развития гемолиза при ГГЦ в настоящее время уточняются. В качестве одного из потенциальных механизмов рассматривается окисление сульфгидрильной группы гемоглобина и возникновение его внутриэритроцитарной преципитации [28].

Развитие анемии у пациентов с СД также связано с воздействием на гемопоэз провоспалительных цитокинов (ФНО альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 и других). Их эффекты обусловлены влиянием на пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток в костном мозге, продукцию ЭПО в почках и метаболизм железа [11]. Массивная макрофагальная инфильтрация при ДН ассоциирована с высвобождением SH2-содержащей инозитол-5'-фосфатазы (SHIP), участвующей в поляризации макрофагов. Данный фермент подавляет пролиферацию, жизнеспособность и активацию гемопоэтических клеток за счет транслокации к мембране и гидролиза вторичного мессенджера фосфатидинозитол-3-киназы (PI3K) фосфатидинозитол-3,4,5-трифосфата до фосфатидинозитол-3,4-дифосфата [30]. Более того, экспериментально доказан гомоцистеин-индуцированный апоптоз костномозговых мезенхимальных стволовых клеток, способных к дифференцировке в различные клеточные линии, в том числе в нефроциты, кардиомиоциты и эндотелиоциты. Запуск апоптотических процессов в условиях ГГЦ связан с деполяризацией мембраны митохондрий и высвобождением цитохрома C, являющегося триггером активации каспаз [31].

Таким образом, ГГЦ является не просто маркером ДН, а одним из ключевых звеньев в формировании порочного круга, связывающего поражение почек, анемию и патологию сердечно-сосудистой системы при СД. Неоднозначность и недостаточность полученных к настоящему моменту данных требует дальнейшего уточнения механизмов и условий развития обусловленных ГГЦ гематологических нарушений и сердечно-сосудистых осложнений при ДН.

Список литературы

1. Sinclair K.D., Allegrucci C., Singh R. et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status // Proc Natl Acad Sci U S A. 2007. Vol. 104 (49). P. 19351-19356.

2. Hayden M.R., Tyagi S.C. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: The pleiotropic effects of folate supplementation // Nutrition Journal. 2004. Vol. 3. No. 4.

3. Van Etten R.W., De Koning E.J., Verhaar M.C. et al. Impaired NO-dependent vasodilation in patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is restored by acute administration of folate // Diabetologia. 2002. Vol. 45(7). P. 1004-1010.

4. Solomon L. R. Functional cobalamin (vitamin B12) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. // Eur. J. Clin. Nutr. 2015. Vol. 69 (6). P. 687-692.

5. Wang Y., Wang G., Zhang F.C. et al. Folic acid attenuates homocysteine induced human monocytes chemokine secretion via reducing NADPHoxidase activity [abstract] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2007. Vol. 35 (10). P. 956-959.

6. Leung T.M., Tipoe G.L., Liong E.C. et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis // Int. J. Exp. Pathol. 2008. Vol. 89 (4). P. 241-250.

7. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и соавт. Проблема оксиду азоту в неврологі. Монографія. Суми.: Вид-во СумДПУ ім. А.С. Макаренка, 2009. 84с.

8. Иванов Н.В., Фогт С.Н., Худякова Н.В. Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии // Артериальная гипертензия. 2014. №20 (5). С. 349-354.

9. Steed M.M., Tyagi S.C. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia // Antioxid. Redox Signal. 2011. Vol. 15 (7). P. 1927-1943.

10. Sugimoto H., Shikata K., Matsuda M. et al. Increased expression of endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) in afferent and glomerular endothelial cells is involved in glomerular

hyperfiltration of diabetic nephropathy // Diabetologia. 1998. Vol. 41 (12). P. 1426-1434.

11. Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н. Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // Вестн. С.-Петерб. ун-та. 2010. Сер 11 (2). С. 73-80.

12. House A.A., Eliasziw M., Cattran D.C. et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial // JAMA. 2010. Vol. 303(16). P. 1603-1609.

13. Rosolova H., Simon J., Mayer O. Jr, Racek J. et al. Unexpected inverse relationship between insulin resistance and serum homocysteine in healthy subjects // Physiol. Res. 2002. Vol. 51(1). P. 93-98.

14. Tessari P., Coracina A., Kiwanuka E. et al Effects of Insulin on Methionine and Homocysteine Kinetics in Type 2 Diabetes With Nephropathy // Diabetes. 2005. Vol. 54. P. 2968-2976.

15. Yang H. T., Lee M., Hong K. S. et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Intern. Med. 2012. Vol. 23 (8). P. 745-754.

16. Mtiraoui N., Ezzidi I., Chaieb M. et al. MTHFR C677N and A1298C gene polymorphysm hyperhomocysteinemia as a risk factors of diabetic nephropathyin type 2 diabetes patients // Diabetes Research and Clinical Practice. 2007. Vol. 75. P. 99-106.

17. Unic K., Ersoz H.O., Karanah K. et al. Methyltetrahydrofolat reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy // Endocr. 2009. Vol. 36. P. 255-261.

18. Brattström L., Wilcken D. E. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? //

Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol.72 (2). P. 315-323.

19. Baggott J.E, Tamura T. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis // *Nutrients*. 2015. Vol. 7 (2). P. 1108-1118.

20. Mattioli A.V., Bonetti L., Zennaro M. et al. Acute myocardial infarction in young patients: nutritional status and biochemical factors // *Int. J. Cardiol*. 2005. Vol. 101 (2). P. 185-190.

21. Schiepers O.J.G., Durga J. Response to Baggott and Tamura: "Serum iron parameters and plasma total homocysteine concentrations" // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2011. 66A. P. 657-658.

22. Arezes J., Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches // *Int. J. Lab. Hematol*. 2015. Vol. 37 [Suppl 1]. P. 92-98.

23. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood*. 2003. Vol. 102 (3). P. 783-788.

24. Vecchi C., Montosi G., Garuti C. et al. Gluconeogenic Signals Regulate Iron Homeostasis via Hepcidin in Mice // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. P. 1060-1069.

25. Li H., Feng S.-J., Su L.-L. et al. Serum hepcidin predicts uremic accelerated atherosclerosis in chronic hemodialysis patients with diabetic nephropathy // *Chinese medical Journal*. 2015. Vol. 128 P. 1351-1357.

26. Nakanishi T., Hasuike Y., Otaki Y. et al. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011. Vol. 26. P. 3092–3100.

27. Makhro A., Wang J., Vogel J. et al. Functional NMDA receptors in rat erythrocytes // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2010. Vol. 298 (6). P. C1315-C1325.

28. Acharya U., Gau J. T., Horvath W. et al. Hemolysis and hyperhomocysteinemia caused by cobalamin deficiency: three case reports and review of the literature // J. Hematol. Oncol. 2008. Vol. 1. P. 26.

29. Zittan E., Preis M., Asmir I. et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2007. Vol. 293 (1). P. H860-H865.

30. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // Патогенез. 2008. № 6 (4). С.31-39.

31. Cai B., Li X., Wang Y. et al. Apoptosis of bone marrow mesenchymal stem cells caused by homocysteine via activating JNK signal // PLoS One. 2013. Vol. 8 (5). P. e63561.

{social}