

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ФИДАН ФАРХАД кызы АХАДОВА

**ГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2
С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

3205.01 – Внутренние болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2014

Диссертация выполнена на кафедре терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета и в VM Центре эндокринологии, диабета и метаболизма

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Я.З.КУРБАНОВ

Научный консультант:

доктор медицинских наук

В.А.МИРЗАЗАДЕ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

О.А.КУЛИЕВ

кандидат медицинских наук

Р.Л.ДАШДАМИРОВ

Ведущее учреждение: Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, кафедра внутренних болезней

Защита состоится «_11_» 12__ 2014 г. в ____ ч. на заседании Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском медицинском университете

Адрес: 1022, г.Баку, ул. Бакиханова, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета

Автореферат разослан «____» _____ 2014 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета FD 03.012,
доктор медицинских наук,
профессор

С.Ш.ГАСАНОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных и острых проблем современности, что обусловлено угрожающим ростом заболеваемости, тяжелыми осложнениями и затратой значительных финансовых средств на его лечение [Смирнова О.М., 2004]. Расчёты, проведённые специальной комиссией ВОЗ, дают основание считать, что количество больных сахарным диабетом удваивается каждые 15 лет [ВОЗ, 2012].

Особое беспокойство вызывает значительное увеличение числа больных диабетом в Азербайджане, при этом следует особо отметить пациентов сахарным диабетом типа 2 [Əliyev T.Ə. və başq., 1980; Алиева Т.Т., 2007]. По данным ВОЗ (2012), сахарный диабет является фактором риска сосудистых катастроф, при котором имеет место гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия, макро- и микроангиопатии, которые зачастую приводят к инвалидности и преждевременной смертности [Əliyev T.Ə. və başq., 1993; Əzizov V.Ə. və başq., 2009; Лукьянчиков В.С. и др., 2009; Алиева Т.Т., 2013].

Чтобы сохранить в какой-то степени неповреждёнными сосуды при диабете, с недавних пор комитет ВОЗ (2009), Международная диабетическая федерация, Американская ассоциация по борьбе с диабетом (2009), Европейская ассоциация диабетиков (2012) в рекомендательные протоколы обследования включили такое важное исследование, как анализ крови на уровень гомоцистеина – аминокислоты, которая повреждает внутреннюю стенку сосудов, при этом «цементирует» повреждения именно холестерин. На месте повреждения со временем образуется холестериновая бляшка, что может привести к сосудистым катастрофам, со всеми вытекающим жизненно важными последствиями. Установлено, что в определённых условиях повышенный уровень гомоцистеина связан с недостатком витаминов группы В и фолиевой кислоты [Selhub J. et al., 2003; Blaise S.A. et al., 2007; Armitage J.M. et al., 2010; Курбанов Я.З. и др., 2013].

По данным многочисленных исследований, у больных сахарным диабетом типа 2 достаточно часто встречается метаболический синдром, представляющий собой группу самых опасных факторов риска ишемической болезни сердца: сахарного диабета или предиабета, абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии [Zimmet P. et al., 2005; Alberti K.G. et al., 2006; Godsland I.F., 2006; Hager G.R. et al., 2007; Курбанов Я.З. и др., 2012]. Установлено, что 20%-

25% взрослого населения мира страдает метаболическим синдромом [International Diabetes Federation, 2006]. С учётом этого, в рамках представленной работы сделана попытка рассмотреть гомоцистеинемии у больных с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома.

По данным ВОЗ (2009), понятие метаболического синдрома не используют в качестве диагноза, однако в каждой стране мира, в том числе и в Азербайджане, должна быть поставлена цель по разработке специфических критериев, учитывающих признаки метаболического синдрома при сахарном диабете типа 2 и гипергомоцистеинемии, что позволит проводить популяционные профилактические мероприятия, направленные на контроль и уменьшение повреждающего фактора эндотелия сосудов с развитием генерализованного атеросклероза.

Исходя из вышесказанного, в рамках представленных рекомендаций назрела необходимость провести данное исследование среди Азербайджанской популяции.

Целью данной работы явилось определение уровня гомоцистеина в Азербайджанской популяции у здоровых, а также больных диабетом типа 2 без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом, с попыткой коррекции гомоцистеинемии.

Для достижения цели исследования необходимо решение следующих **задач**:

1. Изучить уровень гомоцистеина в зависимости от пола у здоровых и больных лиц сахарным диабетом типа 2;
2. Изучить уровень гомоцистеина у больных сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома;
3. Изучить уровень гомоцистеина у больных сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом;
4. Оценить попытку возможной коррекции гипергомоцистеинемии у данного контингента больных с помощью комплексного витаминного препарата «Доппель-Герц актив», в состав которого входят фолиевая кислота и витамины группы В.

Научная новизна: Впервые в Азербайджанской популяции установлены нормативы уровня гомоцистеина у здоровых лиц, а также у больных сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом с учётом пола пациентов.

Показана возможность коррекции уровня гомоцистеина у больных сахарным диабетом типа 2 без и при наличии метаболического синдрома с помощью комплексного витаминного препарата «Доппель-

Герц актив», в состав которого входят фолиевая кислота и группа витаминов В.

Установлено, что препарат «Доппель-Герц актив» эффективно снижал гомоцистеин, как в группе больных сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом, так и без такового.

Практическая значимость: Результаты исследования показали необходимость включения в диагностический алгоритм больных сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом, определение уровня гомоцистеина.

Выявлено, что более пристального внимания в отношении уровня гомоцистеина требует группа больных сахарным диабетом типа 2 с наличием метаболического синдрома.

Установлено, что препарат «Доппель-Герц актив», в состав которого входят фолиевая кислота и витамины группы В, эффективно снижает уровень гомоцистеина у больных сахарным диабетом типа 2 как без метаболического синдрома, так и с метаболическим синдромом.

Для своевременного выявления гипергомоцистеинемии у больных сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом необходимо включить в алгоритм лечебных мероприятий комплексный препарат «Доппель-Герц актив» с наличием фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлены нормативные показатели уровня гомоцистеина в Азербайджанской популяции;
2. У больных сахарным диабетом типа 2 выявлена гомоцистеинемия, как в группе с метаболическим синдромом, так и без него;
3. Гомоцистеинемия была более выражена в группе с метаболическим синдромом;
4. Предпринята попытка провести коррекцию гомоцистеинемии в обеих группах больных диабетом типа 2 без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом, применив комплексный препарат «Доппель-Герц актив» с наличием фолиевой кислоты и витаминов группы В. При этом препарат эффективен в обеих группах.

Связь исследования с проблемным планом кафедры: Диссертационная работа явилась частью тематического плана научно-исследовательской работы кафедры Терапевтической и Педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета «Актуальные проблемы риска осложнений у больных метаболическим синдромом, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболева-

ниями». Регистр. №01114065.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в VM Центре эндокринологии, диабета и метаболизма, в городской клинической больнице №2 им. Э.М.Эфендиева, а также в учебном процессе кафедры Терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета.

Апробация работы. Результаты научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: конференции, посвященной 115-летию заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук Азиза Мамедкерим оглы Алиева (2012 год); конференции, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора Захры Таир кызы Кулиевой (2013 год); конференции, посвященной 70-летию доктора медицинских наук, профессора Бахрама Мамедрасул оглы Ашурова (2013 год).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 8 статьи (1 – зарубежом) и 3 тезиса.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах компьютерного текста. Она включает в себя введение, обзор литературы, материал и методы исследований, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 17 рисунками. Библиографический указатель включает 253 источника, из которых 10 работ – на азербайджанском языке, 52 – на русском и 191 работа – на других иностранных языках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сахарный диабет типа 2 устанавливался на основании диагностического алгоритма, рекомендованного Международной диабетической федерацией (2006).

В ходе исследования уровней гомоцистеина и частоты встречаемости гипергомоцистеинемии были сформированы 3 группы:

- 1) Группа практически здоровых лиц (контрольная группа) составляла 92 исследуемых, из них 42 мужчины и 50 женщины;
- 2) Группа больных сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома составляла 66 исследуемых, из них 35 мужчин и 31 женщина;
- 3) Группа больных с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом составляла 104 исследуемых, из них 55 мужчин и 49

женщин.

Критериями включения в исследование для всех групп были: принадлежность к азербайджанской популяции, возраст старше 18 лет.

На основании диагностического алгоритма, рекомендованного ВОЗ (1999), Международной диагностической федерацией (2009), в исследование не включены пациенты с сопутствующими заболеваниями.

По данным ВОЗ (2009), метаболический синдром X, синдром Reaven, синдром резистентности к инсулину – это увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, которые нарушают углеводный, липидный, пуриновый обмен, а также артериальная гипертензия.

Следует отметить, что существует 16 способов диагностировать метаболический синдром, на основании рекомендаций Американской ассоциации диabetологов (2006) и 11 способов, разработанных Международной федерацией диabetологов (2006), что указывает на разнородность компонентов риска метаболического синдрома. Исходя из этого, доминирующим фактором принято считать увеличение массы тела и висцерального жира [Kohli P., Green Land P., 2006].

Основные показатели диагностического алгоритма представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели диагностического алгоритма обследованных больных

Показатель	Группа больных сахарным диабетом (n=16)	Группа больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом (n=47)	p
Возраст (в годах)	51,8 ± 2,18	52,3 ± 1,26	> 0,05
Рост (в см)	170,9 ± 1,31	167,3 ± 1,07	< 0,05
Масса тела (в кг)	76,3 ± 3,47	96,9 ± 1,69	< 0,001
ИМТ (в кг/м ²)	26,0 ± 1,03	34,6 ± 0,57	< 0,001
САД (в мм рт.ст.)	129,7 ± 4,07	150,0 ± 3,25	< 0,001
ДАД (в мм рт.ст.)	82,2 ± 2,36	95,0 ± 1,91	< 0,001
Глюкоза (в мг/дл)†	9,6 ± 0,33	9,8 ± 0,35	> 0,05
HbA _{1c} (в %)	8,6 ± 0,43	8,5 ± 0,22	> 0,05
ОХ (в мг/дл)	211,1 ± 10,44	224,9 ± 5,44	> 0,05
ЛПВП (в мг/дл)	45,0 ± 1,86	44,8 ± 0,95	> 0,05
ЛПНП (в мг/дл)	135,6 ± 9,77	133,8 ± 5,18	> 0,05
ТГ (в мг/дл)	152,1 ± 12,60	231,5 ± 12,19	< 0,001

*Средняя величина ± ошибка средней

Уровни общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) определялись на автоматическом анализаторе CobasMira (Roche Diagnostics Corporation, Швейцария) с помощью реактивов компании Human Diagnostics Worldwide (Германия).

Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислялся по формуле Фридвальда. Уровень гомоцистеина определяли на аппарате AxSYM (Abbot Laboratories S.A., США) с помощью соответствующих реактивов (закрытая система).

Уровень гликемии натощак определялся с помощью аппарата для лабораторного исследования гликемии Precision PCx MediSense (Abbot, США) и соответствующих стрипов. Уровень гликогемоглобина (HbA_{1c}) определялся на аппарате Nycocard II (Axis-Shield, Норвегия).

Все пациенты с сахарным диабетом типа 2 были в состоянии компенсации, которая была достигнута на основании современного алгоритма лечения сахарного диабета (Международная диабетическая ассоциация, 2009).

На основании данных литературы снижение уровня гомоцистеина может быть достигнуто фолиевой кислотой и витаминами группы В [Misra A. et al., 2002; Schnyder G. et al., 2002; Rippel D. et al., 2007; Song Y. et al., 2009]. В связи с чем для снижения уровня гомоцистеина у данного контингента больных сделана попытка использовать комплексный витаминный препарат, включающий в себя фолиевую кислоту (600 мг), витамины В₆ (6 мг), В₁₂ (5 мг), С (300 мг), Е (36 мг), регистрационный номер AZ 031 RSKM 4074, а также регистрация центром Инновации Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики от Az 031/10.1/02.0442.01.11.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке на компьютере с применением пакетов прикладных программ «Биостат» и «Statistica 60».

Все данные приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения (M ± SD). Статистический анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением. Для сравнения относительных показателей использовали точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования необходимо было установить, какой уровень гомоцистеина характерен для практически здоровых лиц азербайджанской популяции. Решение данной задачи обусловлено тем, что уровни гомоцистеина и частота встречаемости гипергомоцистеинемии (ГГЦ) могут иметь популяционную специфику [Haynes W.G., 2000; Wadia R. et al. 2004; Parikh F., Kapoor D., 2009).

На рис.1. представлены данные о величинах гомоцистеинемии у практически здоровых мужчин и женщин в азербайджанской популяции.

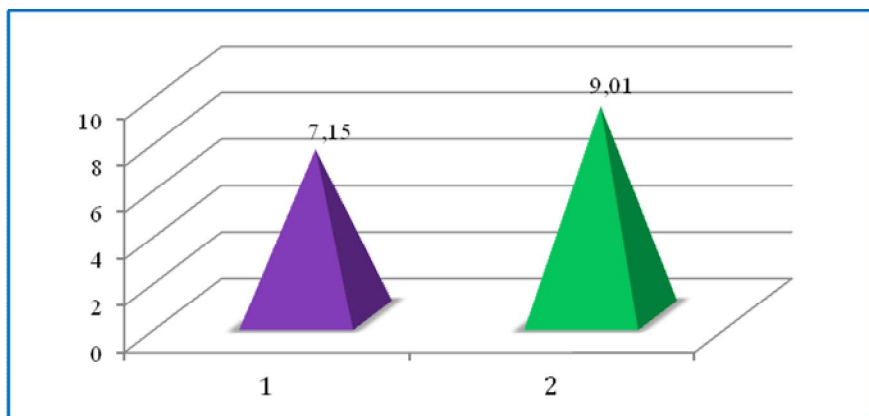


Рис. 1. Средние уровни гомоцистеина у практически здоровых мужчин и женщин азербайджанской популяции: 1 – женщины; 2 – мужчины.

Как видно из рис.1, величины гомоцистеина у практически здоровых мужчин были статистически значимо выше, чем у практически здоровых женщин ($p < 0,001$). Полученные данные согласуются с данными литературы о более высоких уровнях гомоцистеина у мужчин (Golbahar J. et al., 2003; Moghimi S. et al., 2008; Курбанов Я.З. и соавт., 2010).

Таким образом, нами получены данные, которые могут быть положены в основу для сравнительного анализа уровня гомоцистеина у практически здоровых лиц и у людей с различными заболеваниями в азербайджанской популяции.

Результаты исследования гомоцистеина в основной и контрольной группе в зависимости от пола представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели гомоцистеина у практически здоровых лиц, у лиц группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома, а также у лиц с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом

Группа / Пол	Мужчины	Женщины	P_{м-ж}
Контрольная группа	9,0 ± 0,19	7,2 ± 0,19	< 0,001
Группа с сахарным диабетом типа 2	10,9 ± 0,60	9,3 ± 0,43	< 0,01
Группа с сахарным диабетом типа 2 метаболическим синдромом	14,7 ± 1,36	10,8 ± 0,50	< 0,01
P _{группа с сахарным диабетом типа 2 – Контрольная группа}	< 0,01	< 0,01	-
P _{группа с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом – Контрольная группа}	< 0,001	< 0,001	-
P _{группа с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом – Группа с сахарным диабетом типа 2}	< 0,05	< 0,05	-

Как видно из данной таблицы, величины гомоцистеина у женщин в контрольной группе были статистически значимо ниже, чем в группе с сахарным диабетом типа 2 ($p < 0,001$) и в группе с метаболическим синдромом ($p < 0,001$). Различия между группами с метаболическим синдромом и в группе с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома также были статистически значимы ($p < 0,05$). Таким образом, полученные данные показывают, что у женщин уровень гомоцистеина значительно повышается при сахарном диабете типа 2, особенно при наличии метаболического синдрома.

Величины гомоцистеина у мужчин в контрольной группе были статистически значимо ниже, чем в группе с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома ($p < 0,01$) и в группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом ($p < 0,001$). Различия между группами с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом и с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома также были статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные показывают, что уровень гомоцистеина значительно повышается при сахарном диабете типа 2, особенно при наличии метаболического синдрома. Полученные дан-

ные согласуются с данными литературы, показывающими наличие взаимосвязи между уровнями гомоцистеина и метаболического синдрома и/или инсулинорезистентностью [Emoto M. et al., 2001; Framingham Offspring Study, 2001; Martos R. et al., 2006; Anan F. et al., 2007].

Средние уровни гомоцистеина у мужчин группы с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом ($10,9 \pm 0,60$ мкмоль/л) были статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем у женщин группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома.

Величины гомоцистеина у мужчин группы с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом также были статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем у женщин этой группы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что тенденция к более высокому уровню ГЦ у мужчин, отмеченная и в более ранних исследованиях [Курбанов Я.З. и др., 2010] имеет место как у практически здоровых людей, так и при наличии сахарного диабета типа 2 вне зависимости от того, сочетается ли сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом или нет.

При сравнительном изучении в исследуемых группах частоты встречаемости уровня гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л, получены результаты, которые представлены на рис. 2.

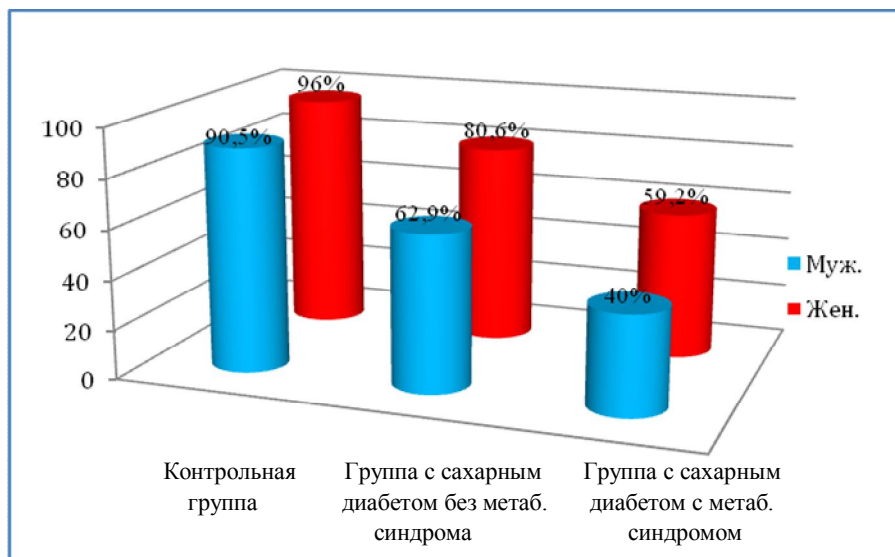


Рис. 2. Частота встречаемости уровней гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л

в исследуемых группах в зависимости от пола.

Как видно из рис.2, частота встречаемости уровней гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л составила $90,5 \pm 4,58\%$ у здоровых мужчин, $62,9 \pm 8,29\%$ – в группе с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома ($p < 0,01$ по сравнению со здоровыми) и $40,0 \pm 6,67\%$ в группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом ($p < 0,001$ по сравнению со здоровыми и $p < 0,05$ по сравнению с группой больных сахарным диабетом типа 2).

Частота встречаемости уровней гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л составила $96,0 \pm 2,80\%$ у практически здоровых женщин, $80,6 \pm 7,21\%$ – в группе с сахарным диабетом типа 2 ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми) и $59,2 \pm 7,09\%$ – в группе с метаболическим синдромом ($p < 0,001$ по сравнению со здоровыми и $p < 0,05$ по сравнению с группой больных сахарным диабетом типа 2).

Различия в частоте встречаемости уровней гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л у мужчин и женщин в контрольной группе и группе с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома не были статистически значимы ($p > 0,05$). В группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом различия в частоте встречаемости уровней гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л у мужчин и женщин достигли необходимой степени статистической значимости ($p < 0,05$).

Таким образом, нормальные показатели гомоцистеина наиболее часто встречались в контрольной группе и наиболее редко – в группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом. Результаты группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома были промежуточными. При сравнительном изучении в исследуемых группах частоты встречаемости уровня гомоцистеина выше 10 мкмоль/л, полученные результаты представлены в таблице 2.

Как видно из данной таблицы, частота встречаемости показателей 10 мкмоль/л и более встречалась у мужчин контрольной группы, а у женщин контрольной группы была ниже более чем в 2 раза. У мужчин группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома частота встречаемости уровней гомоцистеина 10 мкмоль/л и более была достоверно выше, чем у женщин группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома.

Различия между частотой встречаемости показателей гомоцистеина 10 мкмоль/л и более у мужчин и женщин группы с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом и у группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома не достигла необходимой степени статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 2

Частота встречаемости (%) уровней гомоцистеина 10 мкмоль/л и выше у контрольной группы, группы с сахарным диабетом типа 2 и группы с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом в зависимости от пола

Группа / Пол	Мужчины (М)	Женщины (Ж)	P _{м-ж}
Контрольная группа	9,5 ± 4,58%	4,0 ± 2,80%	> 0,05
Сахарный диабет 2 без метаболического синдрома	37,1 ± 8,29%	19,4 ± 7,21%	> 0,05
Сахарный диабет 2 с метаболическим синдромом	60,0 ± 6,67%	40,8 ± 7,09%	> 0,05
P группа с сахарным диабетом типа 2 – Контрольная группа	< 0,01	> 0,05	-
P группа с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом – Контрольная группа	< 0,001	< 0,001	-
P группа с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом – группа с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома	< 0,05	< 0,05	-

В то же время, частота встречаемости гипергомоцистеинемии с пограничным уровнем в 10 мкмоль/л и более в контрольной группе у мужчин встречалась статистически значимо ниже, чем у мужчин группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома ($p < 0,01$) и группы с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом ($p < 0,001$). У мужчин различия между группами с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом и с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома также были статистически значимы ($p < 0,05$).

У женщин различия между частотой встречаемости гипергомоцистеинемии с уровнем гомоцистеина 10 мкмоль/л и выше не были статистически значимы для контрольной группы и группы с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома ($p > 0,05$), но были статистически значимы для групп с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом и с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома ($p < 0,05$), контрольной группы и группы с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования подтвердили роль сахарного диабета как состояния, способствующего развитию гиперго-

моцистеинемии [Emoto M. et al., 2001; Framingham Offspring Study, 2001; Martos R. et al., 2006; Anan F. et al., 2007] и выявили значительное повышение частоты встречаемости гипергомоцистеинемии у больных с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом, что также согласуется с данными литературы [Framingham Offspring Study, 2001; Güven A. et al., 2004, 2005].

Задачей следующего этапа работы явилось исследование возможности снижения уровня гомоцистеина с помощью комбинированной витаминотерапии у больных с сахарным диабетом типа 2 наличием метаболического синдрома и в отсутствии такового.

В исследование были включены 63 больных с сахарным диабетом типа 2, у которых ранее во время обследования в VM Центре эндокринологии, диабета и метаболизма была выявлена гипергомоцистеинемия (уровни гомоцистеина в крови более 10 мкмоль/л). Все больные были разделены на 2 группы: группу больных с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома и группу больных с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом.

В результате применения указанных критериев включения в исследование и исключения из исследования была сформирована группа с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома (19 исследуемых) и группа с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом (53 исследуемых). В группе с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома было 16 исследуемых, из которых 12 составляли мужчины ($75,0 \pm 11,18\%$) и 4 – женщины ($25,0 \pm 11,18\%$). В группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом было 47 исследуемых, из которых 29 были мужчины ($61,7 \pm 7,17\%$) и 18 – женщины ($38,3 \pm 7,17\%$).

Всем больным назначался комплексный витаминный препарат “Доппель-Герц актив”, включающий в себя фолиевую кислоту (600 мкг), витамины В₆ (6 мг), В₁₂ (5 мкг), С (300 мг), Е (36 мг).

Всем больным назначалось контрольное обследование через 3 месяца после начала комплексной терапии.

Данные об эффективности препарата «Доппель-Герц актив» на уровне гомоцистеина в группе с сахарным диабетом типа 2 с наличием и отсутствием метаболического синдрома до и после лечения представлены на рис. 3.

Установлено, что применение комплексной витаминотерапии привело к статистически значимому снижению уровня гомоцистеина в обеих группах.

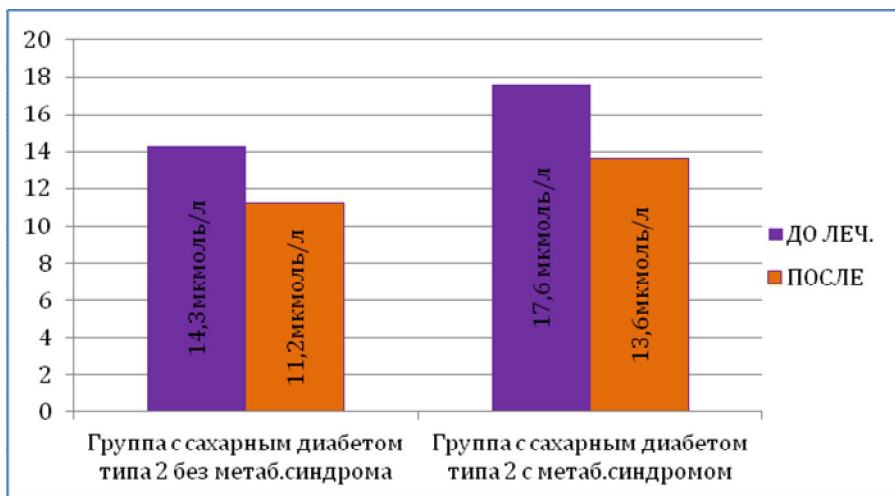


Рис.3. Величины гомоцистеина в группе больных без метаболического синдрома и группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом до и после лечения.

Как видно из рис. 3, величины гомоцистеина в группе с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома снизились с $14,3 \pm 1,11$ мкмоль/л до $11,2 \pm 1,36$ мкмоль/л ($p < 0,01$), а в группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом – снизился с $17,6 \pm 1,45$ мкмоль/л до $13,6 \pm 1,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При этом снижение уровня гомоцистеина в группе с сахарным диабетом типа 2 составило $3,2 \pm 0,43$ мкмоль/л, а в группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом – $4,0 \pm 0,41$ мкмоль/л. Различия между абсолютными величинами, на которые снизился уровень гомоцистеина в двух группах, не были статистически значимы ($p > 0,05$). При сравнении этих показателей в % соотношении, было выявлено, что в группе с сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома уровень гомоцистеина снизился на $21,9 \pm 2,27\%$, а в группе с сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом – на $22,4 \pm 1,02\%$ ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что примененная витаминотерапия позволяет снизить уровень гомоцистеина у больных с сахарным диабетом типа 2 как при наличии, так и в отсутствии метаболического синдрома. Степень снижения уровня гомоцистеина у больных с сахарным диабетом типа 2 не зависит от

наличия или отсутствия метаболического синдрома. Полученные данные согласуются с данными об эффективности витаминотерапии при гипергомоцистеинемии, полученными ранее [Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 1998; Welch G. et al., 1998; Choumenkovitch S.F. et al., 2002; Vasan R.S. et al., 2003; Kazerooni T. et al., 2008; Мурашко Н.К. и др., 2009].

В то же время следует отметить, что до настоящего времени имелись лишь единичные исследования, направленные на выяснение эффективности витаминотерапии гипергомоцистеинемии у больных с сахарным диабетом типа 2 [Mashavi M. et al., 2008], при этом исследование влияния наличия или отсутствия метаболического синдрома на эффективность витаминотерапии гипергомоцистеинемии у больных с сахарным диабетом типа 2 не проводилось.

Полученные результаты данного исследования позволяют рекомендовать включать витаминный комплекс «Доппель-Герц актив» в комплексную терапию всех больных сахарным диабетом типа 2.

ВЫВОДЫ

1. В Азербайджанской популяции у практически здоровых мужчин уровень гомоцистеина был выше ($9,01 \pm 0,186$ мкмоль/л) по сравнению с женщинами ($7,15 \pm 0,19$ мкмоль/л), при этом разница была статистически значима ($p < 0,05$).

2. В Азербайджанской популяции среди здоровых лиц уровень порога гипергомоцистеинемии составил 10 мкмоль/л, причем это состояние имело место у $4,0 \pm 2,8\%$ женщин и $9,5 \pm 4,5\%$ мужчин.

3. У больных сахарным диабетом типа 2 без метаболического синдрома средний уровень гомоцистеина был достоверно выше по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,01$). При этом в основной группе у мужчин уровень гомоцистеина был выше по сравнению с женщинами (соответственно $10,9 \pm 0,6$ и $9,3 \pm 0,43$ мкмоль/л). Различия достоверны ($p < 0,05$).

4. У больных сахарным диабетом типа 2 с метаболическим синдромом уровень гомоцистеина у мужчин составил $14,7 \pm 1,36$ мкмоль/л, а у женщин $10,8 \pm 0,5$ мкмоль/л, при этом результаты были достоверно выше по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$) и пациентами без метаболического синдрома ($p < 0,005$).

5. Применение препарата «Доппель-Герц актив» позволило статистически значимо снизить уровень гомоцистеина у больных с сахар-

ным диабетом типа 2 как при наличии, так и при отсутствии метаболического синдрома. Степень снижения уровня гомоцистеина у больных с сахарным диабетом типа 2 не зависит от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основываясь на клинико-патофизиологическую значимость гомоцистеина в развитии атеросклероза и сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом типа 2, в диагностический алгоритм необходимо включить исследование гомоцистеина.

2. С целью предотвращения развития атеросклеротического поражения сосудов рекомендовать в клинической практике определять уровень гомоцистеина у практически здоровых лиц с риском развития метаболического синдрома или сахарного диабета типа 2.

3. В случае наличия у больных сахарным диабетом типа 2 гипергомоцистеинемии применение препаратов фолиевой кислоты в сочетании с витаминами группы В позволяет эффективно снизить уровень гомоцистеинемии, причем степень ее снижения не зависит от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гомоцистеин – как фактор риска патологических состояний // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, 2010, cild 11, s.15-24 (соавт.: Курбанов Я.З., Гусейнова Р.Р.).
2. Влияние пола на уровни гомоцистеина у практически здоровых людей в Азербайджанской популяции // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, 2011, cild 12, s.3-7 (соавт.: Курбанов Я.З., Мирзазаде Г.Г.).
3. Уровни гомоцистеина у женщин Азербайджанской популяции с сахарным диабетом типа 2 при наличии метаболического синдрома и без такового // Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya Jurnalı, 2012, №1, s. 110-113 (соавт.: Курбанов Я.З., Рзаева Р.А.).
4. Уровень гомоцистеина у здоровых женщин в Азербайджанской популяции / Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin anadan olmasının 115-illiyinə həsr edilmiş konfransın materialları, 2012, s. 133-134 (соавт.: Курбанов Я.З., Рзаева Р.А.).
5. Уровень гомоцистеина у практически здоровых мужчин в Азербайджанской популяции // Sağlamlıq, 2012, №4, s. 90-93 (соавт.: Курбанов Я.З., Мамедова И.М.).
6. Влияние пола на уровни гомоцистеина у мужчин и женщин Азербайджанской популяции при сахарном диабете типа 2, протекающем без метаболического синдрома // Azərbaycan təbabətinin müasir nəliyyətləri, 2012, №2, s. 169-171 (соавт.: Курбанов Я.З., Алиева Ф.М.).
7. Уровень гомоцистеина в крови у практически здоровых женщин в Азербайджанской популяции // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2012, №2, s. 129-131.
8. Уровни гомоцистеина у практически здоровых людей в азербайджанской популяции // Украинський журнал Клинічної та лабораторної медицини, 2012, т. 7, №3, с. 128-131 (соавт.: Курбанов Я.З., Мирзазаде В.А.).
9. Эффективность витаминотерапии в коррекции гипергомоцистеинемии у больных сахарным диабетом типа 2 с наличием метабо-

- лического синдрома и в отсутствии такового // Sağlamlıq, 2012, №5, s. 96-100 (соавт.: Курбанов Я.З., Мирзазаде В.А.).
10. Уровень гомоцистеина в популяции практически здоровых лиц Азербайджанской национальности / Əməkdaş elm xadimi, professor Zəhra Tahir qızı Quliyevanın 90-illik yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı, 2013, s. 210-211 (соавт.: Курбанов Я.З., Рзаева Р.А., Зейналова Н.В.).
11. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у мужчин Азербайджанской популяции при сахарном диабете типа 2 в отсутствии метаболического синдрома и при сочетании с метаболическим синдромом / Tibb elmləri doktoru, professor Bəhram Məmməd-rəsul oğlu Aşurovun anadan olmasının 70-illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları, Bakı, 2013, s. 257 (соавт.: Курбанов Я.З., Насибли А.А., Рзаева Р.А.).

FİDAN FƏRHAD qızı ƏHƏDOVA

METABOLİK SİNDROMLA MÜŞAYİƏT OLUNAN VƏ METABOLİK SİNDROMSUZ ŞƏKƏRLİ DİABET TİP 2 ZAMANI HOMOSİSTEİNEMİYA VƏ ONUN KORREKSİYA İMKANLARI

XÜLASƏ

Aparılmış tədqiqat zamanı Azərbaycan populyasiyasında homosisteinin normativ göstəricilərini müəyyən etmək məqsədilə praktik sağlam kişi və qadınlarda homosisteinin səviyyəsi öyrənilib, bundan əlavə metabolik sindromla müşayiət olunan və metabolik sindromsuz şəkərli diabet tip 2 olan xəstələrdə də homosisteinemiyanın müxtəlif yüksək səviyyələri təyin olunub. Tədqiqata daxil edilmiş bütün şəxslərdə anamnez toplanıb, antropometrik göstəricilər təyin edilib, fizikal müayinə aparılıb, qlükozanın, HbA_{1c}, ümumi xolesterolin, ASLP XS, YSLP XS, tireotrop hormon, sistolik arterial təzyiq, diastolik arterial təzyiq təyin edilib, böyrəklərin, qaraciyərin və qalxanabənzər vəzinin funksional halını qiymətləndirmək üçün müayinələr aparılıb. Tədqiqat işinin gedişi müddətində 262 nəfər müayinə olunub və 3 qrup formalaşdırılıb. 1-ci qrup – praktik sağlam şəxslər (92 nəfər), 2-ci qrup – metabolik sindromsuz şəkərli diabet tip 2 olan xəstələr (66 xəstə), 3-cü qrup – metabolik sindromla müşayiət olunan şəkərli diabet tip 2 olan xəstələr (104 nəfər). Qruplara xəstələrin seçimi ciddi meyarlar əsasında aparılıb: 1-ci qrupa xəstələrin daxil edilməsi üçün əsas meyarlar – Azərbaycan populyasiyasına məxsusluq və yaşı 18-dən böyük olması, 2-ci qrupa – BDF meyarlarına uyğun şəkərli diabet tip 2, 3-cü qrupa isə – BDF və ADA meyarlarına uyğun şəkərli diabet tip 2 və metabolik sindromun olması. Hər 3 qrupa daxil edilmiş şəxslərinin hamısında homosisteinin normal ($<10,0$ mkmol/l) və patoloji yüksək ($>10,0$ mkmol/l) göstəricilərinin rastgəlmə tezliyi öyrənilib və onların müqayisəli təhlili aparılıb. Təhlil nəticəsində müəyyən edilib ki, metabolik sindromla müşayiət olunan şəkərli diabet tip 2 zamanı homosisteinin səviyyəsi daha yüksək olub. Tədqiqat müddətində həmçinin metabolik sindromla müşayiət olunan və metabolik sindromsuz şəkərli diabet tip 2 olan xəstələrdə hiperhomosisteinemiyanın «Doppel-Hers aktiv» firmasının vitamin kompleksi ilə korrelyasiya aparılıb. Nəticədə müəyyən edilib ki, vitamin kompleksinin qəbulu metabolik sindromun mövcud olub-olmamasından asılı olmayaraq, homosisteinin səviyyəsini aşağı salmağa imkan verir. Beləliklə, qanda homosisteinin yüksək səviyyəsini vaxtında təyin edilməsi və onun kompleks müalicəsinin

riskini həmin patologiyalar zamanı azaltmağa imkan verir.

FIDAN FARHAD AHADOVA

HOMOCYSTEINEMIA IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF METABOLIC SYNDROME AND POSSIBILITY OF IT'S CORRECTION

SUMMARY

We determined the different levels of homocysteine in healthy people according to gender in Azerbaijani population, for establishing it's the standart rates of our population, and also we determined the levels of homosysteine in patients with diabetes type 2 in combination with metabolic syndrome, and without metabolic syndrome in our investigation. We checked all the patients on history data, anthropometry, indexes of systolic and diastolic arterial pressure, we checked glucose in blood, glycosylated hemoglobin, general cholesterol, high and low-density of lipoproteins, also we checked the renal, liver and thyroid functions. During the study period, we investigated 262 persons. We formed 3 groups: 1 group of the healthy people – 92 persons, the 2 group of patients with diabetes type 2 without of metabolic syndrome – 66 persons, the 3 group of patients with diabetes type 2 in combination with metabolic syndrome – 104 persons. The screening of the patients, was carried out by taking the strict criteria. The criterias of inclusion in the 1 group was belonging to the Azerbaijani population, and age over >18 years old, in the 2 group – we included the criterias of diabetes mellitus, and in the 3 group of patients we included and the criterias according on AAD and MFD criterias (2006). We determined the frequency of optimal (<10 mkmol/l), and pathological (>10 mkmol/l) levels of homosysteine in all the persons of 3 groups, and conducted comparative analysis of all the results, in which we determined, that frequency of the pathological levels of homocysteine – were in the patients with diabetes type 2 in combination with metabolic syndrome. During our investigation, we corrected high levels of homosysteine – with vitamin complex of B group vitamins and folic acid – «Doppel-Herz aktiv» in patients with diabetes in combination with metabolic syndrome and without metabolic syndrome. Using this correction, we have significantly reduced the high levels of homosysten, in regardless of the presence or lack of metabolic syndrome. Thereby, by timely identification of higher levels of homosystein in blood and by it's correction, we can prevent the cardiovascular complications, and therefore we recommend it's introduction in clinical practice.

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

FİDAN FƏRHAD QIZI ƏHƏDOVA

**METABOLİK SİNDROMLA MÜŞAYİƏT OLUNAN VƏ
METABOLİK SİNDROMSUZ ŞƏKƏRLİ DİABET TİP 2 ZAMANI
HOMOSİSTEİNEMİYA VƏ ONUN KORREKSİYA İMKANLARI**

3205.01 – Daxili xəstəliklər

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2014