

О.М. Радченко, О.Я. Королюк

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІКОЗИЛЬОВА- НОГО ГЕМОГЛОБІНУ – МЕТАБОЛІЧНОГО МАРКЕРА ПОШКОДЖЕННЯ

(огляд літератури та власні дослідження)

Резюме

Описаны многочисленные повреждающие свойства продуктов гликозилирования. Определение гликозилированного гемоглобина (ГГ) рекомендовано всем больным с целью оценки риска метаболических нарушений и острых сердечно-сосудистых осложнений. По нашим данным, увеличение ГГ $\geq 5,7\%$ у больных с ишемической болезнью сердца является маркером инсулинорезистентности, атерогенных изменений липидов крови, активации системного воспаления и симпатической нервной системы, что проявляется большей длительностью ишемии и атипичной клиникой. Перспективным является изучение условий уменьшения процессов гликозилирования.

Ключевые слова

Гликозилированный гемоглобин, метаболический маркер, сердечно-сосудистые осложнения, инсулинорезистентность.

Повільний, постійний і незворотний процес неферментативного глікозилювання – приєднання молекул глюкози чи фруктози до вільних аміногруп протеїнів – відбувається під час звичайного метаболізму та значно прискорюється в умовах високого рівня глюкози. Глікозильовані протеїни зі зміненими властивостями можуть реагувати з іншими білками та утворювати з ними стійкі зв'язки через карбонілові групи, що призводить до появи великих нерозчинних агрегатів – глікотоксинів або залишкових кінцевих продуктів глікозилювання (advanced glycosylation end products, AGE). Також глюкоза вільно проникає в еритроцити людини, де утворює глікозильований гемоглобін (ГГ) – HbA_{1c} [16]. Хоча ГГ вважається маркером якості метаболічного контролю у хворих на цукровий діабет (ЦД), його роль і значення остаточно не встановлені, а деякі факти є контроверсійними [5]. Так, підвищення ГГ спостерігалось у деяких осіб із нормальною регуляцією глюкози (НРГ) та у четвертині хворих із високим рівнем глюкози [15], а у хворих із високим рівнем ГГ судинні ураження були менш виражені, ніж у пацієнтів із незначним підвищенням [17]; у хворих на ЦД вміст ГГ був не пов'язаним із рівнем пульсового тиску [10].

Тому метою нашого дослідження стало визначення діагностичної та прогностичної цінності ГГ й огляд наукових даних із цієї проблеми.

Матеріали та методи

Досліджували результати клініко-лабораторного обстеження 116 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із НРГ (51 жінка, 65 чоловіків, медіана віку 63 роки), порушенням глюкози натще (ПГН), порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) та їх комбінацією (КПП), уперше виявленим ЦД. Визначали чутливість, специфічність і діагностичну ефективність виявлення ГГ. До групи контролю увійшло 20 практично здорових осіб (10 жінок, 10 чоловіків, медіана віку 42,5 роки) із НРГ.

Встановлено, що серед хворих на ІХС значення ГГ перевищували преддіабетичний рівень ($\geq 5,7\%$) у 16,7% осіб із НРГ, тоді як у контролі – лише в 5%. Натомість, у 70,6% осіб із порушенням гомеостазу глюкози та 37,5% із ЦД вміст ГГ був нормальним ($< 5,7\%$). Діагностична ефективність визначення ГГ виявилась нижчою, ніж перорального глюкозо-толерантного тесту (ПГТТ). Навіть під час одночасного використання вмісту ГГ із рівнем глюкози натще його діагностична ефективність не перевищувала 60% для ЦД та 50% для передіабету, тому пріоритетним методом діагностики залишається ПГТТ. Однак хворі зі значеннями ГГ $\geq 5,7\%$ мали суттєві особливості. У них виявлялись не тільки вищі показники глікемії, але й знижені індекси чутливості до інсуліну та відповіді інсуліну на глюкозу, що супроводжувалось нижчим вмістом холестерину

ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛПВГ), більшими значеннями коефіцієнта атерогенності та відношення тригліцериди/ХС-ЛПВГ, вищим рівнем високочутливого С-реактивного протеїну, прискоренням ритму серця та більшим індексом симпатичної активності. Також такі пацієнти частіше мали ЦД у сімейному анамнезі. Клінічно це проявлялось тривалішими ангінозними нападами, частими атиповими проявами ІХС. Вміст ГГ $\geq 5,5\%$ також виявився предиктором інсулінорезистентності, що важливо враховувати в клініці, оскільки у хворих на ІХС зниження чутливості тканин до інсуліну випереджує гіперглікемію.

Рівень ГГ у хворих на ІХС виявився чутливим прогностичним маркером високого ризику діабету впродовж найближчих 3 років. Наші дослідження [2, 4, 12] показали, що прогноз суттєво відрізнявся в групах із різним вмістом ГГ ($\chi^2=14,89$, $df=2$, $p=0,0006$). Діабет виник у 18,8% осіб із ГГ $< 5,7\%$, 60,0% із ГГ = 5,7-6% та 61,1% із ГГ $> 6\%$. Кумулятивні частки виживання склали 72,7%, 0% та 37,1% відповідно (тест Кокса: $p_{1-2} = 0,056$, $p_{1-3} = 0,0003$, $p_{2-3} > 0,05$; тест Гехана-Вілкоксона: $p_{1-2} = 0,083$, $p_{1-3} = 0,0002$, $p_{2-3} > 0,05$) (рис.). Отже, підвищення рівня ГГ навіть до переддіабетичних значень підвищує ризик діабету.

Результати та їх обговорення

Роль глікотоксинів у патогенезі серцево-судинних хвороб та їх ускладнень дотепер не встановлена. Описано, що накопичення продуктів глікозилювання відбувається в субендотеліальному просторі [1]. Глікозильовані окиснені ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), які накопичуються в інтимі судин, мають високу здатність з'єднуватись із білками оточуючого матриксу, що ще більше прискорює процеси подальшого глікозилювання та окиснення, підвищує проникність ендотелію, посилює адгезію клітин крові, активує хемотаксис моноцитів/макрофагів в артеріальну стінку

та проліферацію гладеньких м'язів [1, 13]. Пряма кореляція між рівнем ГГ та судинним ендотеліальним фактором росту, який підвищується паралельно з ендотеліном-1, пояснює судинні ураження та гіпертензію [18]. Високий рівень ГГ порушує ендотелійзалежну релаксацію судин через пригнічення дії оксиду азоту та порушення вазодилатуючих властивостей еритроцитів [11, 20]. Саме тому у хворих у нашому дослідженні напади стенокардії були більш тривалими та часто атиповими.

Виявлені нами проатерогенні зміни можна пояснити тим, що внаслідок глікозилювання змінюється структура аполіпопротеїну-В, який приймає участь у захопленні рецепторами ЛПНГ. Тому частинки ЛПНГ розпізнаються вже не класичними рецепторами макрофагів, а так званими рецепторами-сміттярами, гліко-окси-ЛПНГ посилено захоплюються, але недостатньо розпадаються, що призводить до утворення з макрофагів пінистих клітин, які збільшують агрегацію тромбоцитів та адгезію молекул до ендотелію [6, 1, 13]. Водночас, не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем ГГ і концентрацією ліпопротеїну-А, який регулюється генетично [14].

Продукти глікозилювання стимулюють апоптоз, що призводить до надмірної загибелі клітин, збільшують експресію генів, які залучені до хронічних запальних реакцій [8]. Важливим є те, що в процес глікозилювання залучаються протеїни не тільки в еритроцитах, але й в нейронах, ендотеліоцитах, білки колагену, еластину, ферментів, імунопротеїнів. Так, у хворих на ЦД колаген стає глікозильованим, що порушує функцію клітинних мембран, призводить до зміни проникності клітин, підвищення їх адгезії [3]. Глікозилювання колагену IV типу – основного компонента базальної мембрани клубочків нефронів – призводить до зміни ультраструктури базальної мембрани та втрати її пропускної здатності [7]. Накопичені остаточні кінцеві продукти глікозилювання зв'язуються з мезангіальними клітинами, що призводить до підвищення утворення фібронектину та інших змінених білків [6]. Отже, глікозилювання зумовлює прогресування діабетичної нефропатії.

Слід пам'ятати, що продукти глікозилювання зумовлюють не тільки ускладнення ЦД та атеросклероз, а й пригнічення імунітету та підвищення ризику злоякісних пухлин, артеріальну гіпертензію, хворобу Альцгеймера, катаракту, старіння, втрату м'язової маси, зменшення когнітивних функцій [6, 3, 1, 16, 9]. Більш високий рівень ГГ був виявлений у курців [19] та в осіб, які зловживають алкоголем, що може бути проміжною ланкою між цими станами та серцево-судинними хворобами. Хибне збільшення ГГ може бути

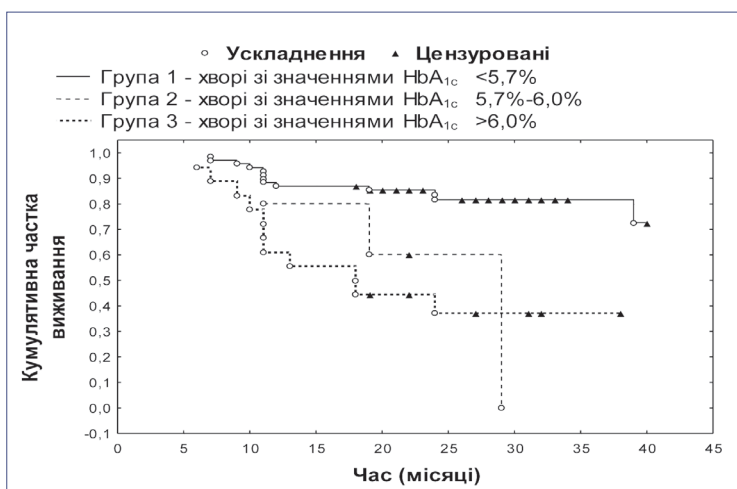


Рис. Криві виживання без ЦД (за методом Каплана-Майєра) у хворих на ІХС залежно від вмісту глікозильованого гемоглобіну

за умов зловживання оплатами та аспірином, отруєння свинцем, уремії, алкоголізму.

Отже, збільшення рівня ГГ є маркером зростання остаточних продуктів глікозилювання, патогенетичні ефекти яких включають: 1) стимуляцію продукції вільних радикалів і пошкодження тканин внаслідок хронічного окиснення та окисної модифікації ліпідів та протеїнів; 2) пригнічення процесів транспорту в клітинах; 3) активацію прозапальних цитокінів та імунних реакцій; 4) мутагенну дію; 5) підвищення активності молекул адгезії; 6) зменшення швидкості деградації протеїнів; 7) пригнічення клітинної проліферації, що підвищує ризик виникнення дегенеративних хвороб.

Висновки

Численні пошкоджувальні властивості продуктів глікозилювання вимагають подальшого вивчення їх патогенетичної ролі. Визначення ГГ рекомендовано усім хворим на ІХС із метою оцінки ризику метаболічних порушень і серцево-судинних ускладнень. Зростання ГГ $\geq 5,7\%$ у хворих на ІХС є маркером інсулінорезистентності, атерогенних змін ліпідів крові, активації системного запалення та симпатичної нервової системи, що проявляється більшою тривалістю ішемії та атипovими клінічними проявами. Перспективним є вивчення умов зменшення процесів глікозилювання.

Список використаної літератури

1. Демидова Т.У., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. - 2004. - № 2. - С. 31-43.
2. Королюк О. Предиктори інсулінорезистентності у хворих на ішемічну хворобу серця // Вісник проблем біології та медицини. - 2012. - №2 - С.95-98.
3. Латогуз И.К., Кучеренко О.Д., Сало В.И. Патогенетические и метаболические аспекты сосудистой патологии при сахарном диабете // Врачебная практика. - 2001. - № 3. - С. 76-80.
4. Особливості діагностики вперше виявленої гіперглікемії у хворих на ішемічну хворобу серця / Королюк О.Я., Радченко О.М., Горбач Л.О., Горбач М.О. // Кровообіг та гемостаз. - 2011. - № 3-4. - С. 23-28
5. Радченко О.М. Глікозилюваний гемоглобін - метаболічний маркер пошкодження // Проблеми ендокринної патології. - 2008. - № 1.
6. Суэрс Д.Р., Лестер М.А. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Международ. мед. журнал. - 1999. - № 11-12. - С. 35-49.
7. Analogy between endothelial/mesangial cell and endothelial/vascular smooth muscle cell interactions: role of growth factors and mechanotransduction / Vacris G.L., Pedant C.E., Walsh M.F., Sowers J.R. // Endocrinology of the Vasculature. - Humana Press, 1996. - P. 341 - 355.
8. Bright J., Khar A. Apoptosis: programmed cell death in health and disease // Bioscience Reports. - 1994. - V. 14. - P. 67-81.
9. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults. A 4-year prospective study of the Rancho Bernardo Study Cohort / Kanaya A.M., Barret-Connor E., Gildengorin G., Yaffe K. // Arch.Int.Med. - 2004.-V. 74. - P. 1327-1333.
10. Evaluation of endothelial function and extracellular matrix turnover in type 2 diabetic patients with elevated ambulatory blood pressure / Ugalde-Canitrot A., Bajo-Martinez A., Bernal E. et al. // 18th International Diabetes Federation Congress. - France, 2003. - Poster Display - № 2703.
11. Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation by Increasing Percentages of Glycosylated Human Hemoglobin. Possible Mechanisms Involved / Angulo J., Sanchez-Ferrer C.F., Peiro C. et al. // Hypertension. - 1996. - V. 28. - P. 583-592.
12. Korolyuk O. Predictors of future diabetes in patients with coronary artery disease / O. Korolyuk // Scientific program and abstracts of the 5th Annual Scientific Meeting of the European Primary Care Cardiovascular Society «Cardiovascular Disease 2012 Clinical Master Class» - Athens, 2012. - P. 14.
13. Lipid advanced glycosilation: pathway for lipid oxidation in vivo / Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. // Proc. Nation. Acad. Scien. USA. - 1993. - V. 90. - P. 6434 - 6438.
14. Lipoprotein(a) levels in children and adolescent with diabetes / Torres-Tamayo M., Zamora-Gonzales J., Bravo-Rios L.E. et al. // Rev. Invest. Clin. - 1997. - V. 49. - P. 437-443.
15. Murray L., Jimenez-Navarrete A., Francisco M. Calidad del control glicemico segun la hemoglobina glicosidada vs la glicemia en ayunas; analisis en una poblacion urbana y otra rural de diabeticos costarricenses // Acta med. costarric. - 2004. - V. 46. - P. 139-144.
16. Review Criteria for Assessment of Glycohemoglobin (Glycated or Glycosylated) Hemoglobin In Vitro Diagnostic Devices. - 1997. - 13 p.
17. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della hiperinsulinemia-insulinoreistenza // Acta Med. Medit. - 1997. - № 13. - P. 125-136.
18. The relationship between glycaemic control and plasma VEGF and ET-1 concentration in diabetic patients / Itoh M., Kazikawa H., Itoh Y. et al. // 18th International Diabetes Federation Congress. - France, 2003. - Poster Display - № 2704.
19. Urberg M., Shammas R., Rajdev K. The effects of cigarette smoking on glycosylated hemoglobin in nondiabetic individuals // Journal of Family Practice. - 1989. - № 5. - P. 1125 - 1129.
20. Vasorelaxation by Red Blood Cells and Impairment in Diabetes .Reduced Nitric Oxide and Oxygen Delivery by Glycated Hemoglobin / James P.E., Lang D., Tufnell-Barret T. et al. // Circulation Research. - 2004. - V. 94. - P. 976 - 982.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF GLYCATED HEMOGLOBIN – METABOLIC MARKER OF DAMAGE (LITERATURE REVIEW AND OWN INVESTIGATIONS)

O.M. Radchenko, O.Ya. Koroliuk

Summary

Multiple deleterious properties of advanced glycation end-products have been described, but it is required further investigation of their pathogenic role. Measuring of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level is recommended for all patients to estimate the risk of metabolic disorders and acute cardiovascular complications. Our findings suggest that in patients with coronary artery disease, HbA_{1c} level $\geq 5.7\%$ is a marker of insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, activation of both inflammatory response and sympathetic nervous system that is associated with longer duration of ischemic episodes and more frequent atypical presentations. Further investigations are needed to study conditions that may decrease or prohibit process of glycation.

Keywords: glycated hemoglobin, metabolic marker, cardiovascular complications, insulin resistance