

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.379-008.64-03(571.54)

Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)
ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Обследованы группы больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Проведены исследования показателей перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы. У больных сахарным диабетом как 1, так и 2 типа отмечена активация процессов липопероксидации и напряжением разных механизмов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: сахарный диабет, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

OXIDATION STRESS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Т.Р. Bardimova, L.I. Kolesnikova

State Institute of Physician' Training, Irkutsk
Scientific Center of Medical Ecology ESSC SB RAMS, Irkutsk

Groups of patients with diabetes mellitus of 1st and 2nd type have been examined. The indices of lipid peroxidation processes and the state of antioxidant protection system was researched. There has been marked activation of lipid peroxidation processes and tension of different mechanisms of antioxidant protection in patients with diabetes mellitus of both types.

Key words: diabetes mellitus, lipid peroxidation, antioxidant system

В последние десятилетия в большинстве стран отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом. Население стоит на грани глобальной «эпидемии» сахарного диабета, которая стремительно распространяется по планете [2, 3, 7]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) к 2010 г. число больных в мире достигнет 239,3 млн. человек [1]. Распространенность СД в мире составляет 2,1 %, но уже к 2010 г. уровень распространенности достигнет 3 %. В России по данным Государственного Регистра СД диагностирован у 8 млн. человек [3].

Исследования, проведенные в последние годы, подтверждают мультифакториальную природу СД и важное значение внешних факторов в развитии заболевания. Продолжается изучение патогенетических механизмов заболевания. Перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы позволяют предположить, что в развитии СД 1 типа и СД 2 типа много общего, но время, в течение которого происходят изменения в количественном и качественном составе β -клеток, различно.

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы (АОС) у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 89 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в стадии суб- и декомпенсации. Все больные проживали в г. Иркутске. Первую группу составили 48 больных СД 1 типа (мужчин – 21, женщин – 27) в возрасте от 19 до 50 лет. Во вторую группу вошли 41 больной СД 2 типа (мужчин – 18, женщин – 23) в возрасте от 35 до 56 лет. Первую контрольную группу для больных СД 1 типа составили 36 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Во вторую контрольную группу для больных СД 2 типа вошли 27 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. Диагноз СД у всех пациентов подтвержден клинико-лабораторными исследованиями. В работе использованы рекомендации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет».

Двойные связи (Дв. св.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ) определяли с помощью метода, основанного на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв. св.), 232 (ДК), 278 (КД и СТ) нм. Определение малонового диальдегида (МДА): в каждой пробе регистрировалась интенсивность флуоресценции при $\lambda_{\text{возб}} = 515$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 554$ нм. Для расчета количества МДА использовали молярный

коэффициент экстинкции. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили при $\lambda = 320$ нм. Антиокислительную активность крови (АОА) выражали в относительных единицах как $\text{tg } \alpha$. Определение альфа-токоферола осуществлялось одновременно с ретинолом флуориметрическим методом. В качестве внешнего стандарта использовался D,L- α -tocopherol (Serva) и all trans-retinol (Sigma). Концентрацию считали путем сравнения интенсивности флуоресцирующих проб и внешнего стандарта. Определение восстановленного глутатиона (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) производили флуориметрическим методом, измерения проводились при $\lambda_{\text{ex}} = 350$ нм с пиком эмиссии при 420 нм.

Статистический анализ проведен с расчетом достоверности групповых различий по критериям Стьюдента, Фишера. При анализе использовали критерий Пирсона, дискриминантный и кластерный анализы при заданном уровне значимости (p). Разницу сравниваемых показателей считали достоверной при $p < 0,05$. Использовалась программа «Statistica». В описании результатов представлены средние значения результатов исследования в группах (X) и значения стандартной ошибки (x).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что у больных СД 1 типа наблюдалась активация липопероксидации с накоплением первичных и конечных продуктов пероксидации липидов по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Так, у больных СД 1 типа установлено достоверное повышение двойных связей (Дв. св.) ($p < 0,05$), диеновых конъюгатов (ДК) ($p < 0,05$) и малонового диальдегида (МДА) ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующей контрольной группой. Возможно, что на активацию липопероксидации у больных СД 1 типа оказывает влияние дефицит инсулина. Среди возможных механизмов действия инсулина, как ингибитора ПОЛ, выделяют непосредственный эф-

фект гормона на подвижность мембранных липидов и утилизацию перекисей. Усиление процессов пероксидации приводит к глубоким нарушениям спектра липидов и эндотелия, увеличению жесткости, структурной и функциональной дестабилизации [4, 5]. Накопление продуктов пероксидации при диабете может оказывать влияние на сами биологические эффекты инсулина.

Активация ПОЛ у больных СД 1 типа сопровождалась существенным повышением общей антиокислительной активности крови (АОА) ($p < 0,05$) и концентрации альфа-токоферола ($p < 0,05$) на фоне снижения концентрации восстановленного глутатиона (GSH) ($p < 0,05$) и супероксиддисмутазной активности (СОД) ($p < 0,05$) относительно соответствующей контрольной группы (табл. 1). Установленные изменения в состоянии антиоксидантной системе у больных СД 1 типа направлены против отрицательного воздействия ПОЛ и «защищают» от последствий оксидативного стресса. Кроме того, известно, что все свои защитные функции глутатион выполняет в восстановленной форме (GSH) и сдвиги в глутатионовом статусе могут иметь неблагоприятное влияние на течение заболевания и развитие осложнений. Снижение супероксиддисмутазной активности у больных СД 1 типа может свидетельствовать о напряжении ферментативных защитных механизмов в связи с окислением липидов, так как СОД в первую очередь удаляет супероксидный радикал.

У больных СД 2 типа наблюдалась активация липопероксидации с существенным накоплением двойных связей (Дв. св.) ($p < 0,05$) и диеновых конъюгатов (ДК) относительно соответствующей контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). Как известно, избыточное образование продуктов ПОЛ имеет повреждающее действие на клетки и организм в целом, что связано с накоплением перекисей липидов. Продукты ПОЛ относятся к токсичным метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, фермен-

Таблица 1
Процессы свободнорадикального окисления у больных сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Единицы измерения	Больные СД 1 типа	Контрольная группа
Диеновые конъюгаты	мкМ/л	0,87 ± 0,13*	0,53 ± 0,07
Малоновый диальдегид	мкМ/л	2,43 ± 0,14**	1,86 ± 0,12
Двойные связи	ус.ед	2,02 ± 0,18 *	1,51 ± 0,14
Кетодиены и сопряж. триены	ус.ед	0,42 ± 0,08	0,35 ± 0,06
Антиокислительная активность	ус.ед.	17,71 ± 1,13*	13,98 ± 1,26
α -токоферол	мкМ/л	9,40 ± 0,66*	7,77 ± 0,41
ретинол	мкМ/л	2,24 ± 0,14	2,61 ± 0,17
GSH	мкМ/л	2,69 ± 0,11	3,02 ± 0,11*
GSSG	мкМ/л	1,68 ± 0,07	1,76 ± 0,08
СОД	ус.ед	1,46 ± 0,05	1,58 ± 0,02*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

Процессы свободнорадикального окисления у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Единицы измерения	Больные СД 2 типа	Контрольная группа
Диеновые конъюгаты	мкМ/л	1,04 ± 0,13*	0,63 ± 0,10
Малоновый диальдегид	мкМ/л	2,22 ± 0,16	1,96 ± 0,17
Двойные связи	ус.ед	2,47 ± 0,27 *	1,67 ± 0,19
Кетодиены и сопряж. триены	ус.ед	0,34 ± 0,07	0,28 ± 0,05
Антиокислительная активность	ус.ед.	19,82 ± 0,92	18,20 ± 1,77
α- токоферол	мкМ/л	10,72 ± 0,84*	8,37 ± 0,46
ретинол	мкМ/л	2,87 ± 0,19	3,60 ± 0,30*
GSH	мкМ/л	2,56 ± 0,10	2,73 ± 0,13***
GSSG	мкМ/л	1,48 ± 0,08	1,79 ± 0,08*
СОД	ус.ед	1,46 ± 0,03	1,63 ± 0,02***

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

ты и нуклеиновые кислоты [1, 4, 5]. Кроме этого, установлено, что повышение уровня свободных радикалов наблюдается на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии [6].

Активация липопероксидации у больных СД 2 типа сопровождалась напряжением антиоксидантной защиты (АОЗ). Так, у больных СД 2 типа зарегистрировано достоверное повышение альфа-токоферола (вит. Е) относительно соответствующей контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). Наряду с повышением альфа-токоферола, существенно снижалась супероксиддисмутазная активность (СОД) ($p < 0,001$), концентрация ретинола ($p < 0,05$) и содержание окисленного глутатиона (GSSG) ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующей контрольной группой (табл. 2). Напряженная АОЗ у больных СД 2 типа направлено на обеспечение гомеостаза и предотвращение развития осложнений заболевания. Так, известно, при СД 2 типа к развитию оксидативного стресса предрасполагает преобладание легкоокисляющихся липопротеинов низкой плотности, в свою очередь, витамин Е улучшает метаболизм глюкозы и липидов, способствует снижению гликирования белков [4, 5]. Альфа-токоферол, локализованный в мембранах, может прерывать разворачивание процессов ПОЛ и внутриклеточную сигнализацию, связанную с этими нарушениями.

Таким образом, при сравнении свободнорадикальных процессов между группами больных СД 1 и 2 типа и соответствующими контрольными группами установлена разница в процессах ПОЛ по накоплению продуктов пероксидации. Показаны разные механизмы антиоксидантной защиты у больных СД 1 и 2 типа относительно соответствующих контрольных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных сахарным диабетом 1 и 2 типа установлена активация процессов перекисного окис-

ления липидов. Так, у больных сахарным диабетом 1 типа повышались процессы перекисного окисления липидов относительно соответствующей контрольной группы с накоплением наиболее продукта липопероксидации – МДА. В механизмах антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа участвуют как ферментативные, так и не ферментативные звенья. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом способствует формированию сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 29–34.
2. Дедов И.И. О регистре сахарного диабета / И.И. Дедов, Ю.И. Сунцов, С.В. Кудрякова // Проблемы эндокринологии. – 1995. – № 3. – С. 4–7.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М., 2003. – 455 с.
4. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 78 с.
5. Смирнова О.М. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете: Пособие для врачей / О.М. Смирнова, Т.В. Никонова, И.И. Дедов. – М., 2003. – 40 с.
6. Primary and secondary prevention of atherosclerosis: is there a role for antioxidants? / G. Paolisso, R. Esposito, M.A. D'Alessio, M. Barbieri // Diabetes Metab. – 1999. – Vol. 25, N 4. – P. 298–306.
7. Zimmet P. Challenges in diabetes epidemiology – from West to the East / P. Zimmet // Diabetes Care. – 1992. – Vol. 15. – P. 232–252.