

# Гомоцистеинемия как фактор риска диабетической нефропатии у детей и подростков

**Ж.В. Шуцкая**

Городской Диабетологический Центр для детей и подростков ГУЗ ГП44, Санкт-Петербург

## Резюме

В статье обобщены данные литературы о влиянии гомоцистеинемии на развитие патологических изменений сосудов у пациентов с различными нозологическими формами, включая сахарный диабет типов 1 и 2. Обсуждается вопрос о роли повышенного уровня гомоцистеина как независимого фактора риска диабетической нефропатии у детей и подростков. Рассматриваются вопросы фармакологической коррекции гомоцистеинемии.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, дети, подростки, гомоцистеинемия.

## Homocysteinemia as a risk factor of diabetic nephropathy in children and adolescents

**Zh.V. Shutskeya**

Municipal Diabetes Center for Children and Adolescents, municipal clinics № 44

## Resume

This article summarizes data on homocysteinemia and its influence on vascular pathologic changes in patients with different diseases including diabetes type 1 and type 2. The role of homocystein as an independent risk factor for diabetic nephropathy in children and adolescents is discussed. The problem of homocysteinemia treatment is reviewed.

**Key words:** Diabetic nephropathy, children, adolescents, homocysteinemia.

*Статья поступила в редакцию: 20.11.08. и принята к печати: 04.12.08.*

История изучения гипергомоцистеинемии насчитывает полвека. Интересным представляется факт, что впервые на повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) как фактор повреждения сосудов обратили внимание в педиатрической практике. В 1969 г. профессор кафедры патологии Гарвардского университета Kilmer S. McCully предположил наличие связи между повышенным уровнем ГЦ в сыворотке крови и заболеваниями артерий, изучая редкое генетическое заболевание, проявляющееся гомоцистеинурией (повышением содержания ГЦ в моче). Без лечения такие дети обычно умирали в раннем возрасте от инфаркта миокарда или мозговых инсультов. При аутопсии было обнаружено, что их сосуды были повреждены и утолщены подобно изменениям у больных преклонного возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Клинически данное заболевание характеризуется марфаноподобным фенотипом, поражениями соединительной ткани (высокий рост, арахнодактилия, подвывих хрусталика, деформации грудной клетки, пороки сердца), психоневрологическими нарушениями, артериальными тромбозами. В основе патологии лежит дефект одного из ферментов метаболизма серосодержащей аминокислоты метионина (схема 1), преимущественно цистатионин-β-синтетазы (классическая гомоцистеинурия). Впоследствии было доказано, что гомоцистеинемия средней и легкой степени оказывает влияние на сосуды различной локализации, приводя к патологическим изменениям в них [2].

Целью настоящего обзора является обсуждение возможного влияния повышенного уровня ГЦ как независимого фактора в развитии диабетической нефроангиопатии (ДН) у детей и подростков. Актуальность проблемы обусловлена тем, что пациенты пре- и пубертатного периода наиболее уязвимы для повреждения

сосудов почек диабетического характера. В дальнейшем у этих больных отмечается тенденция к ускоренному снижению почечных функций, развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [3].

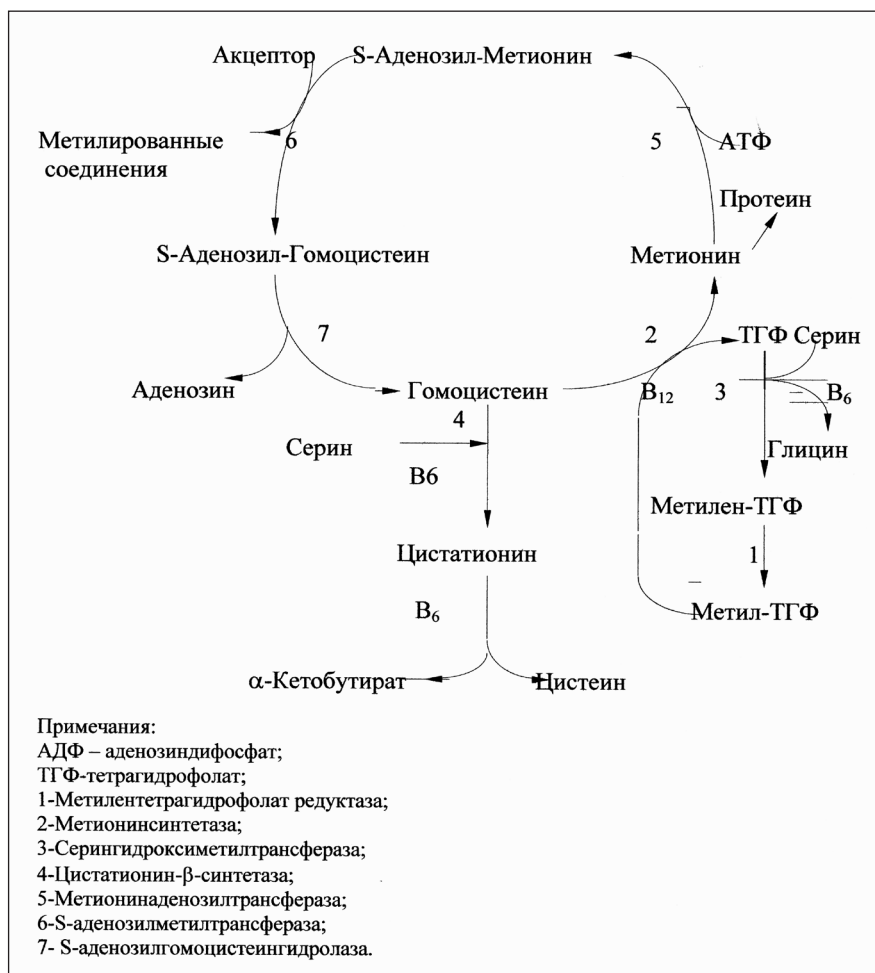
Современная тактика ведения ДН предполагает максимально раннюю диагностику, профилактику и лечение [3–4]. Совершенствование методов инсулинотерапии, коррекция метаболических нарушений, терапия доклинических стадий ДН позволяет улучшить прогноз данной категории больных. Выявление независимых факторов риска поражения сосудов почек при сахарном диабете (СД), доступных фармакологической коррекции, может позволить снизить риск ДН. В настоящее время существует множество теоретических предпосылок для значения роли гомоцистеинемии в патогенезе диабетического поражения почек.

Гомоцистеин — промежуточный продукт обмена незаменимой аминокислоты — метионина, которым богаты продукты животного происхождения (мясо, молочные продукты и др.). Как и другие аминокислоты, ГЦ участвует в образовании белков организма. Почки выводят ГЦ из организма [5].

В норме уровень ГЦ у взрослых в крови натошак составляет от 5 до 15 мкмоль/л. У детей и подростков этот показатель составляет около 5 мкмоль/л. Средний уровень ГЦ у мужчин несколько выше, чем у женщин. Постепенное нарастание уровня показателя с возрастом объясняют снижением функции почек, а более высокие исходные значения ГЦ у мужчин — большей мышечной массой. Концентрация ГЦ в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л — о промежуточной, а более 100 мкмоль/л — о тяжелой [6].

Известны причины умеренного повышения концентрации ГЦ в плазме. Наиболее значимыми являются

## ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА



наследственная предрасположенность и/или дефицит ряда витаминов группы В [8–9]. В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах, также было показано, что метиониновая диета увеличивает уровень ГЦ в крови животных с  $133,51 \pm 27,91$  мкмоль/л против  $12,31 \pm 2,58$  мкмоль/л в контроле ( $p < 0,01$ ) [7]. По мнению большинства исследователей, наиболее распространенной генетической причиной гипергомоцистеинемии является точечная мутация — замена С–Т в 677-й позиции гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [8–9], вследствие которой в структуре белка место аланина занимает валин и синтезируется так называемая термолabileльная форма фермента МТГФР, обладающего пониженной активностью. Нарушение реметилирования ГЦ в метионин вследствие снижения активности фермента приводит к накоплению избытка субстрата непосредственно над ферментативным блоком (схема 1). В многократных исследованиях продемонстрированы более высокие значения ГЦ в плазме у гомозиготных носителей мутантного аллеля [10–11]. У гомозигот (ТТ) при этом наблюдается снижение активности данного фермента до 30%, а у гетерозигот (СТ) — до 65% от обычного уровня. Наличие ТТ-генотипа ведет к закономерному повышению уровня эндотелиотоксического вещества ГЦ примерно в 2 раза по сравнению с СС-субъектами. При этом уровень ГЦ у гетерозигот (СТ) не повышен [12].

Фолиевая кислота, витамин В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> являются кофакторами в пути обратного превращения ГЦ в метионин. В связи с этим дефицит витаминов также может являться причиной гомоцистеинемии и ассоциированными с ней осложнениями [13–14]. При нарушении метаболизма ГЦ избыточное его количество выводится из клетки во внеклеточное пространство и далее в кровь. К негативным эффектам ГЦ относят его прямое повреждающее действие на эндотелий артерий с развитием эндотелиальной дисфункции, способность стимулировать тромбообразование, активируя систему свертывания крови и агрегацию тромбоцитов, повышение митотической активности гладкомышечных клеток сосудов [2, 6]. В настоящее время наиболее вероятными механизмами атерогенного действия ГЦ являются следующие: прямое повреждение клеток эндотелия, повышение содержания продуктов перекисного окисления липопротеинов, повышение тромбоксанзависимой агрегации тромбоцитов, ингибирование экспрессии тромбомодулина и активации С-протеина, повышение связывания липопротеинов с фибрином, ускорение пролиферации гладкомышечных клеток, инактивация оксида азота [15–16].

Одним из механизмов, объясняющих участие гомоцистеинемии в патогенезе ДН, являются данные о том, что повышенная концентрация ГЦ способна подавлять экспрессию гепарансульфата [17]. Являясь одним из на-

и более важных протеогликанов клубочкового фильтрационного барьера, гепарансульфат определяет зарядо- и размероселективность сосудистой стенки. При потере важных свойств базальной мембраны отмечается повышенная проницаемость гломерулярного фильтра, лабораторным маркером которой является альбуминурия. Косвенный аргумент данного влияния ГЦ представлен в работе, в которой при изучении культуры фибробластов кожи, взятых у детей с дефектом цистатионин-синтетазы, ассоциированной с гипергомоцистеинемией, было открыто избыточное сульфатирование протеогликанов внеклеточного пространства [15]. Влияние гомотеинемии на развитие венозных тромбозов, поражения периферических, церебральных и коронарных сосудов, инфаркта миокарда показано целым рядом работ [18–20]. Исследованиями показано, что увеличение содержания ГЦ (у взрослых) сыворотки выше 15 мкмоль/л приводит к возрастанию риска коронарной патологии на 60% у мужчин и на 80% у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50% у мужчин и женщин [21–22]. По данным Баркаган З.С. и соавт. (2003), гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60% больных ИБС [6]. Известно, что у большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, имеют повышенный уровень ГЦ, и это является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. [23].

Важными для педиатрии являются результаты исследований в области перинатологии. Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего токсикоза (гестоза): нефропатии, преэклампсии и эклампсии. Для гипергомоцистеинемии характерно развитие тяжелых, часто неуправляемых состояний, которые могут приводить к досрочному прерыванию беременности по медицинским показаниям. Рождение незрелого недоношенного ребенка в таких случаях сопровождается высокой детской летальностью и большим процентом неонатальных осложнений [24]. Нельзя исключить, что риск незрелости некоторых структурных элементов органа, в частности почек, может впоследствии оказаться прогностически неблагоприятным в случае развития у ребенка любой хронической патологии, в том числе СД.

В последнее десятилетие появилось достаточно много работ, посвященных гомотеинемии, а также ее генетическим основам в ассоциации с осложнениями СД. Одна из первых публикаций, где была продемонстрирована взаимосвязь С677Т полиморфизма МТГФР диабетической ретинопатии при СД типа 2, была опубликована в журнале “Lancet” (1997) [25]. Эти же авторы показали высокую частоту встречаемости С677Т полиморфизма гена МТГФР у больных с клиническими стадиями ДН при инсулиннезависимом СД, в то время как распространенность мутации у пациентов с микроальбуминурией достоверно не различалась с контролем [26]. Это позволило определить авторам данный генетический полиморфизм как фактор прогрессирования ДН при СД типа 2. В исследовании Kark J.D. (1999) продемонстрировано влияние повышенной концентрации ГЦ на уровень смертности при СД.

В другом исследовании на экспериментальной модели показано, что инсулин влияет на метаболизм ГЦ. Так, у крыс со стрептозоцин-индуцированным диабетом, не леченных инсулином, отмечена активизация ферментов транссульфулирования ГЦ и, соответственно, снижение концентрации последнего. В то же время у животных, получающих инсулин, уровень ГЦ был значительно выше. Таким образом, можно предполагать, что инсулинотерапия является фактором повышения ГЦ в плазме [28]. При анализе публикаций следует обратить внимание, что практически все исследования о влиянии гомотеинемии как фактора риска сосудистых осложнений диабета, проведены в группах взрослых пациентов. В нашем исследовании (Schwartz E., Shuckaya Zh., 1998) была показана достоверно более высокая частота С677Т полиморфизма гена МТГФР у пациентов с ДН [29]. В дальнейшем в клинике мы наблюдали в динамике детей, у которых в дебюте СД было проведено генотипирование. Результаты 7-летнего катамнестического наблюдения 98 больных с СД типа 1 с различными аллельными вариантами гена МТГФР показали более высокую частоту выявления новых случаев ДН у лиц с ТТ генотипом (0,3) по сравнению с пациентами, имеющими генотип СС (0,1) и СТ (0,1) ( $p < 0,05$ ) [30]. Однако в ряде работ, проведенных в различных популяциях, были получены противоречивые результаты в отношении ассоциации С677Т полиморфизма МТГФР и сосудистых осложнений СД [25]. Возможным объяснением таких расхождений этого генетического маркера при ДН могут быть различия использованных методологических подходов, клиническая гетерогенность обследованных больных, этнические различия частот встречаемости аллелей и генотипов в исследованных популяциях, а также этнические особенности клинической картины нефропатии и прогрессирования осложнения.

С позиций практической медицины, возможно, большее значение имеет определение собственно уровня ГЦ. Полученные данные, возможно, смогут обеспечить новые направления фармакотерапии ДН. Изучение влияния повышенной концентрации ГЦ на развитие сосудистых осложнений СД привлекало внимание исследователей в последние годы [26]. Полученные результаты не позволяют сделать однозначные выводы. В 1998 г. в журнале “Diabetologia” опубликованы результаты исследования, которое позволило выявить достоверно более высокий уровень ГЦ у пациентов с сосудистыми осложнениями при СД типов 1 и 2. При этом уровень ГЦ был выше при СД типа 2 [30]. Напротив, в публикации Matteucci E. et al. (2002) продемонстрировано отсутствие влияния ГЦ на развитие диабетических микроангиопатий, как нефро-, так и ретинопатии при СД типа 1 [31]. При обследовании 92 больных СД типа 2 у пациентов с гипергомоцистеинемией ( $22,6 \pm 6,1$  мкмоль/л) признаки макро- и микроангиопатии (особенно нефропатии) наблюдались чаще, чем у больных с нормальным уровнем ГЦ. Показатели углеводного и липидного обмена, а также вид сахароснижающей терапии не оказывали влияния на уровень ГЦ, в то время как между ГЦ и скоростью клубочковой фильтрации, альбуминурией, возрастом пациентов и систолическим артериальным давлением обнаружена четкая положительная корреляционная связь [32].

Обзор данных литературы позволяет предположить, что наряду с основными факторами риска, такими как метаболические нарушения и длительность СД, гомоцистеинемия является независимым фактором в развитии ДН у ряда пациентов. Очевидно, несмотря на наличие теоретических предпосылок, необходимы дополнительные исследования у детей и подростков с СД. При получении убедительной аргументации о влиянии повышенной концентрации ГЦ в патогенезе ДН появляется востребованность в фармакотерапии. В настоящее время разработаны лечебные дозы и препараты (витамины, являющиеся коферментами в метаболизме обратного превращения ГЦ) для взрослых, направленные на коррекцию гомоцистеинемии. «Ангиовит» — комбинированный поливитаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту (5 мг), витамин В6 (4 мг), В<sub>12</sub> (цианокобаламин) (0,006 мг) [6]. В направлении коррекции гомоцистеинемии проводились также экспериментальные работы. По результатам исследований, таурин, являющийся конечным продуктом обмена метионина, обладает защитными эффектами при повреждениях, вызванными ГЦ. Добавление таурина в питание крыс в условиях эксперимента восстанавливало нормальное соотношение активных форм кислорода в клетке и активность ферментов [7].

В заключение, следует отметить, что влияние гомоцистеинемии как фактора риска ДН требует дальнейшего изучения. Накоплено достаточное количество фактов, способных привлечь внимание к изучению влияния повышенного уровня ГЦ у детей и подростков с начинающейся ДН и другими микрососудистыми осложнениями СД, непосредственно подойти к проблеме лечения и/или профилактики данной патологии.

#### Литература

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111–28.
2. Montalescot G, Ankri A, Chadeaux-Vekemans B. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997;60:295–300.
3. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. М: ГЭОТАР Медиа; 2007;96–99.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. М: Универсум Паблишинг; 2000:80–98.
5. Finkelstein J. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228–37.
6. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике. Методические указания. 2003:20.
7. Chang L, Xu J, Yu F, Zhao J, Tang X, Tang C. Taurine protected myocardial mitochondria injury induced by hyperhomocysteinemia in rats. *Amino Acids* 2004;27(1):37–48.
8. Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. *Circulation* 1998;98:2520–26.
9. Blom H. Mutated 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and moderate hyperhomocysteinemia. *Eur J Pediatr* 1998;72(2):131–34.
10. Gudnason V, Stansbie D, Scott J, Bowron A, Nicaud V, Humphries S. C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentrations in different European populations (EARS group). *Atherosclerosis* 1998;136:347–54.
11. Ali N. S, Powell J., Swaminathan R., Markus H.S. The relationship between MTHFR genotype, serum homocysteine and folate levels. *Biochem Soc Trans* 1997;25:386.
12. Fodinger M, Wagner OF, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism. *Kidney Int* 2001;59(78):238–42.
13. Refsum H, Smith AD. Homocysteine, B vitamins and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;355:207.
14. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720–26.
15. McCully KS. Homocysteine, folate, vitamin B6 and cardiovascular disease. *JAMA* 1998;279(5):392–93.
16. Perna AF, Ingrosso D, Castaldo P et al. Homocysteine and transmethylation in uremia. *Kidney Int* 2001;59(78):230–33.
17. Blundell G, Jones BG, Rose FA, Tudball N. Homocysteine mediated endothelial cell toxicity and its amelioration. *Atherosclerosis* 1996;122:163–72.
18. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578–88.
19. Arruda V, von Zuben P, Chiaparin L. The mutation Ala-Val in methylenetetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Tromb Haemost* 1997;77:818–21.
20. Kazemi M, Eshraghian K, Omrani G. Homocysteine level and coronary artery disease. *Angiology* 2006;57(1):9–14.
21. Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274(13):1049–1057.
22. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002;23(22):1738–52.
23. Buccianti G, Raselli S, Baragetti I et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):857–64.
24. Bollander-Gonnaile C. Focus on homocysteine and the vitamin involved in its metabolism. Springer Verlag France 2002:217.
25. Neugebauer S., Baba T., Watanabe T. Defective homocysteine metabolism as a risk factor for diabetic retinopathy. *Lancet* 1997;34:473–74.
26. Neugebauer S, Baba T, Watanabe T. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients. *Lancet* 1998;352:452.
27. Kark J, Selhub J, Bostom A, Adler B, Rosenberg I. Plasma homocysteine and all-cause mortality in diabetes. *Lancet* 2003;361:1936–37.
28. Jacobs R.L., House J.D., Brosnan M.E., Brosnan J.T.: Effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on homocystein metabolism in the rat. *Diabetes* 1998;47:1967–70.
29. Schwartz E, Shcherbak N, Shutskeya Zh, Sheidina A, Larionova V. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. *Molec gen and metabol* 1999;68:375–78.
30. Шуцкая Ж. В., Башнина Е. Б., Савенкова Н.Д. Распространенность диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами C667T полиморфизма гена МТ-ГФР по результатам 7-летнего катамнеза. *Нефрология* 2008;12(1):36–39.
31. Matteucci E., Rossi L., Marini S. Blood levels of total homocysteine in patients with type 1 diabetes (with no complications, diabetic nephropathy and/or retinopathy) and in their non-diabetic relatives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12(4):184–89.
32. Потемкин В. В., Кубатиев А. А., Абрамова Е. А., Томилова Е. Н., Гудукина Г. Н. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2007;53(3):10–13.