ВПЛИВ АДАПТОВАНОЇ СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКОЇ ДІЄТИ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА АТЕРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Н.С. Красова[1], М.Ю. Горшунська[2], Ю.І. Караченцев[1,2], Е. Йенсен[3], О.І. Гладких[1], В.В. Полторак[1]

[1]Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України»; [2]Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна; [3]Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, м. Білтховен, Нідерланди

Ключові слова: середземноморська дієта, цукровий діабет 2 типу, хронічне запалення, атероґенез.

ВСТУП

Відомо, що за умов цукрового діабету 2 типу (ЦД2) оксидативний стрес виникає під впливом гіперглікемії (завдяки посиленій генерації активних форм оксигену у мітохондріях, неферментативному глікозилюванню білків, аутоокисленню глюкози) та підвищеного внаслідок інсулінорезистентності рівня неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) (завдяки мітохондріальній дисфункції, β-окисленню у пероксисомах та ліпопероксидації) [5, 10]. До того слід додати, що як гіперглікемія, так і складові дисліпідемії (підвищені ліпопротеїни низької та дуже низької щільності, гіпертригліцеридемія) здатні викликати дисфункцію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) з подальшим синтезом O_2^* — замість NO^* декількома шляхами [7, 8]. В свою чергу, хронічне підвищення рівня вільних радикалів призводить до індукції каскаду так званого стрес-чутливого сигнального шляху, робота якого, за останніми даними, залучена у патогенез ЦД2 та його серцево-судинних ускладнень (передчасний атеросклероз) [1, 5, 8, 10, 11].

Для комплексної терапії ЦД2, поряд з використанням фармакологічних засобів, завжди проводять корекцію дієти. Оригінальна середземноморська дієта може бути визначена як дієтичний тип в популяції, що мешкає в середземноморському регіоні. Хоча існує ряд варіантів цієї дієти, загальною її характеристикою є низький вміст насичених жирів та високий вміст мононенасичених жирів, помірне вживання алкоголю, головним чином, у вигляді червоного вина під час їжі, високий рівень споживання овочів, фруктів, бобів та злаків, помірне вживання риби, молока та молочних продуктів (переважно сир), низький рівень вживання м'яса [13]. Аналіз складових середземноморської дієти засвідчує наявність ряду біопротекторних нутрієнтів: а) збалансований вміст жирних кислот рослинного та тваринного походження (відношення n-6 до n-3 жирних кислот — 2:1 порівняно до 15:1 в Західній та Північній Європі та 16,7:1 — в США); б) високий вміст антиоксидантів (вітамін С, вітамін Е, β-каротин, глутатіон, фолати, селен, ресвератрол, фітоестрогени та інші фітохімічні сполуки із зеленого листя, овочів, фенольні сполуки з вина та оливкової олії, лікопени, алкіли тіосульфонатів, саліцилати, каротиноїди, індоли, монотерпени, флавоноїди) [12]. Особливий інтерес до цієї дієти пов'язаний з епідеміологічно доказаною низькою частотою кардіоваскулярної хвороби в середземноморських популяціях порівняно до населення інших західних країн [13], відвертаючим ефектом цієї дієти щодо коронарних подій після першого інфаркту міокарда, зменшеним рівнем загальної смертності та коронарної смертності у пацієнтів старше 55 років [2]. Суттєва перевага цієї дієти, порівняно до інших рекомендованих дієт для попередження та ліку-

вання ішемічної хвороби серця (ІХС), полягає в тому, що в зв'язку з низьким глікемічним індексом (відносна міра збільшеної глюкозної відповіді на грам спожитих вуглеводів) [4] вона більш відповідає хворим з надлишковою вагою та/або високим рівнем тригліцеридів за включенням хворих на ЦД2 з проявами метаболічного синдрому [11]. Вищеозначене обґрунтовує необхідність подальших досліджень як для з'ясування точної ролі оксидативного стресу в патогенезі передчасного атеросклерозу у діабетичного загалу, так і для розробки нових антиоксидантних стратегій, спрямованих на відвертання та гальмування коронарного атеросклерозу, зокрема, визначення потенційної терапевтичної ролі інших антиоксидантів (окрім вітамінів) та чинників, модулюючих дію останніх (мікроелементи та ін.).

Метою роботи було дослідження впливу адаптованої середземноморської дієти на рівень про-/антиатерогенних маркерів у хворих на ЦД2 з метаболічним синдромом (МС) за умов глікемічної суб- та декомпенсації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 25 пацієнтів (ж/ч: 15/10, клініка ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМНУ»), хворих на ЦД2, переважно суб- та декомпенсованих за показниками глікемічного контролю та ліпідного профілю, з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку (табл. 1). У всіх хворих спостерігалися мікроангіопатії (у 23 — полінейропатії, у 15 — ретино-, у 7 — енцефало- та у 1 — кардіоміопатія). У 13 хворих діагностовано ІХС, сполучену з есенціальною гіпертонією у 9 випадках, у 10 хворих — ізольовану есенціальну гіпертонію. У обстеженого діабетичного загалу верифікована наявність МС (див. табл. 1) за критеріями NCEP ATP III [3]. Пацієнти приймали їжу відповідно до адаптованих дієтичних рекомендацій, а саме, збагачену оливковим маслом, рибою, овочами і фруктами. Дієта була ізокалорійною тій, яку пацієнти отримували на початку дослідження, що забезпечувало стабільну вагу на період спостереження. Пацієнти знахо-

Таблиця 1

Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показник	Хворі на ЦД2, n = 25	Контрольна група, n = 8
Вік (роки)	54,1±1,9	53,3±2,3
Тривалість діабету (роки)	7,8±1,3	—
Індекс маси тіла (кг/м^2)	31,70±1,0 P<0,05	25,84±0,9
Обвід стегон/обвід талії	0,92±0,02 P<0,05	0,79±0,05
Систолічний тиск (мм рт. ст.)	133,5±3,2 P<0,05	108,75±1,92
Діастолічний тиск (мм рт. ст.)	78,85±1,60	75,12±1,43
Глікемія натще (ммоль/л)	11,29±0,73 P<0,001	5,04±0,19
Інсулін (мкОд/мл)	16,96±1,12 P<0,001	8,02±1,78
HOMA-IP	8,89±0,76 P<0,001	1,77±0,41
Фруктозамін (мкмоль/л)	346,13±12,25	321,91±20,50
Тригліцериди (ммоль/л)	1,80±0,17	1,23±0,26
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,06±0,06 P<0,01	1,54±0,17
Адипонектин (мг/л)	9,27±0,87 P<0,02	15,06±3,55
С-реактивний білок (мг/л)	3,54±0,52 P<0,02	1,18±0,44
ФНП-α (мкг/л)	6,48±1,44 P<0,05	2,97±1,31
Феритин (мкг/л)	161,07±38,75 P<0,001	32,47±12,71
sICAM-1 (мкг/л)	428,97±19,09 P<0,02	336,16±13,58
МДА (мкмоль/л)	0,17±0,013 P<0,01	0,09±0,004

P — вірогідність розбіжностей по відношенню до контрольної групи.

дилися на стандартній цукрознижуючій терапії метформіном та препаратами сульфонілсечовини і не отримували тіазолідиндіони або будь-яку іншу гіполіпідемічну терапію. В якості контролю обстежено 8 здорових осіб відповідного віку.

Зразки крові були отримані до та після 3-місячного дієтичного періоду. Імуноферментні та ферментативні дослідження, а також методики з використанням високоякісної рідинної хроматографії були проведені на базі Національного інституту охорони здоров'я та довкілля (м. Білтховен, Нідерланди). Індекс інсулінорезистентності (ІР), заснований на одночасному визначенні індивідуальних рівнів імунореактивного інсуліну і глюкози в сироватці крові натще, розраховували за допомогою алгоритму HOMA (Homeostasis Model Assessment) [9].

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного комплексу SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Отримані результати були оброблені параметричними методами із застосуванням парного і непарного t-тесту. Дані подаються як $\overline{X} \pm S\overline{x}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених хворих на ЦД2 порівняно до здорових осіб відповідного віку визначено достовірну (P<0,05 — <0,001) дисглікемію, дисліпідемію (див. табл. 1), зниження антиоксидантного захисту (зменшена активність параоксонази, супероксиддисмутази, знижені рівні відновленого глутатіону (GSH)), посилення перекисного окиснення ліпідів (зростання рівня малонового діальдегіду (МДА), підвищена активність глутатіонредуктази), інсулінорезистентність (суттєве підвищення інсулінемії натще, HOMA-IP індексу) та хронічне запалення (підвищення С-реактивного білку (СРБ), фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), феритину та гаптоглобіну в циркуляції). Були також значно підвищені рівні розчинних адґезивних молекул (sICAM-1) — маркеру ендотеліальної дисфункції (P<0,01). Рівень адипонектину — гормону адипоцитів, що демонструє метаболічно інсуліноміметичну та антиатерогенну дію, було вірогідно знижено. Рівні креатиніну та білірубіну коливалися в межах норми.

Тримісячне застосування адаптованої середземноморської дієти не виказувало значного терапевтичного впливу на глюкозний гомеостаз, концентрацію продуктів неферментативного глікозилювання або інсулінорезистентність, включно з метаболічними (НЕЖК, тригліцериди) та гормональними (інсулін, HOMA-IP) її складовими. Більше того, слід відзначити, що у обстежених хворих спостерігалося незначне, але вірогідне підвищення концентрації НЕЖК у сироватці крові (0,59±0,061 проти 0,43±0,034 ммоль/л, P = 0,004). В той же час, дієтотерапія призводила до достовірного підвищення рівня «антиатерогенного» холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ: 1,25±0,066 ммоль/л, P = 0,001) і активності ЛПВЩ-зв'язаного антиоксидантного ферменту параоксонази (456,63±45,19 проти 428,54±43,72 Од/л, P = 0,03), як і вірогідного зростання концентрації циркулюючого адипонектину (10,50±1,02 мг/л, P = 0,018). Важливим результатом стало також зниження маркерів, що характеризують хронічне субклінічне запалення (ФНП-α: 5,38±0,96 мкг/л, P = 0,004; феритин: 80,34±10,67 мкг/л, P = 0,005), ендотеліальну дисфункцію (sICAM-1: 360,73±13,45 мкг/л, P = 0,007) та оксидативний стрес (МДА: 0,14±0,007 мкмоль/л, P = 0,001). Останнє, поряд з виразним підвищенням антиоксидантних резервів (α-токоферол: 40,17±2,19 проти 34,90±1,22 мкмоль/л, P = 0,019; GSH: 38,43±3,45 проти 19,50±3,93 нмоль/ммоль Hb, P = 0,004), свідчить про терапевтичний вплив саме речовин із антиоксидантними властивостями.

ВИСНОВКИ

Тримісячне використання адаптованої середземноморської дієти хворими на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом викликало істотне зменшення кардіометаболічного ризику, а саме призводило до:

- зниження концентрації показників хронічного запалення і ендотеліальної дисфункції;
- підвищення рівня таких антиатерогенних складових, як холестерин ліпопротеїнів високої щільності та адипонектин;
- зменшення про/антиоксидантного дисбалансу.

Отримані результати обґрунтовують перспективність використання адаптованої середземноморської дієти з метою попередження/гальмування атерогенезу в групах ризику розвитку серцево-судинної патології, в першу чергу, у хворих на цукровий діабет 2 типу з проявами метаболічного синдрому поза залежністю від ступеня глікемічної компенсації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Красова Н.С. Вільні радикали як регулятор нормальних процесів та патогенетичний компонент цукрового діабету 2 типу (огляд літератури) // Проблеми ендокринної патології. — 2008. — №1. — С. 92–103.
2. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population / A. Trichopoulou,

T. Costacou, C. Barnia, D. Trichopoulou // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2599–2609.
3. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
4. Biesalski H.K. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet // J. Am. Col. Nutr. — 2004. — Vol. 43, Suppl. 1. — P. I/26–I/30.
5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 813–820.
6. Chahoud G. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: do we have the ideal diet yet? / G. Chahoud, Y.W. Aude, J.L. Mehta // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 94. — P. 1260–1267.
7. Endemann D.H. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // Curr. Hypertens. Rep. — 2004. — Vol. 6, №2. — P. 85–89.
8. Hayden M.R. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // Cardiovascular Diabetology. — 2002. — Vol. 1, №3. — P. 1–27.
9. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
10. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes / J.L. Evans, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // Endocrine Rev. — 2002. — Vol. 23, №5. — P. 599–622.
11. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus / M.A. Haidara, H.Z. Yassin, M. Rateb et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2006. — Vol. 4, №3. — P. 215–227.
12. Simopoulos A.P. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence // J. Nutr. — 2001. — Vol. 131, 11 Suppl. — P. 3065S–3073S.
13. Trichopoulou A. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review // Public. Health. Nutr. — 2004. — Vol. 7. — P. 943–947.

ВИЗНАЧЕННЯ КОНІЇНУ В РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ ТА БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ (ВЕРХ)

Ю.Ю. Малиновський, В.С. Бондар

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: болиголов плямистий, коніїн, ВЕРХ, хіміко-токсикологічний аналіз, біологічний матеріал.

ВСТУП

Особливе місце серед рослин, що містять отруйні та сильнодіючі речовини посідає болиголов плямистий (Conium maculatum L.) — отруйна, алкалоїдовмісна рослина, родини селерових (Apiaceae) [5, 10]. Коніїн — (2S)-2-пропілпіперидин — основний алкалоїд болиголову, відомий як офіційна отрута для