УДК 616.127-005.8-036.8-085:616.379-008.64

КОМПЛЕКСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ α-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА СУЛЬФАТУ ЦИНКУ У ПОСТІНФАРКТНИХ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Н.В. Алтуніна
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Алтуніна Наталія Валеріївна
к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
01103, м. Київ, вул. Підвисоцького, 4-А, КМКЛ № 12, кафедра внутрішньої медицини № 4 (відділення терапії)
Тел.: (067) 390-99-93
E-mail: alt-natalia@yandex.ua

ВСТУП

Серцево-судинні ускладнення є основною причиною смертності хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Пацієнти з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС) та ЦД складають зростаючий сегмент населення та потребують комплексного підходу до лікування.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі ЦД та його макросудинних наслідків, включають оксидативний стрес та запалення [6]. За даними деяких дослідників, окислювальний стрес та інсулінорезистентність, що є патогенетичною основою ЦД 2 типу, пов'язані з підвищенням рівня фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), С-реактивного білка (СРБ) та інших маркерів системного запалення [20]. Отже, інгібування біомаркерів окислювального стресу та запалення може сприяти контролю над діабетом та його ускладненнями. Це обумовлює доцільність використання в клінічній практиці не лише цукрознижувальних препаратів, а й комплексної терапії, спрямованої на пригнічення запалення та прооксидантної активності.

Доведено, що α-ліпоєва кислота (АЛК) є потужним антиоксидантом – здатна послаблювати дію активних форм кисню, зменшувати окислювальний стрес, є індуктором інших антиоксидантів [11]. Окрім цього, в низці експериментальних досліджень [2, 15–18] встановлена протизапальна активність АЛК. Невипадковою є увага і до іншої речовини – сульфату цинку (Zn). Низький вміст цинку асоціюється зі зниженням чутливості до інсуліну, порушенням утилізації глюкози, запаленням та оксидативним стресом [9].

З огляду на вищезазначене, цікавим є вивчення впливу на активність системного запалення у постінфарктних хворих з ЦД 2 типу комплексного застосування АЛК та сульфату Zn.

Мета роботи – вивчити динаміку СРБ, ІЛ-6, ФНП-α та ІЛ-10 у постінфарктних хворих з ЦД 2 типу на фоні застосування АЛК та сульфату Zn.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 49 хворих (32 чоловіків та 17 жінок, середній вік – (60,97±1,59) року) з ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда (не-Q-ІМ). Загальна клінічна характеристика обстежених хворих наведена у табл. 1. Контрольну групу (КГ) склали 30 практично здорових осіб, порівнянних за віком та статтю.

Критеріями включення хворих у дослідження були: 1) ЦД 2 типу у стадії компенсації/субкомпенсації на пероральній цукрознижувальній терапії; 2) перенесений в анамнезі не-Q-ІМ; 3) добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: 1) наявність у хворого ЦД 1 типу; 2) декомпенсований ЦД 2 типу; 3) вроджені та набуті вади серця; 4) фібриляція/тріпотіння передсердь; 5) симптоматична АГ; 6) серцева недостатність III–IV ФК; 7) захворювання печінки та нирок.

На момент обстеження хворі отримували базисну терапію: інгібітор АПФ, β–адреноблокатор, статин, антиагрегант, пероральну гіпоглікемічну терапію. До базисної терапії додавали АЛК 300 мг по 2 капс. 1 раз на день та сульфат Zn 124 мг по 1 табл. 2 рази на день (відповідає 90 мг іонів Zn). Тривалість лікування та спостереження за хворим складала 4 місяці.

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика обстежених хворих (M±m)

Показники		Хворі з ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ (n=49)
Вік, M±m років		60,97±1,59
Стать: (n, %)	чоловіча	31 (63,3%)
	жіноча	18 (36,7%)
Давність ІМ, M±m років		5,01±0,49
Давність ЦД, M±m років		8,96±0,61
HbA1c, %		8,23±0,26
Індекс HOMA-IR		7,29±0,78
Супутня АГ 1–2 ступеня (n, %)		37 (75,5%)
Офісний САТ, M±m мм рт.ст.		142,13±2,15
Офісний ДАТ, M±m мм рт.ст.		88,02±2,01

Примітка: *АГ – артеріальна гіпертензія, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.*

Протягом періоду спостереження було зафіксовано побічні ефекти у 5 пацієнтів: у 3 (5,6%) – у вигляді появи нудоти, у 1 (1,9%) – блювання, у 1 (1,9%) – болю в епігастральній ділянці, що потребувало відміни досліджуваних препаратів. Указані пацієнти були виключені з дослідження, їхні дані не аналізувались.

Всім включеним у дослідження хворим до початку прийому АЛК з сульфатом Zn та після завершення лікування проводили визначення концентрації СРБ у сироватці крові методом латекс-турбідиметрії на аналізіторі Cobas 6000 (Швейцарія). Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП-α та протизапального ІЛ-10 у сироватці крові вимірювали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів А-8768 ИЛ-6-ИФА-БЕСТ, А-8756 α-ФНО-ИФА-БЕСТ та А-8774 ИЛ-10-ИФА-БЕСТ виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) на аналізаторі Humareader (Німеччина). Одиниці вимірювання для СРБ – мг/л, ІЛ – пг/мл. Забір крові у пацієнтів здійснювався натщесерце (останній прийом їжі >10 год. до забору крові).

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням параметричних методів. Достовірність відмінностей при порівнянні середніх значень визначали за допомогою t-критерію Стьюдента (p). Значення досліджуваних показників представлені у вигляді M±m, де M – середня арифметична величина, m – стандартне відхилення. Різницю вважали значущою при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні вихідних даних за досліджуваними показниками обстежених хворих з КГ практично здорових осіб виявлено достовірно вищі рівні СРБ (p<0,001), ІЛ-6 (p<0,001), ФНП-α (p<0,001) та ІЛ-10 (p<0,001) у постінфарктних пацієнтів з ЦД 2 типу, що свідчить про активність системного запалення у цих хворих (табл. 2).

Отримані нами дані співпадають з результатами багатьох досліджень, що вивчали різноманітні маркери запальної та протизапальної активності у діабетичних пацієнтів [1, 3, 4, 8, 10].

Аналізуючи показники СРБ та цитокінів у хворих на ЦД 2 типу з перенесеним не-Q-ІМ після 4-місячного застосування комплексу АЛК з сульфатом Zn, було виявлено зниження рівня СРБ на 27,9% (p<0,01), ІЛ-6 на 29,5% (p<0,01) та ФНП-α на 30,3% (p<0,01). У нашому дослідженні не зафіксовано достовірного впливу комбінованого лікування на вміст ІЛ-10, хоча й було виявлено тенденцію до його зниження (p<0,2).

Отже, прийом комплексу АЛК з сульфатом Zn у постінфарктних пацієнтів з ЦД 2 типу зумовлює зниження вмісту СРБ та прозапальних ІЛ-6 і ФНП-α, зменшуючи активність системного запалення.

Оскільки існуюча експериментальна та клінічна база досліджень щодо протизапального ефекту досліджуваних препаратів обмежена лише окремим застосуванням АЛК та сульфату Zn, нами проведено аналіз цих робіт.

Ряд експериментальних досліджень *in vitro* [2, 15, 18] та *in vivo* [16–18] показали протизапальний ефект АЛК. При цьому даний ефект розглядається як незалежний від антиоксидантної активності препарату [15]. Зокрема, протизапальна активність пояснюється здатністю АЛК інгібувати транскрипційний фактор NF-kB (nuclear factor kappa B), можливо через пригнічення деградації білків IkB – цитоплазматичного інгібітора NF-kB – шляхом модуляції сигнального шляху MAPK (mitogen-activated protein kinases) або відновлення вітаміну Е з наступним пригніченням протеїнкінази С, яка також може фосфорилювати IkB [2, 5]. Отже, АЛК інгібує вивільнення і транслокацію фактора NF-kB з цитоплазми, де він перебуває в неактивній формі, в ядро і, відповідно, пригнічує його здатність

Таблиця 2

Динаміка СРБ та цитокінового статусу у хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ, на фоні прийому АЛК з сульфатом Zn (M±m)

Показник	Час визначення	Хворі на ЦД 2 типу, що перенесли ІМ (n=49)	Контрольна група (n=30)
СРБ, мг/л	1	4,70±0,39#	1,61±0,36
	2	3,39±0,35*	
ІЛ-6, пг/мл	1	6,18±0,52#	1,58±0,63
	2	4,36±0,38*	
ФНП-α, пг/мл	1	5,71±0,54#	2,06±0,71
	2	3,98±0,42*	
ІЛ-10, пг/мл	1	5,32±0,37#	3,20±0,22
	2	4,80±0,34	

Примітки: *1 – показники до лікування; 2 – показники після 4 місяців лікування; * – p<0,01 порівняно з даними до лікування; # – p<0,001 порівняно з КГ.*

індукувати транскрипцію різноманітних молекул, пов'язаних із запаленням, судинною адгезією та міграцією моноцитів, включаючи прозапальні цитокіни. Вважається, що окислювальний стрес, асоційований з гіперглікемією при ЦД 2 типу [5] або з ішемією при ІХС [13], сприяє фосфорилюванню IkB з наступною активацією NF-kB. Отже, застосування АЛК у цих хворих є патогенетично обґрунтованим.

Інший механізм, що пояснює протизапальний ефект АЛК, – це активація внутрішньоклітинного сигнального шляху PI3K/Akt. Цей шлях відіграє важливу роль як регулятор негативного зворотного зв'язку з надмірною імунною прозапальною відповіддю. Зокрема, експериментальна робота W.J. Zhang і співавт. [18] показала, що АЛК ефективно пригнічує ліпополісахарид-індуковану гостру запальну реакцію in vitro та in vivo шляхом активації PI3K/Akt сигнального шляху.

Обмеженою є кількість досліджень щодо клінічної оцінки протизапального ефекту АЛК. У роботі Y. Zhang і співавт. [19] отримане достовірне зниження концентрації ІЛ-6 та ФНП-α у хворих з ожирінням та порушеною толерантністю до глюкози на фоні 2-тижневого в/в застосування АЛК. Багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) [14] дозволило встановити, що у групі хворих з метаболічним синдромом, які приймали АЛК у дозі 300 мг/добу протягом 4 тижнів, мало місце зниження на 15% рівня ІЛ-6.

Клінічний досвід щодо протизапальної активності сульфату Zn лімітований одним дослідженням [7], у якому хворі з ЦД 2 типу й ознаками нефропатії отримували 50 мг Zn протягом 12 тижнів, та після завершення лікування було зафіксовано достовірне зниження СРБ. Серед механізмів, що пояснюють протизапальну дію Zn, розглядають зменшення активності транскрипційного фактора NF-kB подібно до дії АЛК, а також активацію PPAR-α та -γ ядерних рецепторів, що мають протизапальні властивості та є Zn-залежними [12].

Таким чином, результати наведених досліджень не лише підтверджують протизапальну активність АЛК та Zn, а й дозволяють зрозуміти можливі механізми цієї дії.

ВИСНОВКИ

Комплексне застосування АЛК та сульфату Zn протягом 4 місяців у постінфарктних хворих з ЦД 2 типу знижує рівень СРБ та прозапальних цитокінів, зменшуючи активність системного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Журавлева Л.В.* Взаємозв'язок адипокінів і прозапальних інтерлейкінів у хворих на цукровий діабет типу 2 / Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5 (45). – С. 13–17.
2. *Bierhaus A.* Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells / A. Bierhaus, S. Chevion, M. Chevion et al. // Diabetes. – 1997. – Vol. 46 (9). – P. 1481–1490.
3. *Borowska M.* The Impact of Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes Mellitus on IL-1β, IL-6 and IL-10 Secretion / M. Borowska, M. Dworacka, A. Wesolowska et al. // Pharmacology. – 2016. – Vol. 97 (3–4). – P. 189–194.
4. *Francisco C.O.* Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes / C.O. Francisco, A.M. Catai, S.C. Moura-Tonello et al. // Braz J Med Biol Res. – 2016. – Vol. 49 (4): e5062. doi: 10.1590/1414-431X20155062.
5. *Gomes M.B.* Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with other potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases / M.B. Gomes, C.A. Negrato // Diabetol. Metab Syndr. – 2014. – Vol. 6: 80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80.

6. *Hu Y.* Effect of JYTK on Antioxidant Status and Inflammation in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind Clinical Trial / Y. Hu, X. Zhou, D.H. Guo, P. Liu // Int J Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 14 (1): e34400. doi: 10.5812/ijem.34400.
7. *Khan M.I.* Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients / M.I. Khan, K.U. Siddique, F. Ashfaq et al. // J Nat Sci Biol Med. – 2013. – Vol. 4. – P. 336–340.
8. *Krysiak R.* The effect of hypolipidaemic treatment on monocyte release of proinflammatory cytokines in different age groups of patients with type 2 diabetes and atherogenic dyslipidaemia / R. Krysiak, A. Gdula-Dymek, B. Marek, B. Okopien // Endokrynologia Polska. – 2016. – Vol. 67 (2). – P. 190–196.
9. *Lais L.L.* Effect of A One-Week Balanced Diet on Expression of Genes Related to Zinc Metabolism and Inflammation in Type 2 Diabetic Patients / L.L. Lais, S.H. de Lima Vale, C.A. Xavier et al. // Clin Nutr Res. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 26–32.
10. *Moretini M.* Effects of walking on low-grade inflammation and their implications for Type 2 Diabetes / M. Moretini, F. Storm, M. Sacchetti et al. // Prev Med Rep. – 2015. – Vol. 2. – P. 538–547.
11. *Packer L.* Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant / L. Packer, E.H. Witt, H.J. Tritschler // Free radical biology & medicine. – 1995. – Vol. 19 (2). – P. 227–250.
12. *Reiterer G.* Peroxisome proliferator activated receptors alpha and gamma require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells / G. Reiterer, M. Toborek, B. Hennig // J Nutr. – 2004. – Vol. 134 (7). – P. 1711–1715.
13. *Skibska B.* The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress / B. Skibska, A. Goraca // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Vol. 2015. Article ID 313021. – 11 p.
14. *Sola S.* Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study / S. Sola, M.Q. Mir, F.A. Cheema et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111 (3). – P. 343–348.
15. *Ying Z.* Evidence that α-lipoic acid inhibits NF-κB activation independent of its antioxidant function / Z. Ying, T. Kampfrath, Q. Sun et al. // Inflamm Res. – 2011. – Vol. 60 (3). – P. 219–225.
16. *Ying Z.* Lipoic acid effects on established atherosclerosis / Z. Ying, N. Kherada, B. Farrar et al. // Life Sci. – 2010. – Vol. 86 (3–4). – P. 95–102.
17. *Zembron-Lacny A.* Physical activity and alpha-lipoic acid modulate inflammatory response through changes in thiol redox status / A. Zembron-Lacny, M. Gajeswski, M. Naczac et al. // J Physiol. – 2013. – Vol. 69. – P. 397–404.
18. *Zhang W.J.* Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway / W.J. Zhang, H. Wei, T. Hagen, B. Frei // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2007. – Vol. 104 (10). – P. 4077–82.
19. *Zhang Y.* Amelioration of lipid abnormalities by α-lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects / Y. Zhang, P. Han, N. Wu et al. // Obesity (Silver Spring). – 2011. – Vol. 19 (8). – P. 1647–1653.
20. *Zozulinska D.* Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease / D. Zozulinska, B. Wierusz-Wysocka // Diabetes Res Clin Pract. – 2006. – Vol. 74 (2). – P. 12–16.

РЕЗЮМЕ

Комплексне застосування α-ліпоєвої кислоти та сульфату цинку у постінфарктних хворих з цукровим діабетом 2 типу, можливості корекції системного запалення

Н.В. Алтуніна

Мета роботи – вивчити динаміку С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлин (ФНП-α) та ІЛ-10 у постінфарктних хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу на фоні застосування α-ліпоєвої кислоти (АЛК) та сульфату цинку (Zn).

Матеріали та методи. Обстежено 49 хворих (середній вік – (60,97±1,59) року) з ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда (не-Q-ІМ). До базисної терапії пацієнтів на 4 місяці додавали АЛК (600 мг/добу) та сульфат Zn (248 мг/добу). Визначення СРБ та цитокінів проводили до початку лікування та після його завершення.

Результати та обговорення. При порівнянні вихідних даних за досліджуваними показниками обстежених хворих з контрольною групою практично здорових осіб виявлено достовірно вищі рівні СРБ ($p<0,001$), ІЛ-6 ($p<0,001$), ФНП-α ($p<0,001$) та ІЛ-10 ($p<0,001$) у постінфарктних пацієнтів з ЦД 2 типу, що свідчить про активність системного запалення у цих хворих.

Аналізуючи показники СРБ та цитокінів у хворих на ЦД 2 типу з перенесеним не-Q-ІМ після 4-місячного застосування комплексу АЛК з сульфатом Zn, було виявлено зниження рівня СРБ ($p<0,01$), ІЛ-6 ($p<0,01$) та ФНП-α ($p<0,01$). У нашому дослідженні не зафіксовано достовірного впливу комбінованого

лікування на вміст ІЛ-10, хоча й було виявлено тенденцію до його зниження (p<0,2).

Висновки. Комплексне застосування АЛК та сульфату Zn протягом 4 місяців у постінфарктних хворих з ЦД 2 типу знижує рівень СРБ та прозапальних цитокінів, зменшуючи активність системного запалення.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, постінфарктний кардіосклероз, системне запалення, α-ліпоєва кислота, сульфат цинку.

РЕЗЮМЕ

Комплексное применение α-липоевой кислоты и сульфата цинка у постинфарктных больных с сахарным диабетом 2 типа, возможности коррекции системного воспаления

Н.В. Алтунина

Цель работы – изучить динамику С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) и ИЛ-10 у постинфарктных больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа на фоне применения α-липоевой кислоты (АЛК) и сульфата цинка (Zn).

Материалы и методы. Обследованы 49 больных (средний возраст – (60,97±1,59) года) с СД 2 типа и перенесенным не-Q-инфарктом миокарда (не-Q-ИМ). К базисной терапии пациентов на 4 месяца добавляли АЛК (600 мг/сутки) и сульфат Zn (248 мг/сутки). Определение СРБ и цитокинов проводили до начала лечения и по его завершении.

Результаты и обсуждение. При сопоставлении исходных данных по исследуемым показателям обследованных больных с контрольной группой практически здоровых лиц выявлены достоверно более высокие уровни СРБ (p<0,001), ИЛ-6 (p<0,001), ФНО-α (p<0,001) и ИЛ-10 (p<0,001) у постинфарктных пациентов с СД 2 типа, что свидетельствует об активности системного воспаления у этих больных.

Анализируя показатели СРБ и цитокинов у больных СД 2 типа с перенесенным не-Q-ИМ после 4-месячного применения комплекса АЛК с сульфатом Zn, было выявлено снижение уровней СРБ (p<0,01), ИЛ-6 (p<0,01) и ФНО-α (p<0,01). В нашем исследовании не зафиксировано достоверного влияния комбинированного лечения на содержание ИЛ-10, хотя и была выявлена тенденция к его снижению (p<0,2).

Выводы. Комплексное применение АЛК и сульфата Zn на протяжении 4 месяцев у постинфарктных больных с СД 2 типа снижает уровень СРБ и провоспалительных цитокинов, уменьшая активность системного воспаления.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, постинфарктный кардиосклероз, системное воспаление, α-липоевая кислота, сульфат цинка.

SUMMARY

The use of α-lipoic acid and zinc sulfate in post-MI patients with type 2 diabetes mellitus, possibilities in the correction of systemic inflammation

N. Altunina

Purpose – to investigate the dynamics of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and IL-10 in post-MI patients with type 2 diabetes mellitus (DM), during the treatment with α-lipoic acid (ALA) and zinc (Zn) sulphate.

Materials and methods. 49 patients were examined (mean age (60,97±1,59) years) with type 2 DM who had non-Q myocardial infarction (non-Q-MI). For the basic treatment of patients during 4 months ALA (600 mg/day) and Zn sulphate (248 mg/day) were added. The determination of CRP and cytokines was performed before treatment and after its completion.

Results and discussion. Comparing the baseline data of studied parameters of investigated patients with the control group of almost healthy individuals revealed a significantly higher level of CRP (p<0,001), IL-6 (p<0,001), TNF-α (p<0,001) and IL-10 (p<0,001) in post MI patients with type 2 DM, which indicates the activity of systemic inflammation in these patients.

Analyzing CRP and cytokines values in patients with type 2 DM with a history of non-Q-MI after 4 months of ALA with Zn sulphate intake, revealed a significant decrease in the levels of CRP (p<0,01), IL-6 (p<0,001) and TNF-α (p<0,01). In our study we did not record any significant effect of the combined treatment on the level of IL-10, although a downward trend (p<0,2) was visible.

Conclusions. The use of ALA and Zn sulfate for 4 months in post-MI patients with type 2 DM reduces the levels of CRP and proinflammatory cytokines, reducing the activity of systemic inflammation.

Key words: type 2 diabetes mellitus, post-MI cardiosclerosis, systemic inflammation, α-lipoic acid, zinc sulfate.

Дата надходження до редакції 04.07.2016 р.