

Пчелин И.Ю.¹, Маршалко Д.В.¹, Шишкин А.Н.¹, Василькова О.Н.², Худякова Н.В.¹, Кулибаба Т.Г.¹, Лукьянова И.Ю.¹, Слепых Л.А.¹, Шевелева М.А.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Pchelin I.¹, Marshalko D.¹, Shishkin A.¹, Vasilkova V.², Hudiakova N.¹, Kulibaba T.¹, Loukianova I.¹, Slepых L.¹, Sheveleva M.¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Факторы, ассоциированные с гипергомоцистеинемией, у пациентов с абдоминальным ожирением

Factors Associated with Hyperhomocysteinemia in Patients with Abdominal Obesity

Резюме

Введение. Абдоминальное ожирение (АО) является одним из наиболее значимых факторов риска атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа. В последние годы накапливаются данные о дополнительных кардиоваскулярных факторах риска, связь которых с АО и остальными компонентами метаболического синдрома не вполне очевидна. К их числу относится гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Цель. Определение факторов, ассоциированных с гипергомоцистеинемией, у пациентов с АО.

Материалы и методы. В исследование были включены 148 пациентов: 101 пациент с АО (основная группа) и 47 пациентов без него (контрольная группа). Обследование включало: сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический анализ крови, расширенный биохимический анализ крови (включающий оценку уровня гомоцистеина), расчет СКФ и индекса SCORE, эхокардиографию. Для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, критерий χ -квадрат и коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение. Средний уровень гомоцистеина у пациентов с АО был выше, чем в контрольной группе ($p=0,023$). Частота ГГЦ составила 26,7% в основной группе и 14,9% в контрольной. В обеих группах ГГЦ чаще выявлялась у мужчин. Среди пациентов с АО повышенный уровень гомоцистеина наблюдался у 37,5% мужчин и 13,3% женщин ($p=0,007$). Частота выявления отдельных компонентов метаболического синдрома у пациентов с повышенным и нормальным уровнем гомоцистеина в основной группе значимо не отличалась. У мужчин с АО уровень гомоцистеина коррелировал с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны ($r=0,349$, $p=0,013$), и показателем диастолической функции левого желудочка E/A ($r=-0,313$, $p=0,032$), у женщин с АО – с индексом массы тела ($r=0,313$, $p=0,039$), индексом SCORE ($r=0,501$, $p=0,002$), уровнем мочевой кислоты ($r=0,299$, $p=0,048$) и индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,426$, $p=0,017$).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что АО ассоциировано с увеличением уровня гомоцистеина. У мужчин ГГЦ выявляется чаще, чем у женщин. Кроме того, при изучении факторов, ассоциированных с повышением уровня гомоцистеина, наблюдаются

значительные половые различия. Дальнейшее изучение вопроса может способствовать дифференцированию подходов к ведению пациентов с АО и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, обмен аминокислот.

Abstract

Introduction. Abdominal obesity (AO) is one of the major risk factors of atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. Recently, the data on additional cardiovascular risk factors characterized by unclear interconnections with AO and other components of metabolic syndrome have become available. Hyperhomocysteinemia (HHcy) is considered one of those.

Purpose. The study is aimed to evaluate the factors associated with hyperhomocysteinemia in patients with AO.

Materials and methods. The study included 148 patients: 101 individuals with AO (main group) and 47 individuals without AO (control group). All patients underwent comprehensive check-up, including the following: history taking, physical examination, full blood count, biochemical tests (including evaluation of serum homocysteine level), estimation of GFR and SCORE index, and echocardiography. Student's t-test, chi-squared test, and Pearson's correlation coefficient were used for statistical analysis.

Results and discussion. The average level of serum homocysteine was higher in patients with AO than in control group ($p=0.023$). The prevalence of HHcy was 26.7% in the main group and 14.9% in the control group. In both groups, HHcy was more prevalent in men than in women. Among patients with AO, the elevated level of HHcy was found in 37.5% of men and 13.3% of women ($p=0.007$). Patients from the main group with elevated and normal level of homocysteine had no significant differences in the presence of individual components of metabolic syndrome. In men with AO, the serum level of homocysteine correlated with the level of sex hormone-binding globulin ($r=0.349$, $p=0.013$) and E/A, the marker of left ventricular diastolic dysfunction ($r=-0.313$, $p=0.032$), in women – with body mass index ($r=0.313$, $p=0.039$), SCORE index ($r=0.501$, $p=0.002$), serum level of uric acid ($r=0.299$, $p=0.048$), and left ventricular mass index ($r=0.426$, $p=0.017$).

Conclusion. The results of the study suggest that AO is associated with the increase of the serum level of homocysteine. Men are characterized by higher prevalence of HHcy than women. In addition, clinical and laboratory parameters associated with elevated level of homocysteine have significant gender differences. Further studies will promote differentiating of approaches to management of patients with AO and metabolic disorders.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, abdominal obesity, metabolic syndrome, amino acid metabolism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальное ожирение в настоящее время считается одним из наиболее значимых факторов риска развития атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа [1]. Даже при нормальном индексе массы тела абдоминальное ожирение ассоциировано с повышенным кардиоваскулярным риском [2]. Данное состояние часто сопровождается нарушениями липидного и углеводного обмена, а также артериальной гипертензией. В связи с этим было введено понятие метаболического синдрома, подчеркивающее наличие патогенетических связей данных состояний друг с другом и прежде всего с центральным компонентом метаболического синдрома – абдоминальным ожирением.

Помимо абдоминального ожирения, метаболический синдром должен включать минимум 2 критерия из нижеперечисленных: повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин; повышение артериального давления более 130/85 мм рт. ст.; повышение уровня глюкозы плазмы натощак более 5,6 ммоль/л либо диагностированный сахарный диабет [3].

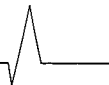
В последнее время активно накапливаются данные и о других кардиоваскулярных факторах риска. К ним можно отнести гипергомоцистеинемию, сравнительно частое нарушение метаболизма аминокислот, способствующее развитию эндотелиальной дисфункции и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [4–6].

Основными причинами повышения уровня гомоцистеина в настоящее время считаются [7, 8]:

1. Генетические особенности ферментных систем, связанных с метаболизмом гомоцистеина (прежде всего полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы и метионинсинтазы).
2. Диета, обогащенная метионин-содержащими продуктами (сыры, молочные продукты, различные сорта рыбы, мяса, соя, красная икра).
3. Дефицит витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты.
4. Прием лекарственных препаратов: холестирамин, метформин, метотрексат, никотиновая кислота, производные фиброевой кислоты и пероральные контрацептивы.
5. Ряд хронических заболеваний: злокачественные новообразования, хроническая болезнь почек, гипотиреоз, анемия.
6. Курение.

Распространенность гипергомоцистеинемии в отдельных популяциях существенно различается, что, вероятно, связано с генетическими факторами, а также с характером питания. По данным крупных общепопуляционных исследований, частота выявления повышенного сывороточного уровня гомоцистеина составляет: в Китае – 27,5% [9], в Израиле – 15,5% у мужчин и 3,9% у женщин [10], в Южной Корее (среди сельских жителей) – 13,3% у мужчин и 8,5% у женщин [11].

В ряде исследований было показано, что гипергомоцистеинемия более распространена среди лиц с ожирением [12]. На основе анализа результатов исследований последних лет можно сделать вывод о том, что взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и инсулинорезистентностью, характерной для абдоминального ожирения, носит двунаправленный характер. Одним из возможных последствий инсулинорезистентности является негативное действие инсулина на печеночное транссульфирование гомоцистеина [13]. Кроме того, у пациентов с абдоминальным ожирением нередко отмечается нарушение функций печени на фоне стеатоза, что также может способствовать замедлению метаболизма гомоцистеина [14]. С другой стороны, в экспериментальных исследованиях было показано, что гипергомоцистеинемия приводит к развитию инсулинорезистентности, что опосредуется, в частности, стимулирующим влиянием гомоцистеина на продукцию резистина жировой тканью и его способностью вызывать стресс эндоплазматического ретикулаума [15–17].



Post-hoc анализ результатов наблюдения пациентов из крупных когорт (NHANES III, MESA) показал, что повышение уровня гомоцистеина является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении риска сердечно-сосудистых событий и смерти [18]. Вместе с тем гипергомоцистеинемия до настоящего времени рассматривается в большей степени как биомаркер, чем как модифицируемый фактор риска и мишень для терапии, в связи с недостаточным количеством данных о благоприятных кардиоваскулярных эффектах снижения уровня гомоцистеина в долгосрочной перспективе [19]. Также следует отметить, что в реальной практике врачи пока не имеют четко сформулированных показаний для определения сыровоточного уровня гомоцистеина.

Таким образом, высокая распространенность гипергомоцистеинемии, ее прогностическое значение, а также сложный характер взаимосвязей между обменом гомоцистеина и другими видами обмена веществ делают актуальным с теоретической и практической точки зрения вопрос изучения роли и места гипергомоцистеинемии в спектре метаболических нарушений, ассоциированных с абдоминальным ожирением.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение факторов, ассоциированных с гипергомоцистеинемией, у пациентов с абдоминальным ожирением.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных 148 пациентов, прошедших плановое профилактическое обследование. Средний возраст обследованных составил $45,8 \pm 10,4$ года.

Пациенты были разделены на две группы. В основную группу включили 101 пациента с абдоминальным ожирением. Абдоминальное ожирение определялось в соответствии с критериями Международной федерации диабета (2006 г.) как окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин европеоидной расы. Контрольную группу составили 47 пациентов без абдоминального ожирения. Группы были сопоставимы по возрастному и половому составу.

Критериями исключения являлись:

- онкологические заболевания;
- анемия;
- острые инфекционные заболевания;
- острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- тяжелые нарушения функции почек (хроническая болезнь почек 4–5-й стадий).

Всем пациентам проводилось углубленное общеклиническое обследование, включавшее: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, оценку индекса SCORE, расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, эхокардиографию.

При оценке антропометрических данных определяли рост, массу тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывали соотношение ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ).

Для проведения биохимических исследований венозная кровь забиралась утром натощак. Исследования выполнялись на анализаторе Olympus-2 AU с использованием реактивов Beckman Coulter (США). Оценивались сывороточные уровни глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), высокой плотности (ЛПВП), 25-гидроксивитамина D, инсулина, тиреотропного гормона (ТТГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего и свободного тестостерона (у мужчин), гомоцистеина (референсные значения: для мужчин – 0–16,2 мкмоль/л, для женщин – 0–15,0 мкмоль/л). Данный спектр лабораторных исследований позволил оценить влияние на уровень гомоцистеина состояния функции печени и почек, липидного и углеводного обмена. Кроме того, требовалось исключить или подтвердить наличие взаимосвязи гипергомоцистеинемии с воспалением (С-реактивный белок), обменом витамина D (25-гидроксивитамин D) и андрогенным балансом у мужчин (общий и свободный тестостерон, ГСПГ), поскольку известно, что наличие абдоминального ожирения может оказывать влияние на все эти лабораторные параметры.

На основе данных о половой принадлежности, возрасте, уровне систолического артериального давления, курении и уровне общего холестерина в сыворотке крови рассчитывался риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет по шкале SCORE.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Accuvix V10 (MEDISON) в положении пациента лежа на спине и на левом боку в стандартных эхокардиографических позициях с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик. По результатам измерения толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП) и конечно-диастолического размера левого желудочка (КДРЛЖ) по формуле R. Devereux рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) вычисляли путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела. Систолическая функция левого желудочка оценивалась по фракции выброса (ФВ), диастолическая функция – по соотношению скоростей раннего и позднего наполнения в диастолу (Е/А).

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS v.19. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Для проведения межгрупповых сравнений использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок и критерий χ^2 -квадрат. Для выявления статистически значимых корреляций между количественными признаками вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Из представленных данных следует, что группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню гемоглобина, функции почек и щитовидной

Таблица 1
Характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет	45,6±1,3	42,7±1,9
Мужчины/женщины, %	55,5/44,5	51,1/48,9
ОТ/ОБ	0,93±0,01**	0,82±0,01**
Индекс массы тела, кг/м ²	30,2±0,4**	23,8±0,3**
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	145,3±2,4**	132,3±3,7**
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	88,4±1,8**	79,0±2,2**
Гемоглобин, г/л	147,9±1,5	144,3±2,3
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	85,3±1,5	87,7±1,8
Мочевая кислота, мкмоль/л	361,3±9,4*	323,4±15,2*
С-реактивный белок, мг/л	2,50±0,25*	1,59±0,25*
Глюкоза, ммоль/л	5,40±0,09	5,17±0,22
Индекс НОМА-IR	2,04±0,14*	0,86±0,07*
Холестерин общий, ммоль/л	6,09±0,14	5,65±0,33
ЛПНП, ммоль/л	4,30±0,10**	3,57±0,14**
ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,04	1,45±0,06
ЛПОНП, ммоль/л	0,54±0,04*	0,32±0,03*
ТГ, ммоль/л	1,95±0,11**	1,09±0,09**
Коэффициент атерогенности	3,85±0,12**	2,83±0,14**
25-гидроксивитамин D, нг/мл	25,7±1,1*	32,4±1,7*
ТТГ, мМЕ/л	1,76±0,09	1,75±0,17
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,1±0,5*	11,4±0,6*
ИММЛЖ, г/м ²	94,1±2,4**	77,0±3,8**
ФВ, %	65,0±0,5	64,7±0,9
Е/А	1,26±0,03	1,40±0,06

Примечания:

* p<0,05;

** p<0,001.

железы, систолической и диастолической функции левого желудочка. Значимые различия наблюдались по соотношению ОТ/ОБ, ИМТ, систолическому и диастолическому артериальному давлению, уровням мочевой кислоты, С-реактивного белка, 25-гидроксивитамина D, ряду показателей липидного обмена, а также ИММЛЖ, что закономерно с учетом наличия абдоминального ожирения у пациентов основной группы и его отсутствия у пациентов контрольной группы. Средний уровень гомоцистеина был выше у пациентов с абдоминальным ожирением (p=0,023). Частота гипергомоцистеинемии составила: 26,7% в основной группе и 14,9% в контрольной группе. В обеих группах гипергомоцистеинемия чаще выявлялась у мужчин. Среди пациентов с абдоминальным ожирением повышенный уровень гомоцистеина наблюдался у 37,5% мужчин и 13,3% женщин (p=0,007).

Была также проведена оценка распространенности отдельных компонентов метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением при нормальном и повышенном уровне гомоцистеина

Таблица 2

Частота выявления отдельных компонентов метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением в зависимости от наличия у них гипергомоцистеинемии

Показатель	При повышенном уровне гомоцистеина	При нормальном уровне гомоцистеина	P
Повышение уровня триглицеридов	63,0%	50,0%	>0,05
Снижение уровня ЛПВП	22,2%	29,2%	>0,05
Нарушения углеводного обмена	37,0%	27,8%	>0,05
Артериальная гипертензия	66,7%	51,4%	>0,05

(табл. 2). В обследуемой группе статистически значимого влияния гипергомоцистеинемии на частоту выявления повышенного уровня триглицеридов, сниженного уровня ЛПВП, нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натощак или сахарный диабет 2-го типа) и артериальной гипертензии обнаружено не было.

В связи с выявленными половыми различиями в распространенности гипергомоцистеинемии было дополнительно проведено сопоставление средних значений других клинико-лабораторных показателей, отражающих метаболические нарушения, у мужчин и женщин с абдоминальным ожирением (табл. 3).

Таким образом, у мужчин с абдоминальным ожирением, по сравнению с женщинами, отмечались более высокие значения ОТ/ОБ, коэффициента атерогенности, сывороточных уровней мочевой кислоты, триглицеридов и гомоцистеина, а также более низкий сывороточный

Таблица 3

Половые различия клинико-лабораторных показателей в основной группе

Показатель	Мужчины	Женщины
ОТ/ОБ	0,97±0,01**	0,86±0,01**
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8±0,5	29,4±0,6
Частота артериальной гипертензии, %	58,9	46,7
СКФ (СКД-EPI), мл/мин	84,8±2,1	87,1±2,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	404,0±12,4**	306,9±9,6**
C-реактивный белок, мг/л	2,32±0,31	2,73±0,42
Глюкоза, ммоль/л	5,39±0,13	5,41±0,10
Индекс НОМА-IR	2,23±0,21	1,80±0,15
Холестерин общий, ммоль/л	6,09±0,19	6,08±0,20
ЛПНП, ммоль/л	4,41±0,14	4,16±0,16
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,04**	1,48±0,06**
ЛПОНП, ммоль/л	0,57±0,05	0,50±0,08
ТГ, ммоль/л	2,21±0,15*	1,63±0,15*
Коэффициент атерогенности	4,29±0,15**	3,28±0,18**
25-гидроксивитамин D, нг/мл	26,4±1,5	24,8±1,5
ТТГ, мМЕ/л	1,63±0,09	1,94±0,16
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,7±0,7**	11,1±0,5**

Примечания:

* p<0,05;

** p<0,001.



Таблица 4

Клинико-лабораторные показатели, имеющие корреляционные связи с сывороточным уровнем гомоцистеина у мужчин и женщин с абдоминальным ожирением

Показатель	Мужчины		Женщины	
	r	p	r	p
Индекс массы тела	NS	>0,05	0,313	0,039
Индекс SCORE	NS	>0,05	0,501	0,002
ИММЛЖ	NS	>0,05	0,426	0,017
Е/А	-0,313	0,032	NS	>0,05
Мочевая кислота	NS	>0,05	0,299	0,048
ГСПГ	0,349	0,013	NS	>0,05

Примечание: NS – статистически незначимо.

уровень ЛПВП. Статистически значимых различий по частоте артериальной гипертензии, а также по уровню систолического и диастолического артериального давления выявлено не было.

С учетом наличия выраженных половых различий, касающихся как гипергомоцистеинемии, так и других метаболических нарушений, при проведении корреляционного анализа подгруппы мужчин и женщин с абдоминальным ожирением рассматривались отдельно. Полученные результаты представлены в табл. 4.

В соответствии с полученными результатами в подгруппах женщин и мужчин с абдоминальным ожирением уровень гомоцистеина был взаимосвязан с различными клинико-лабораторными показателями. В обеих подгруппах не было обнаружено статистически значимых корреляций уровня гомоцистеина с возрастом, отношением ОТ/ОБ, уровнями систолического и диастолического артериального давления, показателями функции почек и печени, липидного и углеводного обмена, гормонального фона, сывороточными концентрациями С-реактивного белка и 25-гидроксивитамина D, а также с ФВ.

Согласно данным многочисленных исследований, повышение уровня гомоцистеина ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смерти пациентов [4, 6, 7]. Вместе с тем взаимодействие гипергомоцистеинемии с другими кардиоваскулярными факторами риска (артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обмена) не вполне очевидно. По данным G. Hajer et al., у пациентов с метаболическим синдромом повышение уровня гомоцистеина не имеет неблагоприятного прогностического значения в отличие от пациентов без метаболического синдрома [20]. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что гипергомоцистеинемия остается значимым кардиоваскулярным фактором риска даже при исключении влияния традиционных факторов риска [18, 21].

В нашем исследовании было показано, что сывороточный уровень гомоцистеина выше у пациентов с абдоминальным ожирением ($p=0,023$), что согласуется с данными литературы [12, 14]. У мужчин гипергомоцистеинемия выявлялась почти в 3 раза чаще, чем у женщин. По данным J. Dierkes et al., основными факторами, объясняющими половые различия в сывороточной концентрации гомоцистеина, являются безжировая масса тела и уровень эстрадиола [22].

Следует отметить, что среди обследованных мужчин с абдоминальным ожирением другие метаболические расстройства были также более выражены. Мужчины имели не только более высокий уровень гомоцистеина, но также и более высокие концентрации ТГ и мочевой кислоты, более высокие значения коэффициента атерогенности и более низкие концентрации ЛПВП по сравнению с женщинами. Вклад половых особенностей метаболизма гомоцистеина в возникновение данных половых различий остается неизвестным. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать наличие многочисленных неблагоприятных механизмов влияния гомоцистеина на липидный обмен. В частности, воздействие гомоцистеина на уровень ЛПВП опосредуется его негативным влиянием на синтез аполипопротеинов в печени и активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы [23].

На основе анализа больших групп пациентов было показано, что повышение уровня гомоцистеина ассоциировано с развитием инсулинорезистентности, усугублением дислипидемии и повышением риска артериальной гипертензии [18]. В рамках настоящего исследования нам не удалось продемонстрировать изменений компонентного состава метаболического синдрома в случае наличия гипергомоцистеинемии. Однако, по данным B. Sreckovic et al., уровень гомоцистеина коррелирует с величиной индекса siMS, представляющего собой количественный показатель для комплексной оценки степени тяжести метаболического синдрома [24].

По данным проведенного нами исследования, на фоне абдоминального ожирения возраст пациентов, уровень систолического и диастолического артериального давления и функциональное состояние почек не оказывали заметного влияния на уровень гомоцистеина, хотя эти факторы традиционно считаются важными детерминантами данного показателя [4, 11].

У обследованных мужчин с абдоминальным ожирением сывороточный уровень гомоцистеина не коррелировал с какими-либо показателями, отражающими выраженность метаболических нарушений, а также с индексом массы тела и отношением ОТ/ОБ. Нельзя исключить связь данного феномена с генетическими факторами, вклад которых может быть значительным. По данным Н.В. Худяковой и соавт., у мужчин с метаболическим синдромом и повышенным уровнем гомоцистеина в 90% случаев присутствуют генетические дефекты ферментативных систем, регулирующих обмен данной аминокислоты [25]. Выявленная нами взаимосвязь между уровнями гомоцистеина и ГСПГ может косвенно свидетельствовать о значении половых гормонов в регуляции метаболизма гомоцистеина, на что указывают и данные других авторов [22, 26]. В работе L. Ruhui et al. была продемонстрирована связь гипергомоцистеинемии с диастолической дисфункцией у пациентов с артериальной гипертензией [27]. По данным нашего исследования, среди пациентов с абдоминальным ожирением аналогичная корреляция была характерна только для мужчин.

В подгруппе женщин с абдоминальным ожирением была обнаружена корреляционная связь средней силы между сывороточным уровнем гомоцистеина и величиной индекса SCORE, хотя взаимосвязи с используемыми при расчете данного индекса показателями, такими как возраст,

уровень общего холестерина и артериального давления, выявлено не было. В то же время продемонстрированная в данной подгруппе положительная корреляция между уровнем гомоцистеина и ИММЛЖ может косвенно отражать взаимосвязь гипергомоцистеинемии с артериальной гипертензией, которая опосредуется развитием эндотелиальной дисфункции. Однако в нашем исследовании не было выявлено непосредственной взаимосвязи сывороточной концентрации гомоцистеина с уровнем артериального давления, а также влияния гипергомоцистеинемии на частоту артериальной гипертензии. По данным крупного популяционного исследования, для женщин (по сравнению с мужчинами) характерна более тесная взаимосвязь между сывороточной концентрацией гомоцистеина и уровнем артериального давления [28]. Данные научной литературы о взаимоотношениях между метаболизмом гомоцистеина и обменом мочевой кислоты противоречивы. С одной стороны, было показано, что у пациентов с подагрой уровень гомоцистеина не коррелирует с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови [29]. С другой стороны, есть данные о том, что при остром инфаркте миокарда сывороточные концентрации данных веществ имеют прямую зависимость между собой [30]. В нашем исследовании на группе пациентов с абдоминальным ожирением было показано, что наличие слабой корреляционной связи между уровнями гомоцистеина и мочевой кислоты характерно только для женщин.

Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшой объем выборки, а также невозможность проанализировать вклад генетических и некоторых других факторов (в частности, особенностей питания и дефицита витаминов группы В) в развитие гипергомоцистеинемии.

Проведенное исследование позволило продемонстрировать ряд факторов, ассоциированных с повышением сывороточного уровня гомоцистеина у мужчин и женщин с абдоминальным ожирением, которые следует учитывать в клинической практике, а также при дальнейшем изучении различных метаболических фенотипов при абдоминальном ожирении.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что абдоминальное ожирение ассоциировано с увеличением сывороточного уровня гомоцистеина. Согласно полученным данным, распространенность гипергомоцистеинемии у мужчин значительно выше, чем у женщин. Кроме того, при изучении факторов, ассоциированных с повышением уровня гомоцистеина, наблюдаются значительные половые различия. Дальнейшее изучение данного вопроса может способствовать дифференцированию подходов к ведению пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическими нарушениями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Scherer P.E., Hill J.A. (2016) Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium. *Circ. Res.*, vol. 118, pp. 1703–1705.
2. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D. (2013) Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of «normal weight central obesity». *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, pp. 553–560.
3. (2006) *The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome*. Brussels: IDF Communications, 24 p.
4. Kumar A., Palfrey H.A., Pathak R. (2017) The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr. Metab.*, vol. 14. ID78.
5. Oudi M.E., Aouni Z., Mazigh C. (2010) Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome. *Exp. Clin. Cardiol.*, vol. 15, pp. 25–28.
6. Hudjakova N., Pchelin I., Shishkin A. (2015) Vzaimosvjaz' gipergomocisteinonii s gematologičeskimi narusenijami i serdečno-sosudistymi osložnženijami pri diabetičeskoj nefropatii [Interconnection of hyperhomocysteinemia with hematological disorders and cardiovascular complications in diabetic nephropathy]. *Nauchnyj aspekt*, no 3, pp. 271–281.
7. Kim J., Kim H., Roh H., Kwon Y. (2018) Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch. Pharm. Res.*, vol. 41, pp. 372–383.
8. O'Callaghan P., Meleady R., Fitzgerald T. (2002) Smoking and plasma homocysteine. *Eur. Heart J.*, vol. 23, pp. 1580–1586.
9. Yang B., Fan S., Zhi X. (2015) Prevalence of Hyperhomocysteinemia in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, vol. 7, pp. 74–90.
10. Cohen E., Margalit I., Shochat T. (2019) Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 29, pp. 9–14.
11. Kim J.U., Kim H.J., Choi B.Y. (2008) Normal Value of Homocysteine and the Prevalence of Hyperhomocysteinemia in a Rural Population. *EpiH.*, vol. 30, pp. 100–109.
12. Lai S.H., Tsai Y.W., Chen Y.C., Chang S.S. (2018) Obesity, hyperhomocysteinemia and risk of chronic kidney disease: a population-based study. *Fam. Pract.*, vol. 35, pp. 259–265.
13. Chiang E.P., Wang Y.C., Chen W.W., Tang F.Y. (2009) Effects of insulin and glucose on cellular metabolic fluxes in homocysteine transsulfuration, remethylation, S-adenosylmethionine synthesis, and global deoxyribonucleic acid methylation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, pp. 1017–1025.
14. Vayá A., Rivera L., Hernández-Mijares A. (2012) Homocysteine levels in morbidly obese patients: its association with waist circumference and insulin resistance. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, vol. 52, pp. 49–56.
15. Golbahar J., Aminzadeh M.A., Kassab S.E., Omrani G.R. (2007) Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 76, pp. 1–5.
16. Li Y., Jiang C., Xu G. (2008) Homocysteine upregulates resistin production from adipocytes in vivo and in vitro. *Diabetes*, vol. 57, pp. 817–827.
17. Li Y., Zhang H., Jiang C. (2013) Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance by Inducing Endoplasmic Reticulum Stress in Adipose Tissue. *J. Biol. Chem.*, vol. 28, pp. 9583–9592.
18. Veeranna V., Zalawadiya S.K., Niraj A. (2011) Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, pp. 1025–1033.
19. Marti-Carvajal A.J., Sola I., Lathyrus D. (2015) Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.*, issue 1. CD006612.
20. Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K. (2007) Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart*, vol. 93, pp. 216–220.
21. Zylberstein D.E., Bengtsson C., Bjorkelund C. (2004) Serum Homocysteine in Relation to Mortality and Morbidity from Coronary Heart Disease. *Circulation*, vol. 109, pp. 601–606.



22. Dierkes J., Jeckel A., Ambrosch A. (2001) Factors explaining the difference of total homocysteine between men and women in the European Investigation Into Cancer and Nutrition Potsdam study. *Metabolism*, vol. 50, pp. 640–645.
23. Obeid R., Herrmann W. (2009) Homocysteine and lipids: S-adenosyl methionine as a key intermediate. *FEBS Letters*, vol. 583, pp. 1215–1225.
24. Sreckovic B., Soldatovic I., Colak E. (2018) Homocysteine is the confounding factor of metabolic syndrome—confirmed by siMS score. *Drug Metab. Pers. Ther.*, vol. 33, pp. 99–103.
25. Hudiakova N., Pchelin I., Shishkin A. (2017) Hyperhomocysteinemia in men with metabolic syndrome and early stages of chronic kidney disease. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*, vol. 23 (2), pp. 141–149.
26. Prudova A., Albin M., Bauman Z. (2007) Testosterone regulation of homocysteine metabolism modulates redox status in human prostate cancer cells. *Antioxid. Redox. Signal*, vol. 9, pp. 1875–1881.
27. Ruhui L., Jinfa J., Jiahong X., Wenlin M. (2015) Influence of hyperhomocysteinemia on left ventricular diastolic function in Chinese patients with hypertension. *Herz*, vol. 40, pp. 679–684.
28. Lim U., Cassano P.A. (2002) Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Am. J. Epidemiol.*, vol. 156, pp. 1105–1113.
29. Chou C.-L., Chen C.-J., Chang H.-W. (2009) Hyperhomocysteinemia is not correlated with uric acid level in gout. *Formosan J. Rheumatol.*, vol. 23, pp. 7–13.
30. Markovic Boras M., Causevic A., Brizic I. (2018) A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction. *Med. Glas. (Zenica)*, vol. 15, pp. 101–108.

Поступила/Received: 04.06.2019
 Контакты/Contacts: cftspbu@mail.ru