

УДК 616.379-008.64

Муха Н.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Филев А.П., Суворова Т.В.

## НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ КЕТОАЦИДОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Цель исследования.** Изучение содержания неэстерифицированных жирных кислот, глицерола в плазме и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоацидозом в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

**Методы.** Автором изучены некоторые количественные показатели энергетического обмена и содержание неэстерифицированных жирных кислот, глицерола в плазме крови у 198 больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия острого осложнения – диабетического кетоацидоза и диастолической дисфункции левого желудочка. Все больные были разделены на три группы: первую группу составили 68 пациентов с сахарным диабетом 1 типа без кетоацидоза; вторую - 87 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом; третью - 43 пациента с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом, и имеющих критерии нарушения расслабления левого желудочка. Для оценки диастолической функции левого желудочка всем больным было выполнено эхокардиографическое исследование.

**Результаты.** У всех больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом выявлены существенные изменения в адениловой системе, характеризующиеся значительным снижением содержания аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата в эритроцитах, при одновременном увеличении концентрации аденозинмонофосфата, а также имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот. Отмечено увеличение концентрации в крови исследуемых пациентов концентрации неэстерифицированных жирных кислот при одновременном снижении уровня глицерола. Максимально выраженные вышеперечисленные изменения зарегистрированы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с наличием нарушения расслабления левого желудочка.

**Выводы.** Диабетический кетоацидоз приводит к энергетическому дефициту в миокарде. Маркером степени повреждения энергетического обмена клеток можно считать уровни адениловых нуклеотидов, неэстерифицированных жирных кислот и глицерола.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, кетоацидоз, адениловые нуклеотиды, диастолическая дисфункция левого желудочка.

*Mukha N.V., Govorin A.V., Zajtsev D.N., Filev A.P., Suvorova T.V.*

## DISRUPTION OF ENERGY METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY KETOCYADOSIS, DEPENDING ON THE PRESENCE OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION.

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia.*

**Aim.** To assess the content of non-esterified fatty acids, glycerol in plasma and adenylic nucleotides in red blood cells in patients with type 1 diabetes complicated by diabetic ketoacidosis depending on the presence of left ventricular diastolic dysfunction.

**Methods.** The author has studied some quantitative indicators of energy metabolism and the content of non-esterified fatty acids, glycerol in the blood plasma of 198 patients with type 1 diabetes mellitus, depending on the presence of an acute complication - diabetic ketoacidosis and diastolic dysfunction of the left ventricle. All patients were divided into three groups: the first group consisted of 68 patients with type 1 diabetes without ketoacidosis; the second group consisted of 87 patients with type 1 diabetes complicated by ketoacidosis; third 43 patients with diabetes type 1 diabetes complicated by ketoacidosis and have the criteria of violation of the relaxation of the left ventricle. To assess the diastolic function of the left ventricle, all patients underwent echocardiography.

**Results.** All patients with type 1 diabetes mellitus complicated by ketoacidosis showed significant changes in the adenyl system, characterized by a significant decrease in the content of adenosine triphosphate, adenosine diphosphate in red blood cells, while increasing the concentration of adenosine monophosphate, and

*there is a syndrome of violation of the utilization of fatty acids. There was an increase in the concentration of non-esterified fatty acids in the blood of the patients under study, while reducing the level of glycerol. The most pronounced above-mentioned changes were registered in patients with type 1 diabetes mellitus with the presence of left ventricular relaxation disorders.*

**Conclusions.** *Diabetic ketoacidosis leads to energy deficiency in the myocardium. The levels of adenyl nucleotides, non-esterified fatty acids and glycerol can be considered as a marker of the degree of damage to the energy metabolism of cells.*

**Key words:** *type 1 diabetes mellitus, ketoacidosis, adenyl nucleotides, left ventricular diastolic dysfunction.*

Важным звеном поражения сердца при различных заболеваниях являются нарушения энергетического и субстратного метаболизма миокарда [1, 2]. При развитии диабетического кетоацидоза (ДКА) у больных сахарным диабетом 1 типа (СД-1) развиваются выраженные метаболические нарушения во всех органах и тканях, в том числе и в миокарде [3, 4]. Дисбаланс в субстратном метаболизме миокарда, в свою очередь, приводит к сдвигу в системе макроэргических фосфатов с развитием дефицита аденозинтрифосфата (АТФ) и повышением уровней аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ) [1, 2, 5, 6]. Данные процессы широко изучены при ишемической болезни сердца, алкогольном поражении миокарда, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности [1, 2, 7]. Однако работ, посвященных исследованию взаимосвязи функциональных изменений левого желудочка с особенностями энергетического метаболизма у больных СД-1, осложненным ДКА недостаточно.

**Цель исследования.** Изучение содержания неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), глицерола в плазме, а также адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ).

**Материалы и методы.** Изучено содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у 198 больных СД-1. Все больные были разделены на три группы. Первую группу составили 68 пациентов с СД-1, без ДКА; вторую – 87 пациентов СД-1, осложненным ДКА; третью – 43 пациента СД-1, осложненным ДКА, и имеющие ДД ЛЖ. Больные 2 и 3-й групп поступали в стационар в состоянии декомпенсации заболевания. Группу контроля составили 32 здоровых лица, сопоставимых по возрасту и полу. Пациенты находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Диагноз «сахарный диабет - 1 типа» выставлялся на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных СД [8]. Средний возраст больных составил  $29,2 \pm 8,9$  лет.

Концентрации АТФ в эритроцитах определяли по методу П.М. Явербаума и соавт. (1984) [9]. Концентрации АДФ и АМФ в эритроцитах определяли по методике Н.У. Bergmeier (1965) [10]. Исследование проводилось до начала терапии кетоацидоза.

Для определения общего уровня НЭЖК использовали колориметрический метод определения медных солей.

Всем больным было выполнено эхокардиографическое исследование на аппарате Aspen («Acuson», США) датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхографических позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветного доплеровского картирования. С целью оценки диастолической функции проводились измерения таких скоростных и временных показателей, как максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (А), время изоволюметрического расслабления (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT), соотношения Е/А. ДД ЛЖ устанавливали при увеличении  $DT > 220$  мс., увеличении  $IVRT > 160$  мс., уменьшении соотношения Е/А [11].

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. В анализе использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me (25;75 P)).

**Результаты и обсуждение.** По данным эхокардиографического исследования, у 33 больных группы пациентов с СД-1, осложненным ДКА, выявлена ДД ЛЖ. У пациентов СД-1, без ДКА – ДД ЛЖ не выявлена. У больных группы умеренного и тяжелого ДКА частота встречаемости ДД ЛЖ составила 69% (29 пациентов) и была выше по сравнению с группой ДКА легкой степени. Данный показатель в этой группе составил 15,9% (14 чел.).

При изучении основных показателей энергетического метаболизма миокарда у всех больных СД-1 выявлены изменения, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Показатели энергетического обмена в эритроцитах периферической крови у больных сахарным диабетом 1 типа (Ме (25-й; 75-й))

Параметр	Контроль (n=32)	Сахарный диабет 1 типа		
		без ДКА (n=68)	ДКА (n=87)	ДКА + ДД ЛЖ (n=43)
АДФ, ммоль/л	1,87 (1,71; 2,23)	1,63 (1,44; 1,67) p<0,001	0,73 (0,65; 0,86) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,63 (0,52;0,74) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
АМФ, ммоль/л,	0,94 (0,76; 0,97)	0,88 (0,79; 1,02)	1,62 (1,45; 1,93) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,74 (1,69;1,94) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
АТФ, ммоль/л	1,96 (1,88; 2,01)	1,52 (1,37; 1,78) p<0,001	0,73 (0,56; 0,89) p<0,001 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,36 (0,26; 0,51) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
АДФ*АМФ/АТФ	0,87 (0,73; 1,06)	0,86 (0,70; 0,89)	1,91 (1,14; 2,26) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,51 (1,55;3,76) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
АТФ/АДФ	0,98 (0,84; 1,12)	0,97 (0,91; 1,09)	0,89 (0,77; 0,95) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,69 (0,49;0,75) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Коэффициент «энергетический заряд»	0,66 (0,61; 0,75)	0,66 (0,64; 0,73)	0,27 (0,24; 0,31) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,15 (0,11; 0,22) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,032

*Примечание:* n – число обследованных; p – уровень значимости различий по сравнению контролем; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий по сравнению с группой СД-1 без ДКА; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий по сравнению с группой СД-1+ДКА.

Установлено, что содержание АТФ в эритроцитах крови больных с ДД ЛЖ было снижено на 50,7%, 76,3% и 81,6%, соответственно, в группах пациентов с СД-1 с ДКА, СД-1 без ДКА и здоровыми лицами (p<0,001). У этой же когорты пациентов отмечена однонаправленность изменений уровня АДФ. Так, при нарушении расслабления левого желудочка концентрация АДФ эритроцитов была ниже аналогичного параметра группы пациентов с СД-1, осложненным ДКА, больных СД-1 без ДКА и здоровых лиц на 13,6%, 61,3% и 13,6%, соответственно (p<0,001).

Напротив, уровень АМФ был значительно повышен во всех исследуемых группах по сравнению с контролем (p<0,001). Максимальные значения отмечены у пациентов с СД-1,

осложненным ДКА имеющих ДД ЛЖ, где результаты были увеличены на 97,7%, 7,4% и 85,1%, соответственно, в 1-й, 2-й группах и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ).

Максимально объективно отражают изменения в содержании макроэргических фосфатов у обследованных больных коэффициенты АТФ/АДФ и АДФхАМФ/АТФ. Коэффициенты АТФ/АМФ в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА был ниже данного показателя здоровых лиц и пациентов с СД-1 без ДК на 9,2% и 8,2% соответственно ( $p < 0,001$ ), а в группе больных с СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ на 29,6% и 28,9% соответственно ( $p < 0,001$ ). Интересно, что более значимое снижение коэффициента АТФ/АДФ происходило у больных 3 группы. Разница данного параметра между 2 и 3 группой составила 25,8% ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание, что существенных различий данного параметра между группами контроля и СД-1 без ДКА не выявлено.

«Фосфатный потенциал», характеризующий соотношение АДФхАМФ/АТФ, у больных СД-1, осложненным ДКА, без нарушения расслабления левого желудочка возрастал в 2,1 и в 2,2 раза по сравнению с 1-й группой и здоровыми лицами, соответственно ( $p < 0,001$ ), и в 2,8 и 2,9 раз - в группе больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ ( $p < 0,001$ ). И в данном случае не выявлено существенных различий анализируемого показателя между группами контроля и СД-1 без ДКА. Статистически значимая разница данного параметра зарегистрирована между 2 и 3 группами и составила 31,4% ( $p < 0,001$ ).

Следующим этапом исследования явилось изучение показателя энергетического заряда эритроцитов (ЭЗЭ). Данный коэффициент рассчитывается по формуле:  $ЭЗЭ = АТФ / (АДФ + АМФ)$  [8]. В группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА, выявлено, что данный параметр снижался на 59,1% и 77,3% соответственно в группах ДКА и ДКА с наличием ДД ЛЖ по сравнению с больными с СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Разницы рассчитываемого коэффициента между группами контроля и СД-1 без ДКА не было. Обращает на себя внимание максимальное уменьшение значения ЭЗЭ у больных с СД-1, осложненным ДКА, и имеющих ДД ЛЖ. Так, разница данного коэффициента между 2-3 группами составила 55,5% ( $p < 0,001$ ).

Следующим этапом нашего исследования было изучение содержания НЭЖК, глицерола в плазме больных СД-1 (таблица 2).

Таблица 2

Показатели НЭЖК и глицерола в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа (Ме (25-й; 75-й))

Параметр	Контроль (здоровые) (n=32)	Сахарный диабет 1 типа		
		без ДКА (n=68)	ДКА (n=87)	ДКА + ДД ЛЖ (n=43)
Глицерол, мкмоль/л	373,58 (313,85; 400,73)	267,16 (262,81; 271,5) $p < 0,001$	231,32 (203,08; 267,16) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	178,10 (150,95; 197,65) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
НЭЖК, мкмоль/л	456,27 (409,35; 488,78)	531,26 (483,6; 638,73) $p < 0,001$	747,96 (701,56; 855,73) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	880,95 (703,58; 960,48) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
НЭЖК/ глицерол, УЕ	1,21 (1,09; 1,37)	1,99 (1,78; 2,51) $p < 0,001$	3,31 (2,77; 4,17) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	4,47 (4,2; 5,39) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: n – число обследованных; p – уровень значимости различий по сравнению контролем;  $p_1$  – уровень значимости различий по сравнению с группой СД-1 без ДКА;  $p_2$  – уровень значимости различий по сравнению с группой СД-1+ДКА.

Установлено, что увеличение концентрации НЭЖК отмечалось у всех пациентов с СД-1 и составило 116,4%, 163,9% и 193,1%, соответственно, в первой, второй и 3-й группах от соответствующего параметра контрольной группы ( $p < 0,001$ ). При сравнении исследуемого показателя между пациентами с СД-1, осложненным ДКА с больными СД-1 без ДКА также выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Так, у пациентов с СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ, показатель НЭЖК был на 40,7% выше, чем аналогичный показатель у больных с СД-1 без ДКА. Максимальные изменения зарегистрированы в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ: концентрация НЭЖК в 1,7 раз превышала таковой параметр 1-й группы и 1,2 раза – пациентов с СД-1, осложненным ДКА ( $p < 0,001$ ).

У больных с СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ, отмечен наиболее низкий показатель концентрации глицерола. Так, в исследуемой когорте больных концентрация глицерола была в 2,1, 1,5 и 1,2 раза ниже чем у здоровых лиц, пациентов 1-й и 2-й групп ( $p < 0,001$ ).

При оценке коэффициента НЭЖК/глицерол, который характеризует темпы утилизации жирных кислот, выявлено его повышение в сыворотке крови всех больных с СД-1. Но вновь максимальные цифры зарегистрированы у пациентов СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ. У данной категории больных коэффициент СЖК/глицерол превышал в 3,7, 3,1 и 1,4 раза таковое значение лиц контрольной группы, 1-й и 2-й групп, соответственно ( $p < 0,001$ ).

С учетом полученных результатов нами был сделан вывод, что у больных СД-1, осложненным ДКА имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот. В основе последнего лежит накопление в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола. Кроме того, у данной когорты пациентов происходит снижение содержания в эритроцитах АТФ и повышение АМФ.

#### **Выводы:**

1. У больных с СД-1, осложненным ДКА, выявлены значимые изменения в системе адениловых нуклеотидов, характеризующиеся снижением содержания АТФ, АДФ в эритроцитах, при одновременном увеличении концентрации АМФ.
2. У больных с СД-1, осложненным ДКА, имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот, в основе которого лежит накопление в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола.
3. Наиболее выраженные изменения энергетического метаболизма зарегистрированы у пациентов с СД-1, осложненным ДКА, с нарушением расслабления левого желудочка.
4. Концентрации макроэргов, НЭЖК и глицерола могут быть тестом степени метаболических нарушений у больных СД-1.

#### **Литература:**

1. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: «Наука», 2010. 231 с.
2. Меерсон Ф.З. Компенсаторная гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца. Руководство по кардиологии: в 4 томах. Под ред. Е.И. Чазова. М., 1982. Т.1. С. 306-329.
3. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Русский медицинский журнал. 2014. 22(13). 948-953.
4. Энерт А.В., Кравец Е.Б., Иванов С.Н. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2009. 2(4). 77-84.
5. Рубин В.И., Захарова Н.Б., Целик Н.И. и др. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования. Саратов, 1983. 17 с.
6. Султанова Л.М., Гайсина Л.Р., Шайдуллина М.Р. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей. Русский медицинский журнал. 2008. 3 (27). 43-45.
7. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М.: Медицина, 1986. 272с.

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2017. 20(3). Приложение. 1-112.
9. Явербаум П.М., Издебская Л.И. Методика определения АТФ в эритроцитах. Лабораторное дело. 1986. 1. 32-34.13
10. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis. Weinheim. Verlag. Chemie. P. 1965.
11. Nagueh S.F. [et al.] Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Journal of the American society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016. 29. 277-314.

#### References:

1. Govorin A.V. Non-coronary myocardial damage. Novosibirsk: «Nauka», 2010. 231 p. in Russian.
2. Meerson F.Z. Compensatory hyperfunction, hypertrophy and heart failure. Guide to Cardiology: in 4 volumes. E.I. Chazov, editor. M., 1982. 1. 306-329. in Russian.
3. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Russian medical journal. 2014. 22(13). 948-953. in Russian.
4. EHnert A.V., Kravets E.B., Ivanov S.N. Cardiovascular disorders in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents (literature review). Siberian Medical Journal. 2009. 2(4). 77-84. in Russian.
5. Rubin V.I., Zakharova N.B., Tselik N.I. et al. Exchange of adenyl nucleotides and methods of its research. Saratov. 1983. 17 p. in Russian.
6. Sultanova L.M., Gajsina L.R., SHajdullina M.R. Diagnosis and treatment of ketoacidosis in children with diabetes mellitus. Russian medical journal. 2008; 3 (27): 43-45. in Russian.
7. Ol'binskaya L.I., Litvitskij P.F. Coronary and myocardial insufficiency. Moscow: Medicine, 1986. 272 p. in Russian.
8. Dedov I.I., SHestakova M.V., Aleksandrov A.A. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus (8th edition). Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Diabetes mellitus. 2017. 20(3). Supplement. 1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8. in Russian.
9. YAverbaum P.M., Izdebskaya L.I. Method for determining ATP in red blood cells. Laboratory work. 1986. №1. P.32-34. in Russian.
10. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis. Weinheim. Verlag. Chemie. P. 1965. 1963.
11. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. S.F. Nagueh [et al.]. Journal of the American society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016. 29. 277–314.