

Т.О. Перцева, К.Ю. Маляр

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ

Дніпропетровська державна медична академія

Обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечнікова, Дніпропетровськ

ВСТУП

Цукровий діабет належить до найбільш розповсюджених соціально небезпечних захворювань, ускладнення якого справляють суттєвий вплив на працездатність і тривалість життя людей. Провідною причиною інвалідизації та смерті хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2) є макросудинні ускладнення. Доведено, що для пацієнтів із ЦД 2 ризик розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) подібний такому для хворих, які вже мали інфаркт в анамнезі. Летальність після першого інфаркту також більша серед хворих на ЦД 2, ніж у загальній популяції [14, 15]. Крім того, ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) і фатального ІМ, на відміну від недіабетичної популяції, більший у жінок із ЦД 2 порівняно з чоловіками. Такі факти дають підставу багатьом вченим розглядати ЦД 2 як хворобу, подібну ІХС за своїм походженням [14, 15]. Відповідно до постулатів Національної програми США з холестерину (NCEP) ЦД 2 класифікується як "еквівалент ризику" ІХС, тобто абсолютний 10-річний ризик розвитку нової коронарної події для хворих на ЦД 2 дорівнює такому для пацієнтів без ЦД, але з діагностованою ІХС [6, 10, 15]. Наразі визнано роль діабетичної дисліпідемії, яка потенціює атерогенні порушення і включає, насамперед, підвищення в крові рівня тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). За даними 12-річного проспективного дослідження серед хворих на ЦД Paris Prospective Study [14], показники дисліпідемії корелюють із ризиком смерті від ІХС. Так, гіпертригліцеридемію понад 2,3 ммоль/л асоційовано з двократним, а зниження рівня ЛПВЩ нижче від 0,9 ммоль/л – із чотирьохкратним підвищенням ризику смерті від ІХС. Також відомо, що порушення ліпідного обміну, тобто підвищення ризику ІХС, часто передре клінічним проявам ЦД.

Метою роботи був аналіз змін показників ліпідного спектра крові залежно від динаміки компенсації вуглеводного обміну у хворих із нещодавно (до 3 місяців) виявленим ЦД 2 на тлі різних схем цукрознижувальної терапії, що призначалися відповідно до ступеня початкової компенсації вуглеводного обміну та показників інсулінорезистентності (ІР).

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 100 хворих із вперше виявленим (до 3 місяців) ЦД 2, віком від 38 до 78 років (середній вік – $55,5 \pm 0,82$ року), серед них 56 (56%) чоловіків і 44 (44%) жінки. Хворих розподілили на 4 групи залежно від початкового рівня компенсації, який оцінювали за вмістом глікованого гемоглобіну – HbA1c, глікемією натще, а також враховували значення маркера ІР – індексу HOMA-IR (табл. 1). Групи були порівнянними за статтю ($p > 0,50$ за критерієм χ^2) і віком ($p > 0,20$ за ANOVA).

До дослідження не включали хворих, які мали тяжкі ускладнення ЦД (багаторічний недіагностований діабет) – препроліферативну та проліферативну ретинопатію, нефропатію від III ступеня, дистальну симетричну полінейропатію від II ступеня, різні форми синдрому діабетичної стопи (нейропатичний варіант ступеня 1 і більше за Вагнером, ішемічна та змішана форми), діабетичний кетоз, а також ЦД 1-го типу та ЦД після оперативних втручань на підшлунковій залозі. Протипоказанням до включення у дослідження були також тяжкі супутні кардіоваскулярна, онкологічна, легенева, нефрологічна, гінекологічна та гастроентерологічна патології, вагітність і зловживання алкоголем.

Після проведення сегрегації пацієнтам кожної групи призначали диференційовану терапію згідно з алгоритмом лікування ЦД (ААСЕ, 2009). Перед початком лікування всі хворі пройшли курс навчання у школі самоконтролю для хворих на

ЦД. Пацієнтам 1-ї групи було призначено монотерапію дієтою (до 1800 ккал на добу, із вмістом вуглеводів із низьким глікемічним індексом до 60%, білків – до 20%, насичених жирів – до 10%, поліненасичених жирів – 10% і збагачена клітковиною); 2-ї групи – терапію дієтою та піоглітазоном у добовій дозі 15 мг (на ніч); 3-ї групи – терапію дієтою та метформіном у добовій дозі 2000 мг (титрування дози з 500 мг на добу до 2000 мг на добу протягом тижня, приймання препарату 1000 мг в обід разом з їжею та 1000 мг на ніч); 4-ї групи – комбіновану терапію дієтою, метформіном у дозі 2000 мг за принципами призначення метформіну та пролонгованим інсуліном (НПХ або інсуліном детемір на ніч із титруванням дози з 8 МО з поступовим збільшенням на 2 МО на добу та контролем глікемії у другій половині ночі та вранці натще).

На початку терапії 1-а та 2-а групи були порівнянними ($p > 0,05$) за всіма дослідженими показниками; 3-я та 4-а групи – за показниками ІМТ, окружності талії, імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексом НОМА-ІР.

Дослідження тривало 10 місяців, контрольні візити пацієнтів із поглибленим лабораторним обстеженням виконувались на початку терапії (1-е дослідження), через 12 (2-е дослідження) та 24 тижні (3-є дослідження) терапії. Крім того, хворих оглядали раз на два тижні (а пацієнтів груп на інсулінотерапії – щоденно до моменту добору адекватної дози інсуліну). Всім пацієнтам виконано антропометричні та клінічні обстеження: вимірювання зросту, ваги, окружності талії, артеріального тиску, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ); біохімічні та гормональні дослідження – вимірювання глюкози капілярної крові ферментативними колориметричними методами (автоматичний біохімічний аналізатор А 25, Biosystems, Іспанія), гексокіназним методом із реактивами BIOCON® (Німеччина) та глюкозооксидазним – із реактивами Biosystems (Іспанія); ІРІ на мікропланшетному рідері Anthos 2010 (Австрія) твердофазним імуноферментним методом ELISA; HbA1c на напіваавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS 330 (Biosystems, Іспанія) за методикою високошвидкісної хроматографії [1, 2, 14-15]. Вміст у крові загального холестерину (ЗХ), ЛПВЩ, ТГ визначали за ферментативною методикою (спектрофотометрія) із реактивами Biosystems (Іспанія), рівні ЛПНЩ і ЛПДНЩ розраховували за формулою Фрідвальда.

Статистичну обробку отриманих результатів

проводили за допомогою пакета програм статистичного аналізу Statistica v6.1® [13]. З урахуванням закону розподілу кількісних ознак для порівняння використано параметричні та непараметричні критерії: дисперсійний аналіз ANOVA і Крускала-Уолліса, критерії Стюдента, Манна-Уїтні та Вілкоксона. Для відносних показників застосовано критерій χ^2 Пірсона. Результати наведено у вигляді середнього арифметичного зі стандартною похибкою середнього ($M \pm m$). Динаміку оцінювали за показниками абсолютної та відносної різниці середніх рівнів. Критичний рівень статистичної значущості відмінностей (p) приймався $\leq 0,05$; для корекції ефекту множинних міжгрупових порівнянь – $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Протягом 24-тижневої терапії призначеними комбінаціями препаратів відзначено позитивну динаміку показників вуглеводного обміну в усіх групах, у тому числі з високим рівнем статистичної значущості відмінностей ($p < 0,01-0,001$) у групах із політерапією; динаміка показників ліпідного спектра мала неоднорідний характер (табл. 1, 2).

Як видно з таблиць 1 і 2, у групі, що отримувала монотерапію дієтою, до 3-го дослідження відзначено вірогідне ($p < 0,05$) зменшення середнього рівня HbA1c на 0,43% (що складає 5,2% від початкового рівня); тенденцію до зниження рівня глюкози натще на 0,33 ммоль/л (3,9%). Загалом у групі знизилися концентрації ЗХ і ЛПНЩ, але вміст ЗХ зменшився у 10 хворих (50%) та у 10 (50%) збільшився; а рівень ЛПНЩ зменшився у 15 хворих (75%) і підвищився у 5 (25%). Середнє значення вмісту ЛПВЩ залишилося без суттєвої динаміки: їх рівень дещо знизився в 11 (55%) хворих і збільшився у 9 (45%). Відзначено тенденцію до росту середнього вмісту ЛПДНЩ, їх вміст знизився у 14 (70%) і підвищився у 6 (30%) пацієнтів. Рівень ТГ загалом залишився практично без змін, відзначено невірогідне його зменшення в 11 (55%) та підвищення у 9 (45%) випадках.

У групі, де хворі отримували терапію дієтою та піоглітазоном у дозі 15 мг на добу, зміни всіх показників вуглеводного гомеостазу були більш вираженими ($p < 0,01-0,001$) як у середньому по групі (табл. 1), так і на індивідуальному рівні. Зокрема, глікемія натще зменшилася у середньому на 27,2%, вміст HbA1c – на 17,8%. Показники ліпідограми змінювалися таким чином:

Таблиця 1

Динаміка основних показників вуглеводного та ліпідного обміну ($M \pm m$)

Показник	1-а група		2-а група		3-я група		4-а група	
	1-е досл.	3-є досл.	1-е досл.	3-є досл.	1-е досл.	3-є досл.	1-е досл.	3-є досл.
Глюкоза натще (ммоль/л)	8,41± 0,38	8,08± 0,45	8,76± 0,39	6,38± 0,29***	11,01± 0,43	6,17± 0,30***	15,28± 0,24	7,83± 0,36***
HbA1c (%)	8,12± 0,28	7,70± 0,25*	9,27± 0,63	7,62± 0,35***	8,68± 0,25	6,85± 0,26***	12,10± 0,50	8,05± 0,27***
ЗХ (ммоль/л)	5,67± 0,26	5,37± 0,22	5,31± 0,3	4,73± 0,28*	6,35± 0,29	4,71± 0,20***	5,29± 0,5	5,20± 0,15
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,55± 0,13	1,61± 0,17	1,40± 0,07	1,40± 0,17	1,69± 0,14	1,54± 0,17	1,18± 0,05	1,21± 0,07
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,37± 0,26	2,98± 0,21*	3,03± 0,22	2,87± 0,25	3,35± 0,31	2,96± 0,23	3,14± 0,15	3,06± 0,16
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,71± 0,08	0,81± 0,08	0,70± 0,09	0,77± 0,11	1,04± 0,16	1,07± 0,16	0,68± 0,05	0,75± 0,05
ТГ (ммоль/л)	1,77± 0,30	1,52± 0,51	1,99± 0,30	1,26± 0,39	2,64± 0,55	1,68± 0,23*	1,87± 0,19	2,02± 0,2

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з початковим рівнем (1-е дослідження) за критеріями Стьюдента та Вілкоксона.

Таблиця 2

Зміни основних показників вуглеводного та ліпідного обміну в динаміці лікування

Показник	1-а група		2-а група		3-я група		4-а група	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глюкоза натще	-0,33	-3,9 $p - 2,3,4$	-2,38	-27,2 $p - 1,3,4$	-4,84	-44,0 $p - 1,2$	-7,45	-48,8 $p - 1,2$
HbA1c	-0,43	-5,2 $p - 2,3,4$	-1,65	-17,8 $p - 1,4$	-1,83	-21,1 $p - 1$	-4,06	-33,5 $p - 1,2$
ЗХ	-0,30	-5,2 $p - 3$	-0,58	-10,9 $p - 3$	-1,64	-25,9 $p - 4$	-0,08	-1,6 $p - 3$
ЛПВЩ	0,07	4,3 $p - 2,3$	0,00	-0,2 $p - 1,3$	-0,15	-9,1 $p - 2,4$	0,04	3,1 $p - 3$
ЛПНЩ	-0,39	-11,6 $p - 4$	-0,16	-5,2	-0,40	-11,9	-0,08	-2,5 $p - 1$
ЛПДНЩ	0,09	12,9 $p - 3$	0,05	7,1	0,03 $p - 4$	3,0	0,07	10,3 $p - 3$
ТГ	-0,19	-3,4 $p - 3,4$	-0,18	-7,2 $p - 3,4$	-0,95	-36,2 $p - 1,2$	0,15	7,8 $p - 3$

Примітка: $p - 1,2,3,4 - p < 0,01-0,001$ порівняно з відповідною групою за критеріями Стьюдента та Манна-Уїтні.

середній рівень ЗХ знизився на 0,58 ммоль/л (10,9%), зменшення показника відбулося у 14 (70%) хворих, приріст – у 5 (25%), і без змін він залишився в 1 (5%) пацієнта. Середнє значення ЛПВЩ залишилося практично без змін, їх рівень дещо знизився у 12 (60%) хворих і зріс у 8 (40%). Середній вміст ЛПДНЩ дещо зріс, його зниження відзначено у 10 (50%) пацієнтів, збільшення – у 9 (45%), без змін він залишився в 1 (5%) хворого. Рівень ТГ загалом дещо зменшився, знизився у 12 (60%) випадках, збільшився у

9 (45%), залишилися без змін в 1 (5%) пацієнта. Значення ЛПНЩ зменшилося, зниження показника відбулося у 12 (60%) хворих, підвищення – у 8 (40%).

У 3-й групі, хворі якої отримували терапію дієтою та метформіном у добовій дозі 2000 мг, відзначено суттєву позитивну динаміку основних показників вуглеводного обміну ($p < 0,001$), зокрема зниження глікемії склало 44,0%, а вмісту HbA1c – 21,1%. Також визначено зміни у ліпідному спектрі крові. Зокрема, вміст ЗХ помітно

знизився в усіх 20 хворих (100%), рівень ТГ знизився у 18 осіб (90%) і підвищився у 2 (10%). Дещо знизилися рівні ЛПВЩ у 15 хворих (75%) і підвищилися у 5 (25%). Зменшення вмісту ЛПНЩ відбулося в 11 хворих (55%), збільшення – у 9 (45%). Значення ЛПДНЩ залишилися практично без змін, дещо зменшившись у 9 (45%) пацієнтів і збільшившись в 11 (55%).

Зміни показників вуглеводного обміну у 4-й групі, пацієнти якої отримували комбіновану терапію дієтою, метформіном у добовій дозі 2000 мг та інсуліном, були найбільш вираженими. Так, зменшення рівня глюкози у крові натще склало 48,8%, вмісту HbA1c – 33,5%. У середньому по групі дещо знизився показник ЗХ, його зменшення відбулося у 18 (45%) хворих, підвищення – у 20 (50%), без змін він залишився у 2 (5%) осіб. Середній рівень ЛПНЩ також трохи зменшився, зниження показника відзначено у 21 (52%) пацієнта, підвищення – у 19 (48%). Рівень ЛПВЩ загалом залишився практично на стартовому рівні, знизившись у 16 (45%) і підвищившись у 20 (50%) осіб та залишившись без змін у 4 (5%) хворих. Середні значення ЛПДНЩ і ТГ дещо зросли, вміст ЛПДНЩ знизився у 6 (35%) і підвищився у 13 (65%) пацієнтів; рівень ТГ – у 17 (43%) і 23 хворих (57%) відповідно.

За результатами аналізу отриманих результатів найбільш виражений ефект щодо зниження глікемії натще відзначено у групі хворих, які отримували терапію метформіном, і у пацієнтів, до комплексного лікування яких входив інсулін пролонгованої дії на ніч, що співпадає із загальноновизнаною оцінкою інсуліну як найпотужнішого цукрознижувального засобу. Менш виражений, але досить значущий гіпоглікемічний ефект справляв піоглітазон. Мінімальне, статистично невірогідне зниження глікемії натще спостерігали у групі, де хворі отримували лише монотерапію дієтою.

Рівень HbA1c зменшився практично в усіх групах, закономірно корелюючи зі змінами рівня глюкози у крові натще. Найбільші позитивні зміни відбулись у групах хворих, де призначалася терапія метформіном, а також у групі з пролонгованим інсуліном (НПХ/детемір); дещо менший ефект відзначено у пацієнтів, які отримували терапію дієтою разом із піоглітазоном ($p < 0,001$); мінімально, але статистично вірогідно, вміст HbA1c знизився у групі, де хворі отримували терапію лише дієтою ($p < 0,05$).

Максимально виражене та статистично значуще зниження вмісту ЗХ відзначено у групі хворих, яким призначався метформін ($p < 0,001$). У групі, де хворі отримували терапію дієтою в комбінації з піоглітазоном, теж відбулося помірне, статистично вірогідне зниження рівня ЗХ ($p < 0,05$). У групі, де пацієнти отримували комбіновану терапію дієтою, метформіном і пролонгованим інсуліном (НПХ/детемір), змін рівнів ЗХ не відбулося ($p > 0,05$), що може свідчити про нівеляцію дії метформіну на зниження ЗХ за умов одночасного використання інсуліну. Змін вмісту ЗХ у групі, де хворі отримували терапію дієтою, також не зафіксовано ($p > 0,05$).

Рівні ТГ зменшувалися найбільше у групі хворих, які отримували терапію дієтою в комбінації з метформіном ($p < 0,05$), що підтверджує фармакологічні властивості бігуанідів. У групі, де пацієнти отримували комбіновану терапію дієтою, метформіном та інсуліном (НПХ/детемір), зменшення рівня ТГ не відзначено ($p > 0,05$), що, можливо, є результатом антагоністичної дії метформіну та інсуліну на обмін ТГ. У групах, де хворі отримували монотерапію дієтою або комбіновану терапію дієтою та піоглітазоном, тенденція до зменшення показника ТГ ($p < 0,05$) була мінімальною, що може свідчити про відсутність впливу піоглітазонів на ліпідний обмін.

Концентрації ЛПНЩ і ЛПДНЩ практично не змінювались на тлі цукрознижувальної терапії, за виключенням групи хворих, які отримували монотерапію дієтою – у цій групі зменшився середній рівень ЛПНЩ ($p < 0,05$).

Значення ЛПВЩ практично не змінювались, що дозволяє зробити припущення про відсутність позитивного впливу жодної з вивчених схем цукрознижувальної терапії на вміст ЛПВЩ.

ВИСНОВКИ

1. Усі досліджені схеми цукрознижувальної терапії виявились досить ефективними відносно поліпшення компенсації цукрового діабету.
2. На вміст загального холестерину у крові суттєво позитивно впливала цукрознижувальна терапія з використанням метформіну та помірно позитивно – з використанням піоглітазону.
3. Позитивно на рівень тригліцеридів впливала терапія з призначенням метформіну, але комбінація метформіну з інсуліном нівелювала цю перевагу.
4. Жодна з вивчених схем цукрознижуваль-

ної терапії не справляла суттєвого впливу на вміст у крові ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Сахарный диабет и ИБС // Журнал АМН України. – 2000. – Т.6. – С. 508-517.
2. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. – М.: Мультипринт, 2005. – С. 13-24, 59-65.
3. Хадипаш Л.А., Перова Н.В., Мамедов М.Н. Кластеры компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т.47, №4. – С. 30-34.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – С. 47-49.
5. Васютина Е.И., Метельская В.А., Ахмеджанов Н.М. Сравнительное изучение гиполипидемического эффекта и влияния на агрегацию тромбоцитов аторвастатина и симвастатина у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа и комбинированной гиперлипидемией // Кардиология. – 2003. – №1. – С. 30-34.
6. Jane E.B., Reusch B., Draznin B. Атеросклероз при диабете и инсулинорезистентности // Ліки України. – 2009. – №5(131), С. 25-28.
7. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н., Сакало Е.А. Инсулин и инсулинотерапия больных сахарным диабетом. – Киев: Здоров'я, 2000. – 260 с.
8. Тронько Н.Д., Ефимов А.С., Ткач С.Н. Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. – Киев, 2002. – 110 с.
9. Войтченко И.В., Дорошенко И.В., Костенко И.Г. Лабораторные тесты. Клиническое использование. – Киев, 2008. – 288 с.
10. Кравчук Н.А., Караченцев Ю.И., Гончарова О.А., Казаков А.В., Горшунская М.Ю. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях. – Харьков, 2008.
11. Караченцев Ю.И., Микитюк М.Р., Полозова Л.Г., Хижняк О.О. Руководство по диагностике и лечению сахарного диабета. – Харьков: Прапор, 2007. – 224 с.
12. Стаут Р. Гормоны и атеросклероз. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
13. Реброва О.Ю. Руководство-пакет прикладных программ Statistika 6.0. – Москва, 2003. – 110 с.
14. Lakka H.M. Laaksonen D.E. The metabolic syn-

drome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged man // JAMA. – 2002. – Vol.288. – P. 2709-2716.

15. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. American diabetes association // Diabetes Care. – 1999. – Vol.22. – P. 56-59.

РЕЗЮМЕ

Динамика показателей липидного спектра крови в зависимости от схемы сахароснижающей терапии у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа

Т.О. Перцева, К.Ю. Малярь

Проведен анализ динамики показателей липидного спектра в непосредственной связи с показателями компенсации углеводного обмена у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (до 3 месяцев), получавших сахароснижающую терапию, дифференцированную на основании исходных показателей компенсации углеводного обмена (гликемии и уровня гликированного гемоглобина) с учетом маркера инсулинорезистентности – индекса HOMA-IR и выраженности абдоминального ожирения. Дана оценка изменений липидограммы в разрезе кардиоваскулярного риска для пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, компенсация, сахароснижающая терапия, липидный профиль.

SUMMARY

Dynamics of blood lipid spectrum, depending on glucose-lowering line therapy in patients with newly detected type 2 diabetes mellitus

T. Pertseva, K. Malyar

The analysis of dynamics of lipid spectrum in direct connection with the values of compensation of carbohydrate metabolism in patients newly diagnosed with type 2 diabetes, with the experience of the disease up to 3 months and receiving differentiated glucose-lowering therapy according to baseline compensation of carbohydrate metabolism (blood glucose level and glycosylated hemoglobin – HbA1C), and markers of insulin resistance – insulin resistance index HOMA-IR and the severity of abdominal obesity. Assessed the changes in lipid testimony in the context of cardiovascular risk for patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, glucose-lowering therapy, total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins, very low density lipoproteins, high density lipoproteins, insulin resistance index.

Дата надходження до редакції 27.02.2011 р.