

УДК 616.379-008.64-06:616.12-005.4+616.12-008.46:615.252

ХУТОРСЬКА Л.А.

Ужгородський обласний клінічний кардіологічний диспансер

ВПЛИВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й РИЗИК РОЗВИТКУ СМЕРТІ ВІД СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Резюме. У статті проаналізований вплив інсулінотерапії в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) на глікемічний контроль і ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), а також на 10-річний ризик смерті від серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Обстежені 66 хворих на ЦД 2-го типу віком від 39 до 72 років із тривалістю перебігу ЦД $9,1 \pm 1,2$ року. Ризик розвитку ІХС розраховували за рівнем коефіцієнта атерогенності, а також за індексом SCORE. Установлено, що лікування інсуліном пролонгованої дії в поєднанні із ПЦЗП призводило до вірогідного поліпшення показників вуглеводного обміну, позитивної динаміки ліпідного обміну, зниження мікроальбумінурії, інсулінорезистентності, а також вірогідного зниження ризику розвитку ІХС і 10-річного фатального ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інсулінотерапія, ризик розвитку ІХС і смерті.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — одна з соціально значущих проблем медицини, до якої прикута увага широкого кола ендокринологів, кардіологів, терапевтів тощо. Це зумовлено високою поширеністю й тяжкістю цієї патології у всіх країнах світу, у тому числі в Україні [2].

В основі патогенезу метаболічних порушень при ЦД 2-го типу лежить інсулінорезистентність (ІР) — зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну [1]. Численні дослідження показали тісний зв'язок абдомінального ожиріння з ІР та іншими гормональними й метаболічними порушеннями, що належать до факторів ризику розвитку ЦД 2-го типу і атеросклерозу, поєднання яких значно пришвидшує прогресування перебігу і призводить до погіршення якості життя хворих і високої смертності [3].

Понад 75 % хворих на ЦД 2-го типу помирають від серцево-судинних катастроф — інсульту, інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності, гангрени ніг [5]. За даними дослідження UKPDS, тривалий безсимптомний перебіг ЦД призводить до того, що майже 50 % пацієнтів у момент реєстрації в них діагнозу ЦД 2-го типу вже мають різні ускладнення: артеріальну гіпертензію (АГ) — 39 %, перенесений ІМ — 8 %, синдром діабетичної стопи — 25–30 %, ретинопатію, зниження зору — 55 %, нефропатію, зниження функції нирок (мікроальбумінурію — 30 %, протеїнурію — 5–10 %), нейропатію — 15 % [5].

Клінічні дослідження переконливо вказують на значущість гіперглікемії в розвитку всіх ускладнень ЦД 2-го типу [4]. Так, хронічна гіперглікемія і рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) > 7 % підвищує

ризик розвитку ІМ у 4–5 разів, а рівень глюкози в крові через 2 год після їжі понад 10 ммоль/л підвищує ризик смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) удвічі і більше незалежно від рівня глюкози в крові натще.

Тяжкість ускладнень прогресує на тлі тривалої декомпенсації ЦД, при цьому істотно знижується якість життя хворих і скорочується її тривалість; 75–80 % усіх випадків смерті від ЦД обумовлені судинними ускладненнями.

У дослідженні UKPDS [5] зменшення під впливом лікування рівня HbA_{1c} на 0,9 % призводило до зниження частоти розвитку всіх ускладнень, пов'язаних із ЦД, на 12 %, у тому числі захворювань дрібних судин (мікроангіопатій) — на 25 %, ІМ — на 16 %, ретинопатій — на 21 %, нефропатії — на 33 %. Проте лікування ЦД 2-го типу, зважаючи на складний механізм його розвитку і гетерогенність, залишається доволі складним завданням.

Мета дослідження — встановити вплив інсулінотерапії в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) на глікемічний контроль і ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), а також на 10-річний ризик смерті від ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням були 66 хворих на ЦД 2-го типу (39 жінок і 27 чоловіків) віком від 39 до 72 років (у середньому — $57,4 \pm 2,6$ року) та індексом маси

© Хуторська Л.А., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

тіла (ІМТ) $27,8 \pm 1,9$ кг/м². Тривалість перебігу ЦД становила $9,1 \pm 1,2$ року, АГ — $10,7 \pm 0,9$ року.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Визначення HbA_{1c} в крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 та реактивів BIO-RAD (США). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС) і фракцій холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ) і коефіцієнта атерогенності (КА). Для встановлення типу порушень ліпідного обміну були використані такі лабораторні дані і розрахункові показники: концентрація в крові ЗХС (ммоль/л); концентрація в крові ТГ (ммоль/л); концентрація в крові ХС ЛПНЩ (ммоль/л); концентрація в крові ХС ЛПДНЩ (ммоль/л); концентрація в крові ХС ЛПВЩ (ммоль/л). Уміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми Human (Німеччина) на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі Humanalyzer 2000. Визначення вмісту ХС ЛПНЩ проводили розрахунковим методом за формулою W. Friedewald: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПДНЩ) (ммоль/л), ХС ЛПДНЩ = ТГ • 0,458 (ммоль/л), де 0,458 — коефіцієнт, або за формулою ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,18 (ммоль/л). Інтегральний показник наявності атерогенної дисліпідемії (КА) розраховували за формулою: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ. Визначення рівня мікроальбумінурії (МАУ) проведено імуноферментним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі ВА-88 (Китай).

Ризик розвитку ІХС обчислювали за КА, а також за індексом SCORE, що містить 10-річний фатальний ризик смерті від ССЗ у популяціях із високим ризиком їх розвитку, враховуючи стать, вік, систолічний АТ, рівень ЗХС і звичку паління.

Після проведення первинного комплексу обстежень пацієнти отримували комбіновану інсулінотерапію (ПЦЗП з інсуліном пролонгованої дії): 34 хворим (група 1) був призначений генно-інженерний інсулін людини NPH (протазан НМ 12–16-годинної дії двічі на добу), 32 (група 2) — безпіковий аналог інсуліну людини 24-годинної дії інсулін гларгін (лантус) 1 раз на добу. Хворі отримували ПЦЗП (метформін і гліметірид).

Доза інсуліну NPH становила до початку дослідження $0,39 \pm 0,08$ ОД/кг/добу з подальшою корекцією до $0,48 \pm 0,04$ ОД/кг/добу (діапазон від 0,3 до 0,7 ОД/кг/добу), доза гларгіну становила на момент початку дослідження $0,34 \pm 0,07$ ОД/кг/добу з подальшою корекцією до $0,42 \pm 0,04$ ОД/кг/добу (діапазон від 0,2 до 0,6 ОД/кг/добу).

Основні лабораторні та інструментальні дослідження проводили на початку, після трьох і шести місяців лікування. Через 3 місяці від початку лікування за більшістю показників динаміка була невірогідною, тому аналіз даних здійснено на стадії

включення в дослідження і після шести місяців інсулінотерапії в поєднанні з ПЦЗП.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакетів прикладних програм Statistica for Windows v. 6.0 і Microsoft Excel v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Аналіз вірогідності кількісних даних, що зазнавали змін у динаміці, проводили за допомогою критерію Стьюдента. Результати наведені у вигляді $M \pm m$, де M — вибіркове середнє, m — стандартна похибка середньої. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень значущості) і при $p < 0,01$ (99% рівень значущості).

Результати дослідження та їх обговорення

КА на початок обстеження становив $4,6 \pm 0,4$ (при нормі $< 4,0$). Ризик розвитку ІХС за співвідношенням ЗХС/ХС ЛПВЩ становив $5,64 \pm 0,26$ (при нормі $< 5,5$), за співвідношенням ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ — $3,78 \pm 0,14$ (при нормі $< 3,5$), показник SCORE (10-річний ризик розвитку ІХС і смерті від ССЗ) — $4,2 \pm 0,3$ (при нормі < 1). Згідно з наведеними даними, у всіх пацієнтів на момент включення в дослідження був наявний високий ризик розвитку макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу.

У більшості хворих на момент включення в дослідження були наявні різні ускладнення ЦД: діабетична ретинопатія — у 86,4 % ($n = 57$); діабетична полінейропатія — у 78,7 % ($n = 52$); діабетична нефропатія на стадії МАУ — у 69,72 % ($n = 46$); ангіопатія нижніх кінцівок — у 81,8 % ($n = 54$); ожиріння й надмірна маса тіла — у 83,3 % ($n = 55$). Стан компенсації ЦД 2-го типу, одним із критеріїв якого вважали рівень HbA_{1c} $< 7,0$ %, був лише у двох (3,0 %) пацієнтів, у 8 (12,1 %) пацієнтів відзначався стан субкомпенсації вуглеводного обміну (рівень HbA_{1c} 7,1–8,0 %), у 56 (84,8 %) — декомпенсація вуглеводного обміну (рівень HbA_{1c} $> 8,0$ %). Загалом середній рівень HbA_{1c} становив $9,62 \pm 0,28$ %, рівень глюкози в крові натще (ГН) — $10,46 \pm 0,42$ ммоль/л, а через 2 год після їжі — $12,84 \pm 0,36$ ммоль/л, що свідчило про виражену декомпенсацію ЦД на стадії включення хворих у дослідження.

В усіх хворих спостерігалися виражені порушення ліпідного обміну: підвищення рівня ЗХС (до $6,31 \pm 0,27$ ммоль/л; норма $< 5,2$ ммоль/л), ТГ ($2,61 \pm 0,34$ ммоль/л; норма $< 1,7$ ммоль/л) і ХС ЛПНЩ ($3,78 \pm 0,16$ ммоль/л; норма $< 3,0$ ммоль/л), на тлі деякого зниження рівня ХС ЛПВЩ ($1,14 \pm 0,07$ ммоль/л; норма $> 1,0$ ммоль/л для чоловіків і $> 1,2$ ммоль/л для жінок), що свідчило про високий ризик розвитку ангіопатій.

Ступінь вираженості ІР оцінювали за рівнем імунореактивного інсуліну (ІРІ) натще, індексом НОМА на аналізі моделі гомеостазу (Homeostasis Model Assessment — НОМА) та індексу інсулінорезистентності CARO (глюкоза натще/ІРІ натще). Показник ІРІ натще становив на початок дослідження $10,75 \pm 0,69$ мкОд/мл (норма від 3 до 17 мкОд/мл). У 55 (83,3 %) із 66 пацієнтів за індексом НОМА була виявлена ІР, проте вона не завжди супроводжува-

лася гіперінсулінемією. Лише у 6 (9,1 %) хворих із вираженою ІР (НОМА > 10) спостерігалася гіперінсулінемія. В 11 (16,7 %) із 66 пацієнтів не було виявлено ІР. У середньому індекс НОМА становив $5,27 \pm 0,35$. Індекс ІР за CARO становив 0,94 (при нормі < 0,33).

При дослідженні функції нирок у 46 (69,7 %) пацієнтів виявлена МАУ, рівень якої в середньому становив $0,14 \pm 0,06$ г/л, що свідчило про прогресування судинних уражень і збільшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

У 39 (59,1 %) хворих рівень АТ при включенні в дослідження перевищував 140/85 мм рт.ст. і становив у середньому 146/87 мм рт.ст. Усі пацієнти з АГ отримували препарати з класу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.

За результатами дослідження встановлено, що обидва препарати інсуліну пролонгованої дії призводили до вірогідного зниження всіх показників вуглеводного обміну, однак спостерігалася більша ефективність інсуліну гларгін (табл. 1).

Лікування інсуліном пролонгованої дії в поєднанні з ПЦЗП призводило до вірогідного поліпшення показників вуглеводного обміну (зниження рівня HbA_{1c} на 21,3–23,2 %, ГН — на 33,2–35,3 % і ППГ — на 35,4–35,7 %), до позитивної динаміки ліпідного обміну.

На початку дослідження МАУ становила у загальній групі $0,14 \pm 0,03$ г/л. Під впливом інсулінотерапії рівень МАУ знизився за 6 міс. у першій групі до $0,04 \pm 0,02$ г/л і до $0,03 \pm 0,01$ г/л у другій групі ($p < 0,05$), а частота її виявлення зменшилася від 69,7 до 24,2 % ($p < 0,01$), що також свідчить про зменшення прогресування тяжкості мікросудинних діабетичних ускладнень під впливом інсулінотерапії.

Спостерігалася значне зниження ІР за індексами НОМА і CARO, а також вірогідне зниження ризику розвитку ІХС і 10-річного фатального ризику розвитку ССЗ за індексом SCORE (від 4,02 до 1,55–1,66 %; $p < 0,001$).

Порівняння безпечності застосування аналога інсуліну людини гларгіну та інсуліну ННР у комбінованій терапії з ПЦЗП у хворих на ЦД 2-го типу за числом епізодів гіпоглікемії дозволило виявити значну перевагу гларгіну перед інсуліном ННР. На тлі терапії безпечним аналогом інсуліну гларгіном у комбінації з ПЦЗП частота розвитку епізодів гіпоглікемії становила 0,01 на людину за місяць, а на тлі лікування інсуліном ННР із ПЦЗП — 0,16 на людину за місяць. Слід відзначити, що стани гіпоглікемії на тлі обох видів лікування були легкими, швидко ліквідувалися після прийому їжі і виникали зазвичай при порушенні режиму харчування.

Як засвідчили отримані нами дані, призначення інсуліну пролонгованої дії до ПЦЗП у хворих на ЦД 2-го типу за 6 місяців лікування призводить до вірогідного поліпшення стану вуглеводного і ліпідного обміну, значного зниження ІР (за індексом НОМА на 30,2–32,3 %, за індексом CARO — на 31,4–32,7 %), зменшення тяжкості діабетичних мікросудинних ускладнень (зниження МАУ від $0,14 \pm 0,03$ г/л до $0,03 \pm 0,01$ г/л і зменшення частоти її виявлення майже втричі), а також значного зниження ризику розвитку ІХС і 10-річного ризику смерті від ССЗ у популяціях із високим ризиком розвитку ССЗ, до яких належать пацієнти з ЦД 2-го типу.

Перспективи подальших досліджень: дослідження ризику загальної і серцево-судинної смертності, а також ризик фатальних і нефатальних інфарктів міокарда і гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на ЦД 2-го типу залежно від вибору перорального цукрознижувального препарату після встановлення діагнозу.

Висновки

1. На підставі проведених досліджень рекомендується більш ранній перехід до інсулінотерапії (комбінація інсуліну пролонгованої дії з ПЦЗП) для профілактики прогресування серцево-судинних ускладнень і зниження ризику розвитку ІХС і смерті від ССЗ.

Таблиця 1. Динаміка показників під впливом 6-місячного комбінованого лікування хворих на ЦД 2-го типу

Показник	На початку лікування	Група 1 через 6 міс. лікування		Група 2 через 6 міс. лікування	
			Δ , %		Δ , %
HbA_{1c} , %	$9,62 \pm 0,28$	$7,72 \pm 0,26^*$	-21,3	$7,53 \pm 0,22^*$	-23,2
ГН, ммоль/л	$10,46 \pm 0,42$	$7,31 \pm 0,34^*$	-33,2	$6,92 \pm 0,17^*$	-35,3
ППГ, ммоль/л	$12,84 \pm 0,36$	$8,32 \pm 0,22^*$	-35,4	$8,28 \pm 0,21^*$	-35,7
ЗХС, ммоль/л	$6,31 \pm 0,27$	$5,44 \pm 0,12^*$	-14,5	$4,75 \pm 0,18^*$	-24,7
Індекс НОМА	$5,16 \pm 0,44$	$3,51 \pm 0,28^*$	-30,2	$3,54 \pm 0,52^*$	-32,3
Індекс CARO	$0,97 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,16^*$	-32,7	$0,68 \pm 0,08^*$	-31,4
МАУ, г/л	$0,14 \pm 0,03$	$0,04 \pm 0,02^*$	-68,2	$0,03 \pm 0,01^*$	-74,6
КА	$4,52 \pm 0,34$	$3,84 \pm 0,18^*$	-15,3	$2,41 \pm 0,17^*$	-45,2
ЗХС/ХС ЛПВЩ	$5,53 \pm 0,28$	$4,86 \pm 0,14^*$	-12,5	$3,43 \pm 0,12^*$	-38,3
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	$3,76 \pm 0,12$	$3,24 \pm 0,22^*$	-14,8	$2,42 \pm 0,16^*$	-35,5
SCORE, %	$4,02 \pm 0,26$	$1,66 \pm 0,14^*$	-59,6	$1,55 \pm 0,14^*$	-61,6

Примітка: * — вірогідність відмінностей з показниками до призначення лікування при $p < 0,05$.

2. Призначення комбінованої терапії ПЦЗП (метформін і глімпірид) з інсуліном пролонгованої дії у хворих на ЦД 2-го типу за 6 місяців лікування призводить до вірогідного поліпшення стану вуглеводного і ліпідного обміну, значного зниження ІР і зменшення тяжкості діабетичних мікросудинних ускладнень.

3. Установлена висока ефективність обох препаратів інсуліну, однак більш ефективним і безпечним був аналог інсуліну людини 24-годинної дії гларгін.

Список літератури

1. Cranberry M.C., Fonseca V.A. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral antidiabetic agents // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2005. — Vol. 5. — P. 201-209.

2. Kaiser A., Vollenweider P., Waeber G., Marques-Vidal P. Prevalence, awareness and treatment of type 2 diabetes mellitus in Switzerland: the CoLaus study // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29, № 2. — P. 190-197.

3. Lakka H.M., Laaksonen D.E. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288, № 21. — P. 2709-2716.

4. Tuomilehto J., Lindstrom J., Ericsson J. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1343-1350.

5. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 854-865.

Отримано 11.01.13 □

Хуторская Л.А.

Ужгородский областной клинический кардиологический диспансер

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Резюме. В исследовании проанализировано влияние инсулинотерапии в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) на гликемический контроль и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также на 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Обследованы 66 больных СД 2-го типа (39 женщин и 27 мужчин) в возрасте 39–72 года с длительностью течения СД $9,1 \pm 1,2$ года. Риск развития ИБС рассчитывали по уровню коэффициента атерогенности, а также по индексу SCORE. Лечение инсулином пролонгированного действия в сочетании с ПССП приводило к достоверному улучшению показателей углеводного обмена, положительной динамике липидного обмена, снижению микроальбуминурии, инсулинорезистентности, а также к достоверному снижению риска развития ИБС и 10-летнего фатального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинотерапия, риск развития ИБС и смерти.

Khutorska L.A.

Uzhgorod Regional Clinical Cardiological Centre, Uzhgorod, Ukraine

IMPACT OF INSULIN THERAPY ON INDICES OF INSULIN RESISTANCE AND RISK FOR CARDIOVASCULAR DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. The study analyzed the effect of insulin therapy in combination with oral antihyperglycemic drugs (OADs) on glycemic control and risk for coronary heart disease (CHD), as well as the 10-year risk of death from cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. The study included 66 patients with diabetes mellitus type 2 (39 women and 27 men) aged 39–72 years with duration of diabetes 9.1 ± 1.2 years. CHD risk was calculated in terms of the atherogenic index, and SCORE index. Treatment with long-acting insulin in combination with OADs led to a significant improvement in carbohydrate metabolism, the positive dynamics of lipid metabolism, reduce of microalbuminuria, insulin resistance, and significantly reduced the risk of CHD and a 10-year risk of fatal cardiovascular disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, risk for coronary heart disease and death.