

ГРАНИНА О.В.

Харківський національний медичний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-го ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА НЕФРОПАТІЄЮ

Резюме. У роботі визначалась ефективність використання коригуючої терапії при цукровому діабеті 2-го типу з метаболічним синдромом та нефропатією. Доведено, що застосування комплексної терапії у складі метформіну, небівололу, дипіридамолу та α -ліпоєвої кислоти сприяє відновленню вуглеводного обміну, зниженню індексу маси тіла та покращенню функціонального стану нирок.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, діабетична нефропатія, метаболічний синдром.

Вступ

Основною проблемою діабетології є діагностика, профілактика та лікування пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД) [3]. Найбільшу загрозу для життя хворих на ЦД становлять метаболічний синдром (МС) та діабетична нефропатія (ДН) [6]. МС з точки зору етіології та патогенезу об'єднує на патофізіологічному, патобіохімічному та клінічному рівнях фактори, що обумовлюють сумарний ризик розвитку ожиріння, ЦД, гіперліпопротеїнемії, артеріальної гіпертензії (АГ), хронічної хвороби нирок, ішемічної хвороби серця [2]. Первинна інсулінорезистентність як складова наступних метаболічних порушень відіграє провідну роль у патогенезі й прогресуванні АГ. У хворих на ЦД 2-го типу з МС значно збільшений кардіоваскулярний ризик, що сприяє розвитку ДН. У лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з МС перше місце належить модифікації способу життя з подальшим призначенням препаратів, що впливають на інсулінорезистентність. Провідне місце серед таких препаратів належить метформіну. Стосовно антигіпертензивної терапії головний акцент робиться на використанні сучасних вазодилатуючих препаратів — карведілолу та небівололу, що інтенсивно знижують артеріальний тиск (АТ) та сповільнюють розвиток ДН. На сьогодні є важливим визначення при ЦД 2-го типу ефективності застосування препаратів, що сприяють зменшенню рівня вільної глюкози та показника глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у сироватці крові, позитивно впливають на функцію нирок та зниження АТ, запобігають ускладненням з боку серцево-судинної системи. Ця проблема є актуальною та потребує подальшого вивчення [1].

Мета роботи: визначення ефективності використання коригуючої терапії при цукровому діабеті 2-го типу з метаболічним синдромом та нефропатією.

Матеріали та методи

В умовах ендокринологічного відділення Обласної клінічної лікарні — Центру екстреної допомоги та медицини катастроф м. Харкова було обстежено 45

хворих на ЦД 2-го типу з МС та ДН III ступеня. Діагноз формулювався відповідно до класифікації (ВООЗ, 1999). ДН діагностували відповідно до класифікації С.Е. Mogensen (1983), згідно з якою до цієї групи включали пацієнтів із підвищеним рівнем альбумінурії (до 300 мг/добу). Серед обстежених було 25 чоловіків та 20 жінок віком від 20 до 60 років із давністю захворювання понад 5 років, контрольну групу складала 20 здорових донорів. Основні клінічні показники у хворих на ЦД 2-го типу залежали від стану компенсації вуглеводного обміну, ступеня тяжкості та наявності ускладнень. Обстежені хворі переважно були із субкомпенсованим (27 хворих) та декомпенсованим (18) станом вуглеводного обміну, що найчастіше проявлялося полідипсією, поліурією та поліфагією. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) визначалися топографічні та структурні зміни нирок у вигляді нефромегалії з об'ємом нирок < 170 см³ (у 38 хворих), ущільнення чашково-мискового комплексу (у 18), розширення порожнини нирок (у 25), ущільнення паренхіми нирок (у 22), асиметричного підвищення ехогенності нирок вогнищевого характеру (у 26) та асиметричного підвищення ехогенності нирок дифузного характеру (у 12). Поряд із цими симптомами, патогенетично пов'язаними із хронічною гіперглікемією, виявлялися також симптоми, спричинені обмінними та метаболічними порушеннями у вигляді астенії (у 45 хворих), епізодів гіпоглікемії (у 45), епізодів кетоацидозу (у 45). Індекс маси тіла (ІМТ) в обстежених у середньому становив $35,00 \pm 0,32$ кг/м², відношення об'єму талії до об'єму стегна (ОТ/ОС) — $1,05 \pm 0,01$ м. Систолічний артеріальний тиск у середньому становив $195,2 \pm 6,4$ мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск — $108,2 \pm 3,6$ мм рт.ст., ЧСС = $91,9 \pm 2,9$ за 1 хв. Збільшення ІМТ, показників ОТ/ОС, андрогенний тип нагромадження жирової клітковини можуть бути віднесені до факторів ризику ДН. Для верифікації діагнозу ДН при ЦД 2-го типу здійснювався комплекс лабораторних та інструментальних методів досліджен-

ня. Про стан вуглеводного обміну свідчили: глюкоза натще (ГКН), що визначалась ортотолуїдиновим методом, HbA1c — за допомогою набору «Діабет-тест». ДН діагностувалась з урахуванням показників швидкості клубкової фільтрації (ШКФ), екскреції мікральбумінів із сечею (ЕМА), рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові. На першому етапі проводилось визначення концентрації ЕМА за допомогою проби з сульфасаліциловою кислотою, при відсутності протеїнуриї проводилось дослідження сечі на наявність ЕМА за допомогою імуоферментного методу визначення (ІФА) (Micral-Test). Рівень креатиніну в сироватці крові оцінювали кінетичним методом за реакцією Яффе; концентрацію сечовини — уреазним методом за допомогою реакції з фенолгіпохлоридом; рівень С-реактивного протеїну (СРП) — уніфікованим методом кальцепреципітації в капілярах; ШКФ розраховували за формулою, рекомендованою D.W. Cockcroft і Gault.

Результати дослідження та їх обговорення

Залежно від способу лікування всі хворі були поділені на 2 підгрупи. Хворі першої підгрупи з комплексної терапії отримували цукрознижуючий препарат метформін, антигіпертензивний препарат небіволл (5 мг по 1 таблетці 1 раз на добу під контролем АТ), антиагрегант дипіридамом (0,25 мг по 1 таблетці тричі на добу). Хворі другої підгрупи разом із зазначеними препаратами додатково приймали препарат α -ліпоєвої кислоти (по 600 мг на 200,0 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно крапельно щоденно протягом 20 днів). Після проведеного лікування в обстежених хворих спостерігалось покращення загального самопочуття, що супроводжувалось позитивними змінами клінічних, антропологічних та біохімічних показників, але рівні показників у підгрупах відрізнялись.

Слід відзначити, що застосування двох схем лікування у хворих на ЦД 2-го типу з ДН III ступеня в обох підгрупах сприяло покращенню та відновленню вуглеводного обміну та функціонального стану нирок, але рівні показників були різні (табл. 1).

У хворих обох підгруп після лікування встановлене вірогідне збільшення вмісту загального білку, альбумінів та зниження рівня γ -глобулінів у сироватці крові. При цьому у другій підгрупі ідентичні показники більш виражені, ніж у першій, що свідчить про переважання лікувального ефекту внаслідок застосування α -ліпоєвої кислоти в комплексній терапії. У свою чергу, це свідчить про відновлення білкового обміну та покращення білково-енергетичного фактора, що позитивно впливає на метаболічні процеси, відновлення структурно-функціонального стану нирок та запобігає подальшому розвитку ДН.

У хворих першої підгрупи спостерігалось вірогідне зменшення рівня ГКН та HbA1c, але він не досягав параметрів компенсації вуглеводного обміну. У хворих другої підгрупи після лікування спостерігалось вірогідне зменшення рівня ГКН та HbA1c у сироватці крові, що відповідало стану компенсації. Відновлення компенсації вуглеводного обміну у другій підгрупі перебігло з вірогідно більш вираженим зниженням ідентичних показників, ніж у першій підгрупі. Комплексне лікування із застосуванням препарату α -ліпоєвої кислоти сприяло відновленню вуглеводного обміну в більш короткий термін порівняно із загальноприйнятою терапією, що позитивно впливало на стан метаболічних процесів. У хворих першої та другої підгруп під впливом застосованої терапії спостерігалось відновлення функціонального стану нирок, що проявлялось вірогідним зниженням концентрації креатиніну та сечовини у сироватці крові, показників ШКФ, ЕМА та СРП. На підставі цього у другій підгрупі під впливом терапії знижувався рівень креатиніну та сечовини, а також показники ШКФ, ЕМА та СРП були вірогідно збільшеними, ніж у першій підгрупі, що свідчить про

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну та функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2-го типу з ДН III ступеня в динаміці лікування (M \pm t)

Показники	Контрольна група	Обстежені хворі			
		Підгрупа 1, n = 22		Підгрупа 2, n = 23	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ГКН, ммоль/л	3,88–5,55	11,10 \pm 0,19*	9,35 \pm 0,17**	11,30 \pm 0,18	7,18 \pm 0,16**
Креатинін, мкмоль/л	50–115	101,00 \pm 0,34	96,70 \pm 0,72**	103,00 \pm 0,35	92,80 \pm 0,28**
Сечовина, ммоль/л	4,2–8,3	8,82 \pm 0,17*	7,90 \pm 0,12**	8,87 \pm 0,18	6,80 \pm 0,17**
ШКФ, мл/хв	80–120	139,50 \pm 0,45*	127,00 \pm 0,84**	139,80 \pm 0,47	125,00 \pm 0,76**
ЕМА, мг/добу	0–30	98,40 \pm 0,34*	49,40 \pm 0,38**	98,70 \pm 0,36	38,80 \pm 0,32**
СРП, мг/мл	Відсутній	4,90 \pm 0,03*	3,80 \pm 0,07**	5,00 \pm 0,03	3,34 \pm 0,08**
HbA1c, %	4,5–6,1	10,60 \pm 0,14*	9,44 \pm 0,19**	10,40 \pm 0,12	7,42 \pm 0,15**

Примітки: * — < 0,05 порівняно з контролем; ** — < 0,05 порівняно з ідентичними показниками в динаміці лікування.

Таблица 2. Показники білкового, ферментного обміну та системи коагуляції крові у хворих на ЦД 2-го типу з ДН III ступеня у динаміці лікування (M ± m)

Показники	Обстежені хворі			
	Підгрупа 1, n = 22		Підгрупа 2, n = 23	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АСТ, мколь/л	8,82 ± 0,17	7,90 ± 0,12*	8,87 ± 0,18	6,80 ± 0,17*
АЛТ, мколь/л	139,50 ± 0,45	127,00 ± 0,84*	139,80 ± 0,47	125,00 ± 0,76*
ПТІ, %	98,40 ± 0,34	49,40 ± 0,38*	98,70 ± 0,36	38,80 ± 0,32*
Фібриноген, г/л	4,90 ± 0,03	3,80 ± 0,07*	5,00 ± 0,03	3,34 ± 0,08*
Фібронектин, мкг/мл	395,4 ± 5,3	362,00 ± 4,69*	395,8 ± 5,5	324,3 ± 8,4*

Примітка: * — < 0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування.

більш виражений лікувальний ефект, який досягався протягом відведеного періоду лікування. Відновлення вуглеводного обміну та функціонального стану нирок під впливом використаних двох схем лікування в обох підгрупах сприяло також покращенню стану метаболічних процесів із поліпшенням показників білкового, ферментного обміну та показників коагуляції крові (табл. 2).

В усіх підгрупах хворих на ЦД 2-го типу було встановлено вірогідне підвищення рівня ГКН ($8,27 \pm 0,18$ ммоль/л; $p < 0,05$); вірогідне зростання рівня HbA1c ($8,90 \pm 0,16$ %; $p < 0,05$) і концентрації креатиніну в сироватці крові ($105,3 \pm 0,5$ мкмоль/л; $p < 0,05$); визначалось підвищення вмісту сечовини ($9,70 \pm 0,52$ ммоль/л; $p < 0,05$); спостерігалось помірне зниження показників ШКФ, а також наявність ЕМА у сечі (від 30 до 300 мг/добу). Виявлено вірогідне підвищення концентрації фібриногену при всіх ступенях ДН ($380,6 \pm 9,7$ мкг/мл; $p > 0,05$).

Висновки

Використання комплексної терапії при лікуванні цукрового діабету 2-го типу з метаболічним синдромом та нефропатією, що включає метформін, дипіридамом та α -ліпоєву кислоту, сприяє відновленню вуглеводного обміну, функціонального стану нирок, а також зниженню індексу маси тіла.

Список літератури

1. Королев В.А., Досикова Г.В. Клиническое значение определения гликозилированного гемоглобина // *Международный эндокринологический журнал*. — 2009. — № 4(22). — С. 17-23.
2. Кравчун Н.О. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція: Автореф. дис... д-ра мед. наук, 2007. — 40 с.
3. Маньковский Б.Н. Возможности фармакологической коррекции пищевых привычек // *Здоров'я України*. — 2008. — № 20/1. — С. 1-3.
4. Estacio R.O., Jeffers B.W. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with noninsulindependent diabetes and hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 338. — P. 645-652.
5. Niskanen L., Hedner T. et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic / betablockerbased treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol.4. — P. 2091-2096.
6. Tatti P., Pahor M. et al. Outcome results of the Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 21. — P. 597-603.

Отримано 02.07.12 □

Гранина Е.В.

Харьковский национальный медицинский университет

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НЕФРОПАТИЕЙ

Резюме. В работе определялась эффективность использования корригирующей терапии при сахарном диабете 2-го типа с метаболіческим синдромом и нефропатией. Доказано, что применение комплексной терапии в составе метформина, небиволола, дипиридамола и α -липоевой кислоты способствует обновлению углеводного обмена, снижению индекса массы тела и улучшению функционального состояния почек.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, метаболіческий синдром.

Granina O.V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

EFFECTIVENESS OF REMEDIAL THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME AND NEPHROPATHY

Summary. The paper estimates the effectiveness of the remedial therapy for type 2 diabetes mellitus combined with metabolic syndrome and nephropathy. The complex treatment consisted of metformin, nebivolol, dipyridamole and espa-lipon was proved to normalized carbohydrate metabolism, decrease body mass index and improve kidneys functioning.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome.