

ОСОБЛИВОСТІ ТА КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ У РАЗІ ПОЄДНАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ Й АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ІІІ СТАДІЇ

О. М. Чернацька

Сумський державний університет

Метою дослідження є аналіз взаємозв'язку порушень вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів із артеріальною гіпертензією ІІІ стадії та цукровим діабетом 2 типу. Залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну хворих розподілили на дві групи. Для осіб із глікозильованим гемоглобіном, який перевищував 8 %, були характерними більші значення загального холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів, а рівень ліпопротеїдів високої щільності був нижче. Дослідження ліпідного спектра крові є важливим, оскільки навіть у осіб із нормальним рівнем загального холестерину спостерігають той чи інший тип дисліпідемії. Для корекції дисліпідемії доцільно використовувати аторвастатин у дозі 20 мг щоденно.

Ключові слова: гіпертензія, цукровий діабет, холестерин, глікозильований гемоглобін, ліпопротеїди.

ОСОБЕННОСТИ И КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ІІІ СТАДИИ

О. Н. Чернацкая

Целью исследования является анализ взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с артериальной гипертензией ІІІ стадии и сахарным диабетом 2 типа. В зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина больных разделили на две группы. Для лиц с гликозилированным гемоглобином, превышающим 8 %, были характерными большие значения общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, а уровень липопротеидов высокой плотности был ниже. Исследование липидного спектра крови является важным, так как даже у лиц с нормальным уровнем общего холестерина наблюдается тот или иной тип дислипидемии. Для коррекции дислипидемии целесообразно назначение аторвастатина в дозе 20 мг ежедневно.

Ключевые слова: гипертензия, сахарный диабет, холестерин, гликозилированный гемоглобин, липопротеиды.

THE FEATURES AND CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA FOR PATIENTS WITH DIABETES SECOND TYPE AND ARTERIAL HYPERTENSION ІІІ STAGE

O. M. Chernatskaya

The objective of study is to analyze the connection between transgression of lipid and carbohydrate metabolism for patients with third degree of arterial hypertension and 2 type of diabet. The patients were divided in 2 groups according to the level of glycated hemoglobin. If the level of it was more than 8.1 % the levels of total cholesterol, lipoproteids with low and very low density, tryglycerids were higher. The complete study of lipid profile is important especially for patients with normal total cholesterol. The prescription of 20 mg of atorvastatin is necessary.

Keywords: hypertension, diabet, cholesterol, glycated hemoglobin, lipoproteids.

Поєднання цукрового діабету (ЦД) 2 типу й артеріальної гіпертензії (АГ), яке спостерігається в 70–80 % випадків, є причиною летальності у понад 50 % таких хворих [11]. Патогенетичні механізми впливу ЦД на розвиток кардіальної патології більш значущі, ніж класичні фактори ризику, що було продемонстровано в дослідженні Euroaspire [12].

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), аналіз на глікозильований гемоглобін (HbA1c) — найефективніший та найнеобхідніший метод у діагностиці ЦД [9].

Збільшене виділення альбуміну з сечею — найбільш ранній маркер ураження ниркових каналців. Підвищена альбумінурія є ранньою

і довгий час була єдиною ознакою діабетичної нефропатії, ураження нирок за гіпертонічної хвороби, ожиріння. Це доведений чинник серцево-судинного ризику та маркер ендотеліальної дисфункції [7, 15].

У 2010 р. Американська асоціація діабету (ADA) та Міжнародний комітет експертів запропонували використовувати значення HbA1c на рівні 48 ммоль/моль (6,5 %) як достатній критерій діабету [1, 14].

Домінуюча позиція в структурі факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із ЦД належить дисліпідемії. Для хворих на ЦД 2 типу характерним є не лише зміна кількісного, а й якісного складу ліпідів. Найчастіше спостерігають підвищення

базального й постпрандіального рівня тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у плазмі та зниження концентрації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПВЩ). За даними мета-аналізу 17 перспективних популяційних досліджень встановлено, що з підвищенням базального рівня ТГ ризик ССЗ зростає на 30 %, а в жінок — на 70 % [3, 10].

Важливим є те, що відбуваються якісні зміни ліпопротеїдів у разі такої поєднаної патології, а саме: підвищення вмісту дрібних ЛПНЩ із високою атерогенністю та неферментативне глікозування ліпопротеїдів, які входять до складу білків [4]. Рівень ЛПНЩ безпосередньо пов'язаний із мікроальбумінурією — раннім маркером діабетичної нефропатії [6].

Ці процеси активуються гіперглікемією та пришвидшують розвиток атеросклерозу. Відомо, що атеросклероз коронарних артерій за ЦД має низку особливостей, які полягають у переважно дифузному та множинному ураженні зі значними атеросклеротичними змінами як у проксимальному, так і в дистальному відділі коронарного русла, характеризуються підвищеною схильністю до розриву атеросклеротичних бляшок порівняно з загальною популяцією. Дисліпідемія може спостерігатися на стадії метаболічного синдрому (МС), а може з'явитися як наслідок ЦД 2 типу.

Інсулінорезистентність (ІР) підсилює ліполіз і сприяє вивільненню значної кількості вільних жирних кислот із жирової тканини, що в поєднанні з гіперглікемією створює додаткову кількість субстрату для утворення ТГ у печінці. Відповідно до цього значно підвищується вміст у крові ЛПДНЩ, збагачених ТГ [13]. Однак їх утилізація порушена внаслідок зниження активності внутрішньопечінкової ліпопротеїноліпази. У хворих на ЦД 2 типу спостерігається зменшене співвідношення ліпопротеїнової ліпази до печінкової ліпази за рахунок зниженої активності ліпопротеїнової ліпази, що підвищує катаболізм ЛПВЩ. Такі зміни метаболізму ЛПВЩ за ЦД 2 типу поєднуються з підвищенням транспорту ТГ із ЛПДНЩ, що опосередковано знижує вміст антиатерогенних ЛПВЩ.

Доведено, що ЛПНЩ у разі ЦД мають аномальні функціональні якості та чинять чітку проатерогенну дію навіть за відсутності змін їх кількості. Установлено, що проатерогенна значущість діабетичної дисліпідемії, яка з'являється за умов ІР, значно перевищує значущість гіперглікемії [4].

Гіпертригліцеридемія зі зниженням рівня ЛПВЩ — типова зміна ліпідного профілю в разі ЦД 2 типу [2].

Дуже часто в пацієнтів із МС і ЦД 2 типу рівень загального холестерину (ЗХС) буває нормальним, однак у плазмі крові відбуваються якісні зміни в складі ЛПНЩ. У плазмі крові у таких пацієнтів превалюють маленькі щільні частки ЛПНЩ, які більше схильні до окиснення, довше циркулюють у плазмі крові й атерогенніші за ЛПНЩ, вони більшого розміру й меншої щільності. Приблизно в 1/3 пацієнтів із ЦД 2 типу можна діагностувати атерогенну дисліпідемію, яка супроводжується збільшенням рівня ТГ $> 1,7$ ммоль/л і зниженням рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л [8].

Саме ЦД 2 типу визнаний неінфекційною епідемією сучасності. Важливим є дослідження взаємозв'язку порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у осіб із ЦД 2 типу та АГ, оцінка динаміки показників ліпідного спектра крові під впливом лікування аторвастатином у осіб із АГ та ЦД 2 типу для зменшення ризику коронарних подій, зниження рівня атерогенних ЛП і підвищення антиатерогенних ЛП.

Мета роботи — детальне вивчення показників ліпідного спектра крові, їх корекція за допомогою аторвастатину, аналіз взаємозв'язку порушень ліпідного й вуглеводного обмінів у хворих на АГ та ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 84 пацієнти із АГ та ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні в кардіологічному та неврологічному відділенні СМКЛ № 1 і мали в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ) або гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Хворих було розподілено на дві групи залежно від рівня НbA1c. Першу групу склали 24 особи, а другу — 60 осіб. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб.

У хворих першої групи рівень HbA1c був вище 6,5 % і нижче 8 %; другої — вище 8,1 % і нижче 10,5 %. Середній вік пацієнтів першої та другої групи склав $64,25 \pm 0,12$ й $59,7 \pm 0,04$ року, тривалість захворювання на ЦД 2 типу — $4,95 \pm 0,11$ й $10,35 \pm 0,04$ року, на АГ — $7,25 \pm 0,13$ та $12,4 \pm 0,09$ року, відповідно. В осіб першої групи після серцево-судинних ускладнень пройшло $3 \pm 0,02$ року, другої — $6,25 \pm 0,04$ року.

Усім хворим антропометричним методом було виміряно зріст (м), масу тіла (кг), об'єм талії (см) та стегон (см). На основі індексу маси тіла (ІМТ), що обчислювався як співвідношення маси до квадрата зросту, було визначено ступінь ожиріння чи надмірну масу тіла (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація ожиріння залежно від ІМТ

Характеристика маси	ІМТ (кг/м ²)
Нормальна	18,5–24,9
Надлишкова	25,0–29,9
Ожиріння I ступеня	30,0–34,9
Ожиріння II ступеня	35,0–39,9
Ожиріння III ступеня	≥ 40

Усі пацієнти мали абдомінальний тип ожиріння, тобто співвідношення об'єму талії до об'єму стегон було більшим за 1,0 та 0,85 у чоловіків та жінок, відповідно.

Біохімічним аналізом крові було визначено такі показники ліпідного спектра крові, як ЗХС, ТГ та ЛПВЩ.

ХС ЛПНЩ було обчислено за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2).$$

Якщо вміст ТГ перевищував 4,5 ммоль/л, то ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - 0,45 \times \text{ТГ},$$

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} : 2,18,$$

або:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПНЩ}.$$

Цільовий рівень ЗХС у пацієнтів із ЦД складає 4,5 ммоль/л, ЛПНЩ — 2,5 ммоль/л для пацієнтів без серцево-судинних ускладнень (ССУ), ЛПНЩ — 1,8 ммоль/л для хворих із ССУ [10], ТГ — 1,7 ммоль/л і ЛПВЩ — 1,0 ммоль/л для чоловіків і 1,2 ммоль/л — для жінок [5].

В аналізі сечі біохімічним методом було визначено рівень HbA1c.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Exel 2007 і Statistica for Windows 6,0 з використанням критерію Стьюдента. Розраховували значення середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих із більшим рівнем HbA1c була більшою тривалість захворювання на ЦД 2 типу, АГ та раніше відмічалися ССУ, незважаючи на те, що вони були молодшими за осіб із нижчим рівнем HbA1c.

У пацієнтів другої групи рівень ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і ТГ були вищими, ніж у першої групи, а рівень ХС ЛПВЩ — нижчим (табл. 2).

У хворих першої та другої груп підвищення ЛПНЩ, ТГ та зниження ЛПВЩ відмічалось, відповідно, у 50 та 40 % осіб; підвищення ЛПНЩ та ТГ — у 25 та 20 %, підвищення ЛПНЩ — у 25 та 20 %, зниження ЛПВЩ — 0 та 25 %, підвищення ЗХС — 75 та 60 %. Не було встановлено

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у хворих на АГ та ЦД 2 типу залежно від рівня HbA1c

Показники	Одиниця виміру	Групи		
		Перша	Друга	Контролю
HbA1c	%	6,5–8	$\geq 8,1$	$< 6,5$
ЗХС	ммоль/л	$5,18 \pm 0,12$	$5,6 \pm 0,11^{***}$	$4,2 \pm 0,12^*$
ЛПВЩ	ммоль/л	$1,19 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,02^{***}$	$1,3 \pm 0,01^*$
ЛПНЩ	ммоль/л	$2,83 \pm 0,02$	$2,89 \pm 0,01^{**}$	$2,3 \pm 0,03^*$
ЛПДНЩ	ммоль/л	$1,29 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,03^*$	$0,9 \pm 0,03^*$
ТГ	ммоль/л	$2,6 \pm 0,09$	$3,0 \pm 0,07^*$	$1,6 \pm 0,05^*$

Примітка: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

Динаміка показників ліпідного обміну під впливом лікування аторвастатином (ммоль/л)

Показники	Групи				Контролю
	Перша		Друга		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ЗХС	5,18 ± 0,12	4,7 ± 0,14***	5,6 ± 0,11	5,1 ± 0,2***	4,2 ± 0,12*
ЛПВЩ	1,19 ± 0,01	1,25 ± 0,02***	1,14 ± 0,02	1,2 ± 0,01**	1,3 ± 0,01*
ЛПНЩ	2,83 ± 0,02	2,6 ± 0,09***	2,89 ± 0,01	2,68 ± 0,1***	2,3 ± 0,03*
ЛПДНЩ	1,29 ± 0,05	1,05 ± 0,04*	1,5 ± 0,03	1,1 ± 0,07*	0,9 ± 0,03*
ТГ	2,6 ± 0,09	2,31 ± 0,07***	3 ± 0,07	2,6 ± 0,06*	1,6 ± 0,05*

Примітка: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

зв'язку між рівнем НbA1c та певним видом дисліпідемій.

Рівень ЗХС був у межах норми у 25 % пацієнтів першої групи та 40 % — другої групи. Можливо, це пояснюється тим, що хворі приймали статини й раніше, оскільки після ССУ пройшло кілька років. Хоча всі особи, незалежно від рівня НbA1c, мали дисліпідемію.

Після обчислення ІМТ у першій групі було виявлено І ступінь ожиріння у 75 % пацієнтів, ІІ — у 25 %. У другій групі надмірну масу тіла мали 30 % хворих, І ступінь ожиріння — 10 %, ІІ — 40 %, ІІІ — 20 %. Усі пацієнти із АГ та ЦД 2 типу мали абдомінальний тип ожиріння або надмірну масу тіла. Не було виявлено прямо пропорційної залежності між рівнем НbA1c та ІМТ.

Усі пацієнти приймали 20 мг аторвастатину 1 раз на добу. Через 3 міс. повторно брали біохімічний аналіз крові. В обох групах хворих було відмічене зниження атерогенних ЛП та підвищення антиатерогенних (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. У хворих із більшим рівнем НbA1c була більшою давність захворювання на АГ, ЦД 2 типу та раніше реєструвалися ССУ, незважаючи на те, що середній вік цих пацієнтів був меншим. Отже, можна використовувати НbA1c для оцінки тяжкості ЦД 2 типу.

2. Для пацієнтів, які мали НbA1c $\geq 8,1$ %, порівняно з особами із НbA1c ≤ 8 % були характерними більші значення ЗХС, ЛПНЩ, ТГ, ЛПДНЩ, нижчий рівень ЛПВЩ.

3. Дослідження показників ліпідного спектра є важливим, оскільки навіть у хворих із нормальними значеннями ЗХС спостерігали дисліпідемію, яка потребувала корекції. Найчастіше спостерігали підвищення ЛПНЩ, ТГ та зниження ЛПВЩ, тобто тріаду, характерну для ЦД 2 типу.

4. Для осіб із АГ та ЦД 2 типу характерним є збільшення маси тіла та наявність ожиріння. Не було встановлено прямо пропорційної залежності між ІМТ та рівнем НbA1c. Мабуть, це пояснюється тим, що навіть незначне збільшення маси тіла запускає каскад реакції, що викликає порушення метаболічних процесів, розвиток ССУ, таких як ІМ та ГПМК.

5. Доцільно використовувати аторвастатин у дозі 20 мг щоденно для зниження рівнів ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ та підвищення ЛПВЩ.

У пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу доцільним і перспективним є визначення НbA1c як маркера діабетичної нефропатії і тяжкості ЦД, оскільки його рівень корелює з рівнем антиатерогенних ЛП; дослідження ЛПНЩ, ТГ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, оскільки рівень ЗХС може підвищуватися не завжди; призначення аторвастатину як ліпідознижуючої терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойчук Т. М. Глікозування білків при цукровому діабеті: феномен утворення та патогенетичні наслідки / Т. М. Бойчук, О. К. Толстанов, М. І. Грицюк // Актуальні проблеми медицини. — 2013. — № 3. — с. 33.
2. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. — 2015. — № 18. — С. 1–112.

3. Демидова Т. Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2-го типа / Т. Ю. Демидова // Фармака. — 2010. — № 16. — С. 18–24.
4. Коваль С. М. Патогенетичні механізми гіпертонічної хвороби на тлі цукрового діабету 2 типу / С. М. Коваль, Т. Г. Старченко // Український медичний альманах. — 2014. — Т. 14, № 4. — С. 61–65.
5. Лутай М. И. Нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом II типа, возможности терапии / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко // Новая медицина тысячелетия. Эндокринология. — 2011. — № 7. — С. 31–37.
6. Мішалов В. Г. Стратегії корекції діабетичної дисліпідемії // Серце і судини. — 2009. — № 3. — С. 92–93.
7. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов, М. Г. Каюков // Клиническая нефрология. — 2012. — № 4. — С. 4–26.
8. Сусеков А. В. Перспективы применения фенофибрата у больных СД 2 типа: что нового после исследования АККОРД / А. В. Сусеков, Н. В. Хохлова // Кардиология. — 2011. — Т. 51, № 9. — С. 68–75.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011 / Diabetes Care. — 2010. — № 34 (1). — P. 11–61.
10. Chatterjee K. Drugs for dyslipidemias / K. Chatterjee, E. J. Topol // Cardiac Drugs. — 2013. — Ch. 5. — P. 184–242.
11. ESN/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. — 2013. — Vol. 31 (7). — P. 1281–1375.
12. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / L. Ryden, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 2719–2747.
13. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, G. D. Backer, H. Gohle [et al.] // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.
14. Hemoglobin A1c in early postpartum screening of women with gestational diabetes / M. V. Katreddy, J. M. Pappachan, S. E. Taylor [et al.] // World J. Diabetes. — 2013. — № 4 (3). — P. 76–81.
15. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / C. C. Kdigo, I. A. Omar, A. Sharon [et al.] // Kidney International Supplements. — 2013. — Vol. 3, Issue 1. — P. 2–25.