

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

**Н.О. ПЕРЦЕВА**

**УШКОДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ДИНАМІКА ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З НЕДОСТАТНЬОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ГЛІКЕМІЇ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II**

*N. O. PERTSEVA*

***DAMAGE OF RENAL FUNCTION AND DYNAMICS OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCEMIC COMPENSATION UNDER CONDITION OF CORRECTION OF HYPERTENSION WITH ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS***

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, недостатня компенсація, артеріальна гіпертензія, нефропатія, дисліпідемія, блокатори рецепторів ангіотензину II.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, insufficient compensation, arterial hypertension, nephropathic and dyslipidemic disorders, angiotensin II receptor antagonists.

**Резюме.** Повреждение функции почек и динамика дислипидемии у больных сахарным диабетом 2 типа с недостаточной компенсацией гликемии в условиях коррекции артериальной гипертензии блокаторами рецепторов ангиотензина II

*Введение.* Требуется изучения вопросы, связанные с динамикой нефропатических и дислипидемических нарушений на фоне длительного лечения артериальной гипертензии при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа.

*Материалы и методы.* Проведено лечение и обследование 87 больных сахарным диабетом 2 типа с недостаточной компенсацией гликемии и артериальной гипертензией. Изучена динамика нефропатических и дислипидемических нарушений на протяжении 1 года лечения.

*Результаты и их обсуждение.* На фоне стандартного лечения артериальной гипертензии происходят регрессия микроальбуминурии у 32,3% больных, а также нормализация концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов через 1 год лечения. Антигипертензивная терапия с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II существенно превышает по своей эффективности стандартную лечебную тактику по влиянию на развитие дислипидемии.

*Выводы.* После 6 месяцев лечения на фоне нормализации нефропатических и дислипидемических нарушений использование блокаторов рецепторов ангиотензина II сопровождается регрессией микроальбуминурии у 54,7% больных.

**Перцева Наталія Олегівна**  
**E-mail: npertseva@dsma.dp.ua**

**Summary.** Damage of renal function and dynamics of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glyceemic compensation under condition of correction of hypertension with angiotensin II receptor antagonists

*Introduction. Need to be studied issues related to the dynamics of nephropathic and dyslipidemic disorders on the background of long-term treatment of hypertension with using angiotensin II receptor antagonists in patients with type 2 diabetes mellitus. Materials and methods. The treatment and examination of 87 patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic compensation and hypertension. The dynamics of nephropathic and dyslipidemic disorders during 1 year of treatment was studied. Results and discussion. On the background of the standard treatment of hypertension occur regression of microalbuminuria in 32.3% of patients, as well as normalization of concentrations of low density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels after 1 year of treatment. Antihypertensive therapy with the use of angiotensin II receptor antagonists significantly more effective than standard treatment policy to influence the development of dyslipidemia.*

*Conclusion. After 6 months of treatment on the background of normalization dyslipidemic disorders and nephropathic disorders use of angiotensin II receptor antagonists followed by regression of microalbuminuria in 54.7% of patients.*

**ВСТУП.** Розвиток серцево-судинних і ниркових ускладнень, який є характерним при поєднанні цукрового діабету (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ), обумовлює необхідність активного пошуку оптимальних способів їх корекції [3, 4]. За умов прогнозованого зростання числа хворих даного контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів представляється особливо актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, в тому числі пов'язаними з розладами функції ендотелію, нирок, дисліпідемією [2, 9, 10].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність попередження органних уражень, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, які використовуються з цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7]. У декількох крупних рандомізованих дослідженнях доведено клінічну ефективність БРА II у хворих на ЦД 2 типу з АГ. Зокрема, у міжнародному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні RENAAL було показано, що застосування лозартану у порівнянні з плацебо викликає зниження протеїнурії на 35%, частоти збільшення більш ніж удвічі, рівня сироваткового креатиніну на 25% і на 28% ризику розвитку термінальної ниркової недостатності протягом 3,4 років [7].

Проте, сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [6, 8]. Крім того, потребують вивчення питання, пов'язані зі станом нефропатичних і дисліпідемічних розладів протягом тривалого лікування АГ із залученням БРА II у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією глікемії.

**Мета** даного дослідження полягає у визначенні динаміки змін ступеня нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ при корекції артеріального тиску із залученням БРА II протягом 1 року.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено лікування і обстеження 87 хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією глікемії з АГ (жінок – 73, чоловіків – 14) протягом 1 року. Пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння. Обидві клінічні групи були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 37 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), проводили дослідження рівня альбумінурії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрацій сечовини і креатиніну, а також визначення ліпідемічного спектру – рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження проводили на початку дослідження, через 3, 6, 9 і 12 місяців лікування у відповідності з рекомендаціями фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [1].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів проводили на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу фактора проведеної терапії за методом Снедекора [5]. Згідно з процедурою ANOVA, проводили послідовне обчислення допоміжних параметрів (девят, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення для рівня значущості 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** На початку дослідження у 69,7% хворих на ЦД 2 типу

з недостатньою компенсацією гіперглікемії і АГ рівень альбумінурії перевищував 20 мг/л, але протягом тривалої терапії спостерігалися суттєві зміни, що залежали від виду застосованої корекції АГ (рис. 1). Зокрема, у хворих, що отримували стандартну терапію, впродовж 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання альбумінурії, але у пацієнтів основної групи лікування із залученням БРА II супроводжувалось достовірним зниженням середнього рівня альбумінурії через 6 місяців на 25,4%, причому у цей період вдавалося досягти регресії МАУ у 27,5% хворих.

(рис. 1). Зокрема, у хворих, що отримували стандартну терапію, впродовж 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання альбумінурії, але у пацієнтів основної групи лікування із залученням БРА II супроводжувалось достовірним зниженням середнього рівня альбумінурії через 6 місяців на 25,4%, причому у цей період вдавалося досягти регресії МАУ у 27,5% хворих.

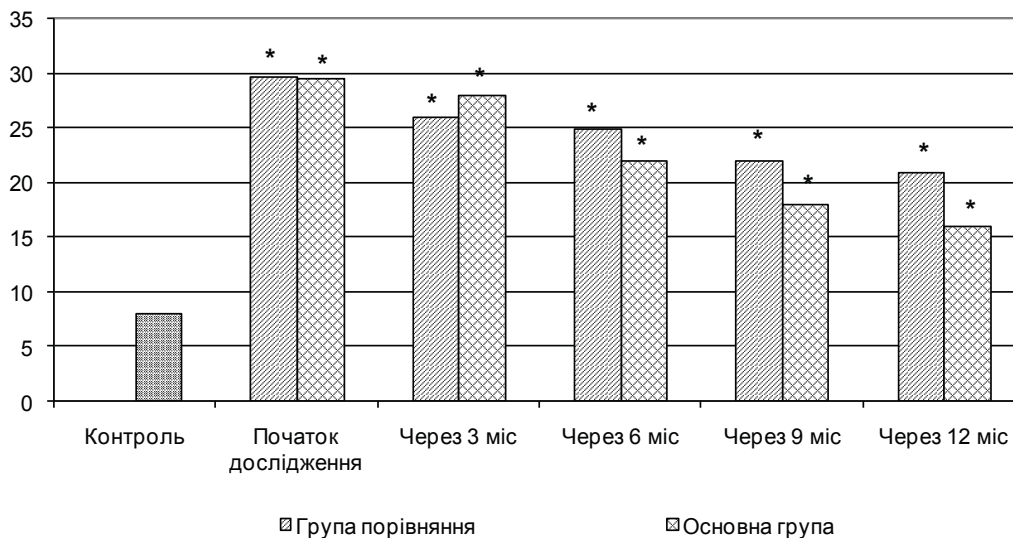


Рис. 1. Динаміка змін рівня альбумінурії (мг/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Через 9 місяців рівень альбумінурії у пацієнтів основної групи продовжував достовірно перевищувати показник контрольної групи, проте у порівнянні з початковими значеннями знижувався в середньому на 39,0% ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – на 45,8% ( $p < 0,05$ ). Наприкінці дослідження регресія МАУ спостерігалась у 54,7%. У групі порівняння динаміка змін альбумінурії після 6 місяців стандартного лікування АГ також була позитив-

ною, проте більш стриманою. Після 1 року терапії у даних хворих вдалося викликати регресію МАУ у 32,3% спостережень. Після лікування макроальбумінурія не виявлялася в жодного з хворих.

Визначення ШКФ і концентрації сечовини, які на початку дослідження в основній групі й у групі порівняння не відрізнялись від контрольних величин, не виявило будь-яких істотних змін параметрів протягом всього періоду спостережень, коливаючись у межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв і відповідаючи незначно зниженому рівню. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої

межі референсного інтервалу і суттєво не відрізнялись від контролю, а також від величин параметрів на початку лікування в обох клінічних групах (рис. 2, 3).

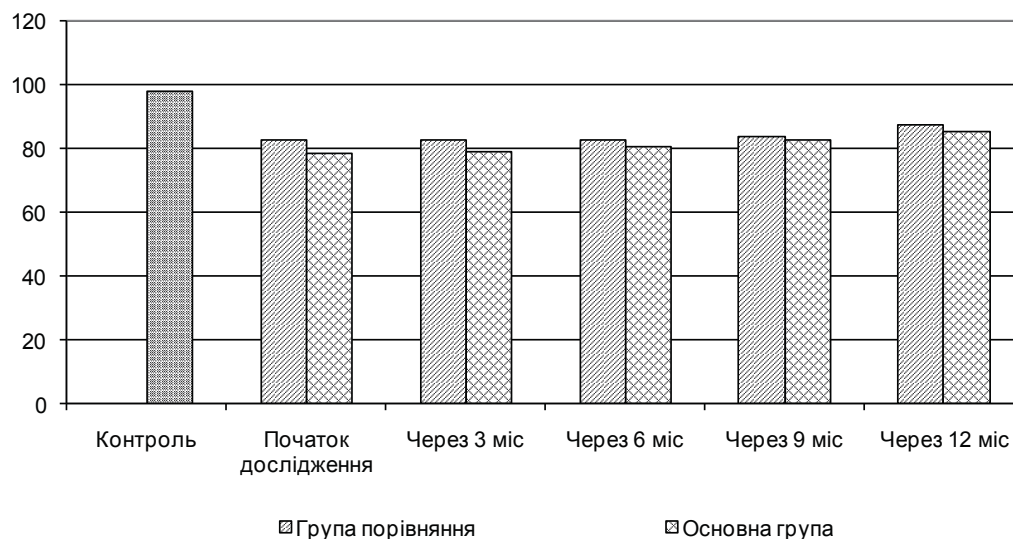


Рис. 2. Динаміка змін ШКФ (мл/хв) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

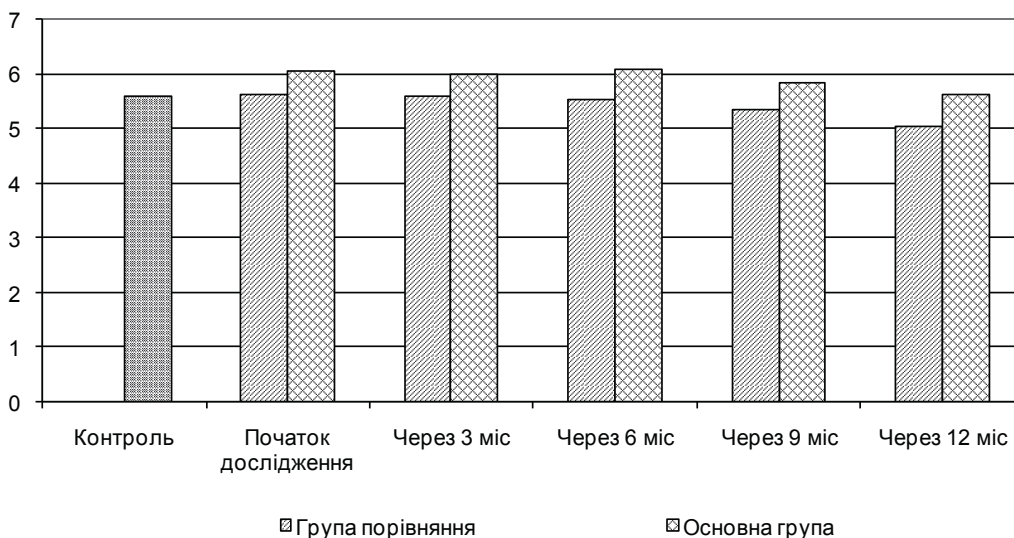


Рис. 3. Динаміка змін концентрації сечовини (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

При визначенні концентрації креатиніну в обох досліджуваних клінічних групах спостерігався дещо підвищений рівень показника як на рівень креатиніну не виходив за межі референсної норми.

початку лікування, так і впродовж 1 року спостереження, проте за рахунок широкого варіювання величин різниця з контрольним рівнем не сягала статистичної значущості (рис. 4). Слід відзначити, що в жодного хворого досліджуваних груп рівень

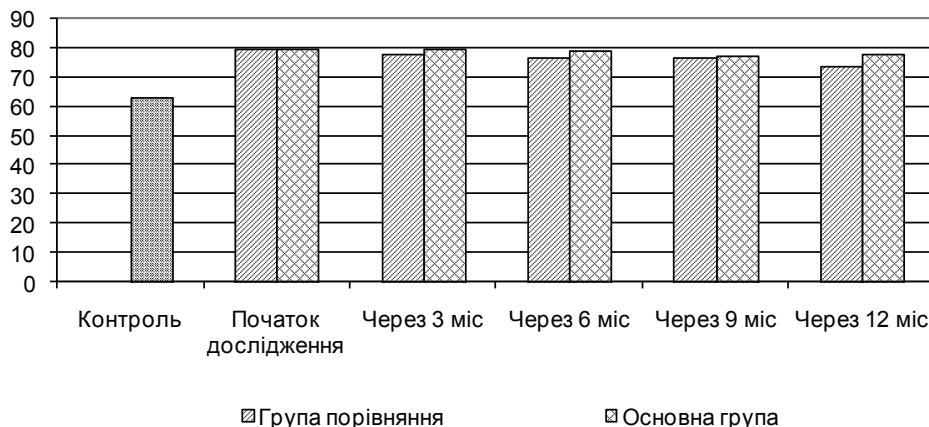


Рис. 4. Динаміка змін концентрації креатиніну (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

Результати дисперсійного аналізу ANOVA показали, що фактор проведеної терапії протягом 1 року надзвичайно сильно впливав на динаміку варіювання рівня альбумінурії (83,5%;  $p < 0,01$ ),

проте не визначав коливань інших досліджуваних показників функції нирок. На динаміку МАУ сила впливу терапії із залученням БРА II була вищою, ніж у клінічній групі із застосуванням стандартного лікування АГ (табл. 1), що узгоджується з даними про відсутність достовірних змін ШКФ, концентрацій сечовини і креатиніну як на початковому етапі дослідження, так і протягом 1 року лікування хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії.

Таблиця 1

**Вплив терапії протягом 1 року на варіювання клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ за даними дисперсійного аналізу з кількісною оцінкою за критерієм Снедекора (%)**

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
Рівень альбумінурії	74,6 *	83,5 **
ШКФ	41,5	27,4

Продовження табл. 1

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
Сечовина	8,1	30,8
Креатинін	22,4	25,3
Загальний холестерин	70,3 *	78,1 **
Холестерин ЛПВЩ	29,2	33,5
Холестерин ЛПНЩ	77,6 **	85,7 **
Тригліцериди	79,0 **	82,6 **

Примітка. \* - статистична достовірність сили впливу при рівні значущості 0,05; \*\* - статистична достовірність при рівні значущості 0,01.

Визначення концентрацій загального холестерину (рис. 5) і холестерину ЛПВЩ (рис. 6) не виявило достовірних відрізень у крові пацієнтів

з ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією гіперглікемії і АГ від середніх значень контрольної групи як на початку лікування, так і протягом 1 року досліджень. У більшості пацієнтів обох клінічних груп рівень загального холестерину перевищував 4,5 ммоль/л, проте наприкінці лікування цільових значень вдалося досягти у 71,1% хворих основної групи і 59,5% пацієнтів групи порівняння.

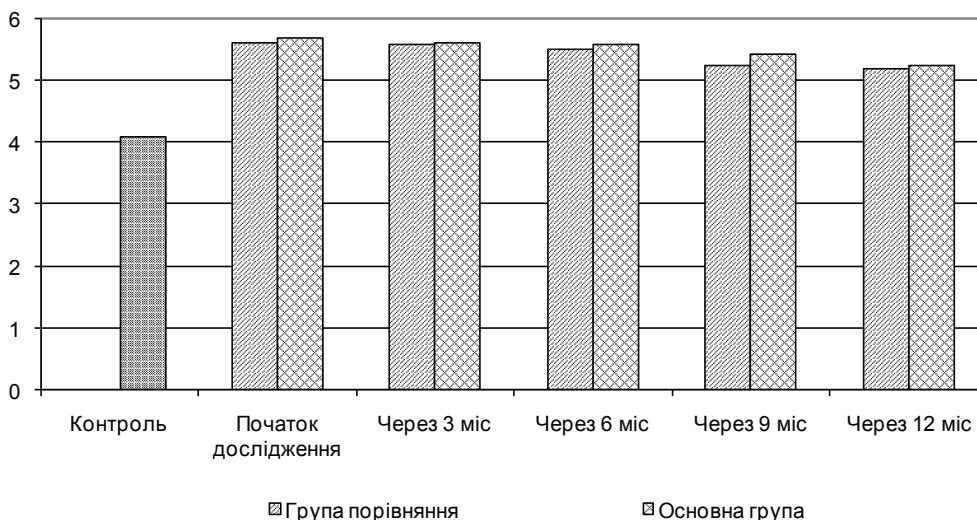


Рис. 5. Динаміка змін концентрації загального холестерину (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

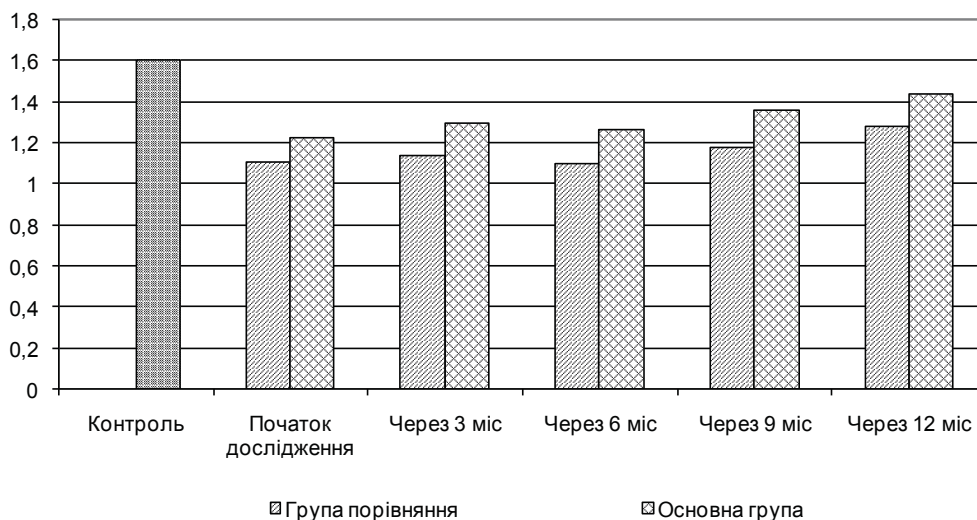


Рис. 6. Динаміка змін концентрації ЛПВЩ (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу

з недостатньою компенсацією і АГ.

Високий і статистично вагомий початковий рівень холестерину ЛПНЩ (на 63,8%-68,6% у порівнянні з контролем) втрачав достовірно підви-

щені значення у групі порівняння починаючи з 9-го місяця лікування, в основній клінічній групі, де корекція АГ включала застосування БРА II, – починаючи з 6-го місяця терапії (рис. 7).

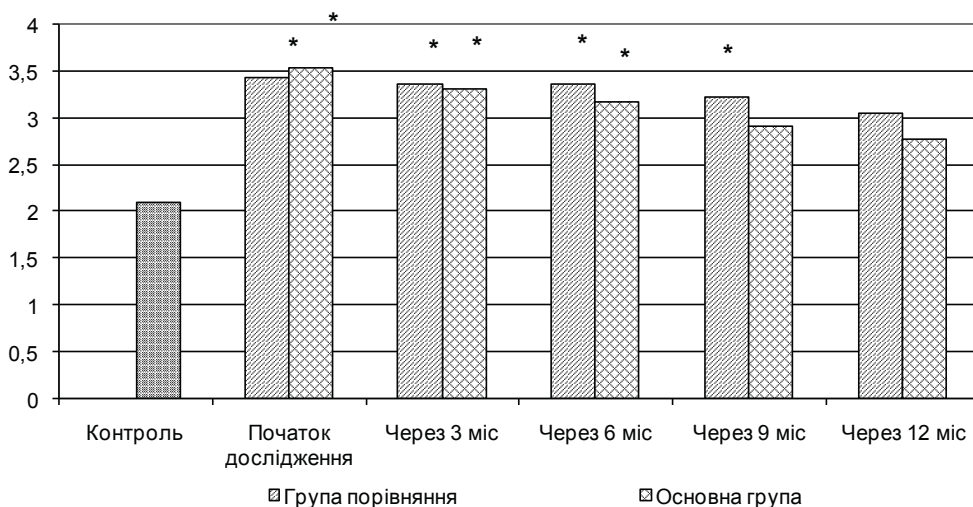


Рис. 7. Динаміка змін концентрації ЛПНЩ (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю (p<0,05).

У більшості хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ визначалась гіпертригліцеридемія. Середній рівень тригліцеридів у групі порівняння на 79,9% (p<0,05) перевищував контрольні значення, в основній групі хворих – на 71,2% (p<0,05). Протягом стандартного лікування АГ концентрація тригліцеридів залишалась достовірно підвищеною включно до 9-го місяця спостережень. Лише наприкінці лікування у даних пацієнтів ступінь гіпертригліцеридемії

втрачав вірогідність у порівнянні з контрольним значенням. Навпроти, в основній клінічній групі нормалізація параметра спостерігалася вже на 6-му місяці лікування (рис. 8). Через 12 місяців дослідження рівень тригліцеридів на 25,2% (p<0,05) поступався початковому значенню. Слід зазначити, що наприкінці спостережень у 83,3% хворих групи порівняння і 88,9% пацієнтів основної групи концентрація тригліцеридів не перевищувала 1,7 ммоль/л.

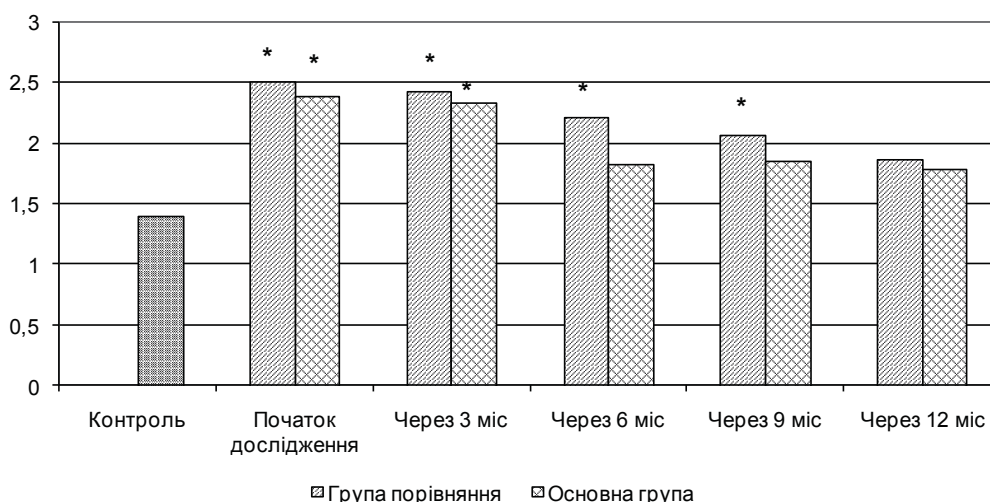


Рис. 8. Динаміка змін концентрації тригліцеридів (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю (p<0,05).

Залежність суттєвої динаміки показників атерогенної тріади дисліпідемії від ефективності тривалої антигіпертензивної терапії підтверджувалась результатами дисперсійного аналізу. За його дани-

ми, найбільший вплив на варіювання і редукцію початково підвищеного холестерину ЛПНЩ виявляло лікування АГ із залученням БРА II (85,7%; p<0,01), хоча проведення стандартної терапії та-



кож визначало позитивну динаміку параметра, хоча і меншою мірою (77,6%;  $p < 0,01$ ). Подібний за структурою і силою вплив спостерігався також у відношенні рівнів загального холестерину (78,1% в основній групі і 70,3% у групі порівняння), також концентрації тригліцеридів (82,6% в основній групі і 79,0% у групі порівняння).

#### ВИСНОВКИ:

1. У хворих на ЦД 2 типу і АГ з недостатньою компенсацією гіперглікемії на тлі стандартного лікування АГ відбуваються регресія мікроальбумінурії у 32,3% хворих, а також нормалізація концентрацій холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів через 1 рік лікування.
2. Антигіпертензивна терапія хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії із застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II істотно перевищує за своєю ефективністю стандартну лікувальну тактику за впливом на розвиток дисліпідемічних проявів.
3. Після 6 місяців лікування на тлі нормалізації нефропатичних і дисліпідемічних порушень застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II супроводжується регресією мікроальбумінурії у 54,7% хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Алексеев В.В.* Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [В 2-х томах] / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
2. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.

3. *Зимин Ю.В.* Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Тер. архив. – 1999. – № 10. – С. 15-20.
4. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 480 с.
5. *Снедекор Д.У.* Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии / Снедекор Д.У.; [пер. с англ.]. – М. : Мир, 1961. – 262 с.
6. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 12. – P. 1563-1574.
7. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. Zeeuw [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861-869.
8. *Mathewkutty S.* Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, № 5. – P. 541-549.
9. *Torimoto K.* Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 13. – P. 18-24.
10. *Xu J.* Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266-1286.

Надійшла до редакції 24.06.2014

Прийнята до друку 12.12.2014