



Н.А. Кузьменко, А.С. Султанмурадова

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС.
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29.
E-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru*

Цель: изучение динамики липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, на фоне различных комбинаций сахароснижающей терапии.

Материалы и методы: обследованы 87 больных сахарным диабетом 2 типа, осложнённым жировым гепатозом. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, включая показатели липидограммы.

Результаты: в процессе лечения у больных происходило снижение атерогенных фракций холестерина, более выраженное при лечении метформином и комбинации метформина с эксенатидом. Комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины в отношении коррекции показателей липидного обмена была менее эффективной.

Заключение: наиболее эффективное ограничение гипертриглицеридемии как основного фактора риска жировой дистрофии гепатоцитов наблюдалось при применении метформина и комбинации метформина и эксенатида.

Ключевые слова: Сахарный диабет 2 типа, липидограмма, жировой гепатоз, метформин, эксенатид.

N.A. Kuzmenko, A.S. Sultanmuradova

CHARACTERISTICS OF THE LIPID PROFILE AT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMPLICATED WITH STEATOSIS

*Rostov State Medical University,
Department of endocrinology with a course of children's endocrinology
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru*

Purpose: To study dynamics of a lipidic profile at patients with diabetes 2 types, against combination application of exenatide and metformin.

Materials and methods: Research is conducted on 87 patients with diabetes 2 types complicated steatosis. All patients received general clinical research such as lipidogram.

Results: In the course of treatment patients had a decrease in atherogenous fractions of the cholesterol, more expressed at treatment metformin and combinations metformin with the exenatide. The combination metformin with preparations sulfonyleurea concerning correction of indicators of a lipidic exchange was less effective.

Summary: more effective constrain hypertriglyceridemia as a risk factor for steatosis observed with metformin and exenatide.

Keywords: Diabetes 2 types, lipidogram, fatty hepatosis, метформин, эксенатид.



Введение

В настоящее время в мире сахарным диабетом (СД) болеют минимум 246 млн человек, и к 2030 году эта цифра, вероятно, составит более 366 млн человек. Важно отметить, что в десятку стран, в которых наибольшее число людей страдают сахарным диабетом, помимо Индии, Китая, США, Индонезии, Японии, Пакистана, Бразилии, Италии, Бангладеша, в настоящее время входит и Россия. Хорошо известно, что сопутствующие заболевания и летальность, ассоциированные с СД, напрямую связаны с ранними и поздними осложнениями [1].

Установлено, что сочетание СД 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Кроме того, у больных с сочетанием СД и жирового гепатоза установлена более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, чем у пациентов без стеатогепатоза вне зависимости от тучности и традиционных факторов риска сердечно-сосудистых болезней [3].

Жировой гепатоз патогенетически следует рассматривать как динамичный процесс, который происходит на перекрестке между периферическими и системными метаболическими изменениями печени. Причем, гепатостеатоз и инсулинорезистентность потенцируют действие друг друга.

Учитывая сложные патофизиологические связи между инсулинорезистентностью, нарушениями гликемического контроля, ожирением, дислипидемией и атеросклерозом [4], особое значение для всех имеющих в практике и появляющихся на рынке новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на осложнения и частоту возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа.

Наиболее перспективной в отношении лечения СД 2 типа представляется комбинация миметика инкретинов эксенгида и метформина, что позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа — инсулинорезистентность, секреторный дефект бета-клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью [5].

На сегодняшний день эксенгида доказал свою эффективность в компенсации нарушений углеводного обмена при лечении диабета 2 типа [6]. Однако отсутствуют данные о влиянии эксенгида в комбинации с метформином на липидный обмен у пациентов с СД 2 типа и дислипидемией. Несмотря на то, что уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛНП), характерный для определенного пола и возраста у больных диабетом, обычно аналогичен или даже ниже у лиц без диабета, они различаются по характеру липидного профиля. Во-первых, у больных диабетом, в отличие от таковых у лиц при отсутствии диабета, частицы ХЛНП обладают меньшим размером и большей плотностью, поэтому на фоне аналогичных показателей уровня ХЛНП маскируется более высокий уровень ХЛНП небольшого размера. Во-вторых, у пациентов с диабетом, как правило, отмечаются более низкий уровень ХЛВП и более высокая концентрация триглицеридов, что сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Такой характер дислипидемии, типичный для сахар-

ного диабета 2 типа, может поддаваться коррекции при назначении фибратов [8].

Высококалорийное питание, малоподвижный образ жизни у больных СД 2 типа вызывает выраженную постпрандиальную гиперлипидемию, а также активацию липолиза и, как следствие, — избыточное образование свободных жирных кислот, что оказывает прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы; стимулирует гликогенолиз в печени. Избыточная концентрация СЖК и постпрандиальная гиперлипидемия являются дополнительными предикторами формирования инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и атеросклероза [9]. Учитывая тот факт, что дислипидемия, которая является одним из основных факторов риска жирового гепатоза, отмечается у большинства пациентов с СД 2 типа, особый интерес представляет возможность улучшения показателей липидного спектра крови при применении противодиабетических препаратов.

Цель работы — изучение динамики липидного профиля у пациентов с СД 2 типа, на фоне применения комбинации эксенгида и метформина.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования 87 больных СД 2 типа, осложненных жировым гепатозом. Больные в зависимости от характера лечения были разделены на три клинические группы: 1 группа (n=25) — больные, получавшие бигуаниды (метформин); 2 группа (n=32) — больные, получавшие комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, и 3 группа (n=30), где была использована комбинация инкретиномиметика эксенгида и метформина. У всех пациентов исходно и через 3 месяца терапии определяли параметры липидного обмена.

Возраст больных 1 группы в среднем составил $65,4 \pm 1,23$ лет, в 3 группе — $60,0 \pm 1,32$ года. У больных длительность СД 2 типа колебалась от 3 до 12 лет, в среднем составив $9,2 \pm 1,2$ года.

Диагностика дислипидемии проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (IV пересмотр) (2009). Критериями включения пациентов в исследование явились: СД 2 типа, диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ не менее 1 года назад; дислипидемия; возраст не менее 25 лет; показатель гликозилированного гемоглобина не ниже 6,5% и не выше 11%, измеренный в центральной лаборатории; индекс массы тела не ниже 27 кг/м^2 и не выше 45 кг/м^2 ; согласие пациентов на ежедневный самоконтроль уровня гликемии. Критериями исключения пациентов из группы обследованных явились: уровень креатинина крови более $2,0 \text{ мг/кг}$ (177 ммоль/л); очевидные клинические симптомы либо лабораторные признаки заболевания печени (повышение плазменного уровня ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2 раза); гиперчувствительность к сахароснижающим препаратам; переливание крови или массивная кровопотеря в течение последних 3 месяцев до исследования, известная гемо-



глобинопатия; злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков или психическое заболевание.

На первом этапе исследования после формирования клинических групп было проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование (капиллярной крови натощак и постпрандиально, гликированный гемоглобин, показатели липидного спектра крови и др.). На втором этапе исследования больным в течение 3 месяцев проводили лечение. Динамическое наблюдение во время лечения осуществляли каждые 1,5 месяца. Целью динамического наблюдения был контроль за соблюдением больными условий протокола исследования, оценка эффективности и безопасности терапии. На третьем этапе через 3 месяца врачебного наблюдения больные повторно проходили контрольное обследование в том же объеме, что и на первом этапе.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0" (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Показатели липидного обмена в группах обследования исходно и после лечения представлены в табл. 1. У обследованных больных после лечения происходило снижение общего холестерина: при лечении метформином – на 1,02 ммоль/л ($p < 0,05$), препаратами сульфонилмочевины и метформином – на 0,28 ммоль/л ($p < 0,05$) и при комбинации эксенатида и метформина – на 0,83 ммоль/л ($p < 0,05$) (рис. 1). Изменение ХС ЛПВП во всех трех группах было недостоверным ($p > 0,05$), а уровень ХС ЛПНП эффективно снижался. ХС ЛПНП в 1-й группе снижался на 0,6 ммоль/л, во 2-й группе – на 0,47 ммоль/л и в 3-й группе – на 0,78 ммоль/л (рис.1). Таким образом, в процессе лечения у больных происходило снижение атерогенных фракций холестерина, более выраженное при лечении метформином и комбинации метформина с эксенатидом. Комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины в отношении коррекции показателей липидного обмена была менее эффективной.

Таблица 1

Показатели липидного обмена в группах обследования исходно и после лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных			p1-2	p1-3	p2-3
		1 бигуаниды (n=25)	2 препараты СМ + бигуаниды (n=32)	3 эксенатид+ бигуаниды (n=30)			
Общий холестерин, ммоль/л	исходно	6,44±0,41	5,79±0,25	6,21±0,20	>0,05	>0,05	>0,05
	после лечения	5,42±0,33	5,51±0,21	5,38±0,37	>0,05	>0,05	>0,05
	p*	<0,05	<0,05	<0,05			
ХС ЛПВП, ммоль/л	исходно	1,12±0,08	0,89±0,09	1,10±0,03	<0,05	>0,05	>0,05
	после лечения	1,19±0,06	0,92±0,04	1,09±0,04	<0,05	>0,05	>0,05
	p*	>0,05	>0,05	>0,05			
ХС ЛПНП, ммоль/л	исходно	3,72±0,06	3,81±0,08	4,13±0,06	>0,05	<0,05	<0,05
	после лечения	3,12±0,08	3,34±0,09	3,35±0,07	>0,05	<0,05	>0,05
	p*	<0,05	<0,05	<0,05			
ТГ, ммоль/л	исходно	4,18±0,04	3,44±0,07	3,51±0,19	<0,01	<0,01	>0,05
	после лечения	3,01±0,06	3,08±0,05	2,02±0,09	>0,05	<0,01	<0,01
	p*	<0,001	<0,05	<0,001			
Коэффициент атерогенности	исходно	4,20±0,05	4,21±0,09	3,92±0,31	>0,05	>0,05	>0,05
	после лечения	2,62±0,07	3,57±0,06	3,05±0,07	<0,05	<0,05	<0,05
	p*	<0,001	<0,05	<0,05			

Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Накопление жировых капель в печени может быть следствием избыточного поступления свободных жирных кислот в печень или усиленного их синтеза самой пече-

ню из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего [10]. Источниками глицерофосфата в гепатоците являются глицерин, образующийся при гидролизе липидов; глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запускающую реакции синтеза триглицеридов [11]. Таким образом, продукция тригли-



церидов в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы. Если образование триглицеридов превалирует над синтезом липопротеидов и секрецией последних из

гепатоцита в виде ЛПОНП, происходит накопление жира в гепатоците. Данное обстоятельство послужило основанием для пристального внимания к динамике триглицеридов у больных трех групп в процессе лечения (рис.1).

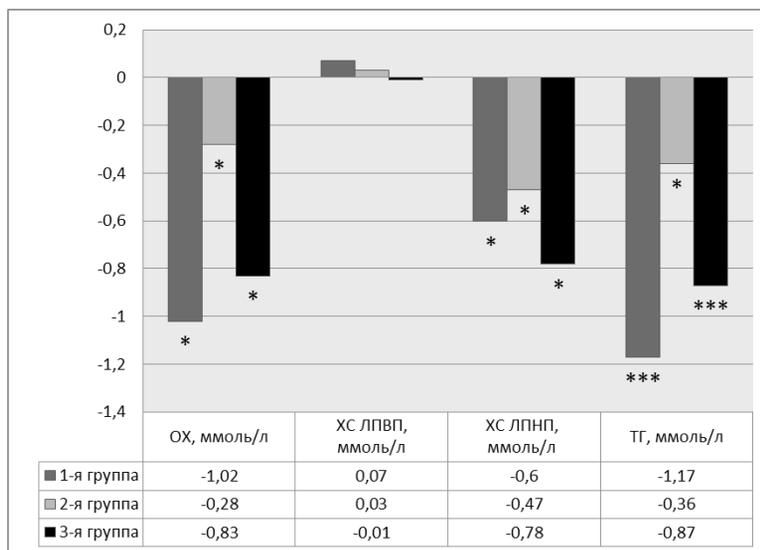


Рис.1. Абсолютное изменение показателей липидного обмена у больных СД 2 типа и жировым гепатозом после лечения по отношению к исходному уровню

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

*** - $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

У больных СД 2 типа и жировым гепатозом триглицериды в большей мере снижались при лечении метформином (на 1,17 ммоль/л), затем при использовании комбинации эксенатида и метформина (на 0,87 ммоль/л).

Выводы

Наиболее эффективное ограничение гипертриглицеридемии как основного фактора риска жировой дистрофии гепатоцитов наблюдалось при применении метформина и комбинации метформина и эксенатида.

ЛИТЕРАТУРА

- Шестакова М.В., Викулова О.К. Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) // Сахарный диабет. - 2007. - №1. - С.9-15.
- Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., David E., Rizzetto M., Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - 100. - P. 1082-90.
- Lin Y.C., Lo H.M., Chen J.D. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease // World J. Gastroenterol. - 2005. - 11. - P. 4838-4842.
- Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Инкретиниметики в терапии сахарного диабета 2-го типа // Леч. врач. - 2009. - №3. - С.14-21.
- Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. // РМЖ. -2008. -Т.16. -№11. - С.1156-1567.
- Garcia-Caballero M., Tinahones F.J., Cohen R.V. Diabetes surgery - 2010 - 374 с.
- Nichols G.A., et al. Am. J. Med. 2008; 121: 519-524.
- Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Е.Н. Синицина Е.Н. и соавт. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? // Фарматека - 2009. - № 6. - С.93-98
- Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. // Ожирение и метаболизм. - 2006. - №1(6). - С.2-4.
- Гинзбург М.М., Крюков Н.Н.. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика - М. - 2002 - 128 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. // Ожирение и метаболизм. - 2004. - Т.3, №6. - С.84- 89.

ПОСТУПИЛА 25.04.2013