



С.В. Воробьев, Е.Ю. Петровская

ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТАКТИКЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

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

Цель: изучение изменения углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа при различной тактике сахароснижающей и гиполипидемической терапии.

Материалы и методы: проведен анализ эффективности различных терапевтических схем при терапии сахарного диабета 2 типа и дислипидемии у 124 больных.

Результаты: наиболее благоприятные изменения липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией достигнуты при дополнительном назначении фенофибрата и статина к комбинации экзенатида и метформина.

Заключение: терапия, основанная на применении комбинации инкретиномиметика экзенатида, фибратов и статинов, нормализует углеводные и липидные показатели при сахарном диабете 2 типа в сочетании с дислипидемией и является перспективным вариантом лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, лечение.

S.V. Vorobyev, E.Y. Petrovskaya

CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM CHANGES AT PATIENTS TYPE 2 DIABETES WITH DIFFERENT TACTICS ANTIDIABETIC AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY

*Rostov State Medical University,
Endocrinology Department with the Course of Children's Endocrinology of Professional and Training
Development Department
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: endocrinrostov@mail.ru*

Purpose: To study changes in carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes, with different tactics and lowering lipid-lowering therapy.

Materials and Methods: Analysis of metabolic efficiency of various therapeutic regimens for type 2 diabetes and dyslipidemia at 124 patients

Results: The most favorable changes in lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia achieved by supplementation of fenofibrate and statin combination of exenatide and metformin

Summary: Therapy based on a combination of inkretinomimetik, fibrate and statine, normalizes the metabolism of carbohydrate and lipid in diabetes mellitus with dyslipidemia and is a promising treatment option.

Keywords: diabetes mellitus, dyslipidemia, treatment.



Введение

В настоящее время в мире сахарным диабетом болеют минимум 285 млн человек, и к 2030 г. эта цифра, вероятно, составит более 438 млн [1]. Сахарный диабет типа 2 представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных [2].

Главной целью лечения сахарного диабета 2 типа было и остается достижение стабильной и длительной компенсации углеводного обмена [3]. Тем не менее, несмотря на многочисленные преимущества активного гликемического контроля, высокое качество и разнообразие современных сахароснижающих препаратов, достижение стойкой компенсации диабета и сегодня представляет значительные трудности. Связано это с тем, что современная сахароснижающая терапия не способна остановить потерю инсулинсекретирующей функции β -клеток и имеет ряд ограничений в связи с риском развития побочных эффектов терапии (увеличение массы тела, гипогликемии, сердечная недостаточность) [4]. В поисках нового метода лечения научные исследования были направлены на изучение принципиально нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, называемых инкретинами [5]. Первым модулятором секреции инкретин стал экзенатид. Наиболее перспективной в отношении лечения сахарного диабета 2 типа представляется комбинация миметика инкретин экзенатида и метформина, что позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы его развития - инсулинорезистентность, секреторный дефект бета-клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью [6]. На сегодняшний день экзенатид доказал свою эффективность в компенсации нарушений углеводного обмена при лечении диабета 2 типа [3]. Однако отсутствуют данные о влиянии экзенатида в комбинации с метформином на липидный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. У больных диабетом частицы холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) обладают меньшим размером и большей плотностью; также отмечаются более низкий уровень холестерина высокой плотности (ХЛВП) и более высокая концентрация триглицеридов, что сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Такой характер дислипидемии, типичный для сахарного диабета 2 типа, может поддаваться коррекции при назначении фибратов [8].

Цель работы - изучение изменения углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической полинейропатией, и дислипидемией при различной тактике сахароснижающей и гиполлипидемической терапии.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России». На первом этапе среди 124 больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией были сформированы четыре клинические группы в зависимости от тактики лечения. 1-ю группу составили 31 пациент с сахарным

диабетом 2 типа и дислипидемией на фоне стандартной терапии - метформин 1500 мг в сутки и диабетон МВ 30-90 мг в сутки. У 32 больных 2-й группы проводили комбинированную терапию сахароснижающими препаратами: метформин 1500 мг в сутки и инкретиномиметик экзенатид-инъекции по 20 мг/сут. 32 пациента 3-й группы получали комбинированное лечение метформином 1500 мг/сут, инкретиномиметиком экзенатид-инъекции 20 мг/сут, фенофибратом трайкор 145 мг/сут. 29 больных 4-й группы получали комбинированное лечение метформином 1500 мг/сут, инкретиномиметиком экзенатид-инъекции 20 мг/сут, фенофибратом трайкор 145 мг/сут и статином симвастатин 20 мг/сут. Возраст больных 1-й группы в среднем составил $62,4 \pm 1,21$ лет, во 2-й группе - $58,5 \pm 1,11$ лет, в 3-й группе - $62,0 \pm 1,37$ года и в 4-й группе $60,9 \pm 1,16$ лет. У больных длительность сахарного диабета 2 типа колебалась от 3 до 12 лет, в среднем составив $9,2 \pm 1,2$ года

В диагностике сахарного диабета 2 типа, оценке степени компенсации углеводного обмена и терапии руководствовались рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи при сахарном диабете» [9]. Диагностика дислипидемии и ее коррекция проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (IV пересмотр) [10]. Критериями включения пациентов в исследование явились: сахарный диабет 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 . Критериями исключения пациентов из группы обследованных явились: уровень креатинина крови более 2,0 мг/кг (177 мкмоль/л); очевидные клинические симптомы либо лабораторные признаки заболевания печени (повышение плазменного уровня ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы); гиперчувствительность к сахароснижающим препаратам; известная гемоглобинопатия; любое другое состояние, включая злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков или психическое заболевание, которое мешает пациентам следовать необходимым мероприятиям.

На первом этапе исследования после формирования клинических групп было произведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование (глюкоза плазмы крови, 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. 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 углеводного обмена в четырех исследуемых группах исходно и в динамике лечения представлены в табл.1.



Показатели углеводного обмена в группах обследования исходно и через 3 месяца лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных			
		1-я (n=31)	2-я (n=32)	3-я (n=32)	4-я (n=29)
Гликемия тощаковая, ммоль/л	Исходно	6,7±0,15	7,1±0,5	7,3±0,4	7,0±0,5
	через 3 мес.	6,1±0,11	6,2±0,2	6,1±0,16	6,0±0,3
	P	=0,04	=0,03	=0,04	=0,05
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	Исходно	9,9±0,5	9,2±0,6	9,4±0,7	9,7±0,6
	через 3 мес.	7,8±0,14	7,6±0,3	7,4±0,15	7,6±0,7
	P	=0,02	=0,04	=0,01	=0,03
HbA1c, %	Исходно	7,4±0,4	7,2±0,19	7,5±0,6	7,3±0,7
	через 3 мес.	6,7±0,07	6,5±0,05	6,3±0,11	6,2±0,2
	P	=0,05	=0,04	=0,04	=0,03

На момент поступления в стационар в 1-й группе больных уровень глюкозы в плазме крови натощак в среднем составлял 6,7±0,15 ммоль/л, во 2-й группе – 7,1±0,5 ммоль/л, в 3-й группе – 7,3±0,4 ммоль/л и в 4-й группе – 7,0±0,5 ммоль/л. Гликированный гемоглобин в 1-й группе имел средний уровень 7,4±0,4%, во 2-й группе – 7,2±0,19%, в 3-й группе – 7,5±0,6% и в 4-й группе – 7,3±0,7% (табл.1). Таким образом, средние значения показателей углеводного обмена указывали на субкомпенсацию основного заболевания.

Через 3 месяца лечения независимо от применяемой тактики сахароснижающей терапии параметры углеводного обмена достоверно снижались. Глюкоза крови натощак в 1-й группе через 3 месяца лечения снижалась на 9%, во 2-й группе – на 12,7%, в 3-й группе – на 16,4%, в 4-й группе – на 14,3%. Постпрандиальная глюкоза после лечения в 1-й группе снижалась на 21,2%, во 2-й группе – на 17,4%, в 3-й группе – на 21,3% и в 4-й группе – на 21,6%. Гликозилированный гемоглобин через 3 месяца терапии снижался в 1-й группе на 9,5%, во 2-й группе – на 9,7%, в 3-й группе – на 16% и в 4-й группе – на 15,1%. Таким образом, снижение тощаковой и постпрандиальной глюкозы, гликозилированного гемоглобина было наибольшим по амплитуде в 3-й и 4-й группе, где была использована терапия, основанная на экзенатиде, с добавлением гипополипидемических средств.

Исходно углеводный обмен в состоянии декомпенсации был отмечен у 3 (9,7%) больных 1-й группы, 4 (12,5%) пациентов 2-й группы, 3 (9,4%) больных 3-й группы и у 2 (6,9%) обследуемых 4-й группы. Субкомпенсация углеводного обмена имела место в 1-й группе у 27 (87,1%), во 2-й группе – у 24 (75%), в 3-й группе – у 27 (84,4%) и в 4-й группе – у 25 (86,2%) пациентов. Компенсация углеводного обмена при поступлении в стационар наблюдалась у 1 (3,2%), 4 (12,5%), 2 (6,2%) и 2 (6,9%) пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно. Таким образом,

большинство больных находилось в состоянии субкомпенсации углеводного обмена.

Обращает на себя внимание, что количество больных с декомпенсацией на фоне 3 месяцев терапии отсутствовало во всех группах. Встречаемость компенсации углеводного обмена была выше в группах, где сахароснижающая терапия была основана на экзенатиде. Таким образом, комбинация экзенатида с метформином, воздействуя на несколько основных патогенетических механизмов развития диабета, является перспективной в терапии больных сахарным диабетом 2 типа средней тяжести и дислипидемией.

На стадии включения в исследование больные имели выраженные нарушения липидного обмена. Среди пациентов клинических групп по встречаемости преобладал ПВ тип дислипидемии: в 1-й группе – в 83,9% (n=26), во 2-й группе – в 87,5% (n=28), в 3-й группе – в 78,1% (n=25), в 4-й группе – в 89,7% (n=26). Частота встречаемости ПА и IV типов дислипидемии была незначительной. У пациентов клинических групп изменения липидного обмена были связаны с повышением общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП. В табл. 2 обобщены данные по динамике показателей липидного обмена через 3 месяца лечения различными лекарственными веществами.

Исходно средние величины общего холестерина в 1-й группе составили 6,1±0,3 ммоль/л, во 2-й группе – 6,0±0,5 ммоль/л, в 3-й группе – 5,9±0,2 ммоль/л и в 4-й группе – 6,2±0,3 ммоль/л, что значительно превышало норму. Содержание его основной транспортной единицы – ЛПНП – было также выше нормы, что обусловило повышенные значения индексов атерогенности. У обследованных больных было отмечено выраженное повышение триглицеридов в крови, связанное, очевидно, с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину при сахарном диабете 2 типа, что в значительной степени определяет метаболизм этих липидов в организме.



Показатели липидного обмена в группах обследования исходно и через 3 месяца лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных			
		1-я (n=31)	2-я (n=32)	3-я (n=32)	4-я (n=29)
Общий холестерин, ммоль/л	Исходно	6,12±0,33	6,01±0,51	5,92±0,23	6,21±0,32
	через 3 мес.	5,81±0,22	5,54±0,32	5,21±0,19	4,45±0,24
	P	=0,04	=0,05	=0,05	=0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,07±0,07	1,08±0,05	1,09±0,06	1,08±0,04
	через 3 мес.	1,08±0,11	1,17±0,04	1,29±0,08	1,37±0,07
	P	=0,05	=0,04	=0,02	=0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	Исходно	4,22±0,21	4,03±0,12	4,31±0,34	4,53±0,31
	через 3 мес.	4,05±0,42	3,56±0,25	3,12±0,27	2,34±0,27
	P	=0,04	=0,03	=0,01	=0,01
ТГ, ммоль/л	Исходно	2,63±0,12	2,74±0,21	2,42±0,31	2,54±0,14
	через 3 мес.	2,12±0,2	2,21±0,19	1,63±0,35	1,38±0,11
	P	=0,05	=0,04	=0,05	=0,03
Коэффициент атерогенности	Исходно	3,96±0,23	3,91±0,34	3,98±0,11	3,95±0,43
	через 3 мес.	3,75±0,14	3,02±0,28	2,44±0,28	1,69±0,26
	P	=0,05	=0,02	=0,05	=0,001

Во всех четырех группах через 3 месяца достоверно снижался только уровень триглицеридов крови. Общий холестерин крови эффективно снижался только при добавлении гиполипидемической терапии в 3-й и 4-й группах пациентов. Более выраженные изменения липидного спектра крови были отмечены при использовании комбинации фенофибрата и статина в 4-й группе. Так, в этой группе наблюдался самый высокий градиент снижения общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности, повышения ХС ЛПВП. При сахароснижающей терапии, основанной на экзенатиде, без добавления гиполипидемической терапии снижение общего холестерина, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП было более выраженным по сравнению со стандартной терапией в 1-й группе. В процентном отношении снижение показателей липидного спектра крови было также наиболее выраженным в 4-й группе: общий холестерин снижался на 28,3% (p<0,01), ХС ЛПНП повышался на 26,8% (p<0,05), ХС ЛПНП снижался на 48,3% (p<0,01), триглицериды – на 45,7% (p<0,001), а коэффициент атерогенности – на 57,2% (p<0,001).

Количество пациентов в четырех изучаемых группах, достигших целевых точек контроля липидного обмена

(общий холестерин менее 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП более 1 ммоль/л для мужчин и более 1,2 ммоль/л для женщин, триглицериды менее 1,7 ммоль/л), было следующим: в 1-й группе – 3,2%, во 2-й группе – 6,3%, в 3-й группе – 37,5%, в 4-й группе – 93,1%. Наибольшее количество пациентов, у которых добились контроля липидного обмена, наблюдалось в 4-й группе.

Таким образом, наиболее благоприятные изменения липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией были достигнуты при дополнительном назначении фенофибрата и статина к комбинации экзенатида и метформина. Сочетание фенофибрата и статина наиболее оптимально для коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа средней тяжести.

Выводы

Терапия, основанная на применении комбинации инкретиномиметика экзенатида, фибратов и статинов, нормализует углеводные и липидные показатели при сахарном диабете 2 типа в сочетании с дислипидемией и является перспективным вариантом лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. Практическое руководство для врачей. - М., 2011. - С.79.
2. Аметов А.С. Терапевтические задачи и возможности их реализации при сахарном диабете типа 2 // Consilium medicum. - 2010. - Т.5. - №9. - С.484-486.
3. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Инкретиномиметики в терапии сахарного диабета 2 типа // Леч. врач.- 2009.- №3.- С.14-21.
4. Мкртумян А.М. Патологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа // Леч. врач.- 2008.- №3.- С.92-94.
5. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Инкретиномиметики в терапии сахарного диабета 2 типа // Леч. врач.- 2009.- №3.- С.14-21.
6. Шестакова М.В., Викулова О.К. Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналогов глюкагоноподобного пептида-1 // Сахарный диабет.- 2007.- №1.- С.9-15.
7. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции // РМЖ. -2008. -Т.16. -№11. -С.1561-1566.
8. 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.
9. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. - М., 2009.- 103с.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации, IV пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. - М., 2009. - 82 с.

ПОСТУПИЛА: 20.10.2011