

Вплив комбінованого лікування хворих із цукровим діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця на показники ліпідного обміну та антропометрії

З.О. Шаєнко

Українська медична стоматологічна академія

Резюме. У статті представлено результати власних досліджень про зміни ліпідного обміну та показники антропометрії у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та ішемічну хворобу серця (ІХС) при комбінованому лікуванні метформіном (МФ) та піоглітазоном (ПГ). Нами було проліковано 95 хворих з ІХС та ЦД2. Усі пацієнти, включені в дослідження, були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (37 пацієнтів), які отримували МФ і препарати сульфонілсечовини, та група спостереження (58 пацієнтів), яким окрім МФ був призначений піоглітазон. Запропонований курс терапії тривав протягом 6 місяців. Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації МФ та ПГ призвело до статистично значущого покращання показників ліпідного обміну та вісцерального ожиріння за рахунок перерозподілу жирової тканини. Застосована комбінація препаратів добре переноситься хворими та підвищує якість життя.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, ліпідний обмін, антропометрія.

Одним із найбільш серйозних викликів для світової діабетології є ранній розвиток й висока частота серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) [1]. ЦД2 та атеросклероз (АС), які є морфо-функціональною основою ішемічної хвороби серця (ІХС), мають загальне патогенетичне коріння. В основі її патогенезу,

за сучасними даними, лежить хронічне системне запалення (ХСЗ) та інсулінорезистентність (ІР).

У роботах І.П. Кайдашева [2] та R. DeFronzo [3] показано, що інсулін у великих дозах прискорює розвиток АС. Гіперінсулінемія на тлі ІР представляє собою фактор, який стимулює атерогенез на всіх його етапах [4]. АС прогресує пропорційно ХСЗ та ІР задовго до маніфестації ЦД2, який є лише верхівкою айсберга запально-метаболических порушень [5]. Рациональне харчування та регулярні фізичні навантаження в будь-якому віці були і залишаються надійним методом профілактики та

* адреса для листування (Correspondence): Кременчуцька 1-ша міська лікарня ім. О.Т. Богаєвського, вул. 40 років Жовтня, 60/1, м. Кременчук, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

лікування ІХС у хворих з ІР, метаболічним синдромом та ЦД2 [1]. Проте на практиці ці заходи часто не призводять до очікуваних результатів.

Терапія інсуліном у хворих на ЦД2 не тільки не має профілактичної та лікувальної дії щодо АС та ІХС, але й погіршує їх перебіг [6]. Механізм дії похідних сульфонілсечовини полягає в стимуляції виділення бета-клітинами інсуліну. Відповідно, мова йде про збільшення концентрації інсуліну в крові хворих ЦД2. Крім того, широко дебатоване питання щодо кардіотоксичного ефекту та ризику гіпоглікемії [7].

Оптимізацію лікування ІХС у хворих із ЦД2 пов'язують не стільки з прогресом гіпоглікемічної терапії, скільки із заходами, спрямованими на зниження ХСЗ та ІР [8]. Останнім часом у фармакотерапії спостерігається зміщення акцентів у бік комбінації цукрознижувальних препаратів із різним механізмом дії, які впливають на ІР та ХСЗ [2,9].

Піоглітазон (ПГ) та метформін (МФ) впливають на провідні ланки патогенезу ЦД2, маючи при цьому різні механізми дії і різну спорідненість до тканин-мішеней. МФ діє в печінці, де гальмує неоглікогенез та знижує активність ядерного транскрипційного чинника каппа В (NFκB) [2]. ПГ діє в жировій тканині, м'язах та макрофагах, долаючи інсулінорезистентність шляхом активації ядерних транскрипційних чинників – рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-γ [5, 10]. Застосування цієї комбінації знижує ризик збільшення маси тіла, яка характерна для монотерапії глітазонами, добре переноситься пацієнтами та, за даними сучасної літератури, ефективно зменшує усі макросудинні ускладнення ЦД [9].

Дослідженню окремого застосування глітазонів та бігуанідів з метою зниження ІР та нормалізації глікемічного контролю у хворих на ЦД2 присвячена значна кількість робіт [1,11,12]. Проте вивчення впливу їх сумісного застосування хворих на ЦД2 у поєднанні з ІХС досліджене ще недостатньо.

Отже мета роботи полягала у визначенні динаміки ліпідного обміну та показників антропометрії у хворих на цукровий діабет 2 типу та ішемічну хворобу серця при комбінованому лікуванні метформіном та піоглітазоном.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»

(ВДНЗУ «УМСА») та ендокринологічного відділення 1-ї міської лікарні м. Кременчука в період з 2011 по 2013 рр. Нами було проліковано 95 хворих з ІХС та ЦД 2 типу (39 чоловіків та 56 жінок). Середній вік хворих складав $59,40 \pm 8,01$ років. Середня тривалість ЦД2 становила $5,3 \pm 0,7$ року, ІХС – $5,5 \pm 0,7$ року. До включення в дослідження хворі отримували метформін, середній рівень HbA_{1c} на тлі монотерапії становив $8,90 \pm 0,76\%$. Пацієнти, включені в дослідження, були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (37 хворих), які отримували МФ у дозі 1700-2550 мг/добу і препарати сульфонілсечовини (гліклазид) у добовій дозі від 30 до 60 мг, залежно від маси тіла, та група спостереження (58 хворих), яким окрім МФ до терапії був включений препарат із групи інсулінових сенситайзерів (тіазолідиндіонів) – піоглітазон у дозі 30 мг 1 раз на добу. На запропонований спосіб лікування нами отримано патент України [9].

Діагноз ІХС встановлювали за наявності у хворих типової стенокардії напруги I-III функціональних класів (згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів) за критеріями ВООЗ. Діагноз ЦД2 – відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної медичної допомоги №1118, затвердженого міністерством охорони здоров'я 21.12.2012 р.

Після скринінгу всім пацієнтам для досягнення стабілізації показників ІХС призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії: ізосорбід динітрат 20 мг 2 рази на добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1 раз на добу, амлодипін 10 мг 1 раз на добу, бісопролол 2,5-5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу. Загальноприйняте лікування хворі отримували протягом місяця. Також усі хворі отримували рекомендації з приводу дієти і зміни способу життя.

Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження: чоловіки та жінки віком від 45 до 65 років, з підтвердженим діагнозом ІХС, субкомпенсованим ЦД 2 типу, ожирінням I-III ступенів, гіпертонічною хворобою. Всі маніпуляції з пацієнтами проводились після підписання інформованої згоди за дозволом комісії з біоетики та етичних питань ВДНЗУ «УМСА» (витяг із протоколу №103 від 8 травня 2012 р.).

Критерії виключення: пацієнти, які зазнали в найближчі 6 місяців гострий коронарний синдром, інсульт, хірургічні втручання, тяжкі соматичні та психічні захворювання, а також хворі з погано контрольованою артеріальною гіпертензією, зі стенокардією III-IV ФК, із серцевою недостатністю 2Б та 3 стадій, з аритміями, які потре-

Оригінальні дослідження

бували спеціального антиаритмічного лікування, з нирковою або печінковою недостатністю, з декомпенсованим ЦД, відомою нестерпністю до тіазолідиндіонів або метформінів.

Запропонований курс терапії [9] тривав протягом 6 місяців. До та через 3 і 6 місяців лікування в усіх пацієнтів оцінювали динаміку стану ліпідного обміну шляхом вимірювання різних фракцій ліпідів: рівнів загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької і високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) з використанням тест-системи фірми «Bio Lachema Test» (Чеська Республіка). Також проводили динамічне спостереження за наступними антропометричними показниками: маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обсяг талії (ОТ), обсяг стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми BioStat (Analyst Soft Inc., ver. 2009 for Windows), використовуючи критерій Манна-Уїтні (для незалежних виборок), Уїлкоксона (для залежних виборок) та χ^2 .

Переносність препаратів оцінювали за частотою небажаних явищ і побічних реакцій. Безпечність визначалася за частотою епізодів гіпоглікемії, алергічних реакцій, а також за показниками біохімічного і загального аналізів крові і сечі.

Результати та їх обговорення

При порівнянні показників ліпідного обміну встановлено, що до початку терапії між досліджуваними групами статистично значущої різниці не було (табл.1).

Через 3 місяці після лікування зафіксовано, що

рівень ЗХ у сироватці крові пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини, знизився з $5,52 \pm 0,89$ до $5,44 \pm 0,86$ ммоль/л, тоді як у хворих, які отримували в комплексному лікуванні МФ та ПГ цей показник знизився з $5,63 \pm 0,82$ до $4,82 \pm 0,77$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Рівень ТГ у групі порівняння зменшився з $2,29 \pm 0,32$ до $2,27 \pm 0,31$ ммоль/л, тоді, як у групі спостереження – із $2,36 \pm 0,38$ до $1,71 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,001$). Рівень ХС ЛПНЩ у групі спостереження був вірогідно меншим ($2,50 \pm 0,80$ ммоль/л), ніж у групі порівняння ($2,85 \pm 0,82$ ммоль/л, $p = 0,044$). Коефіцієнт атерогенності в групі, що отримувала в комплексному лікуванні МФ та ПГ, був достовірно меншим ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини (відповідно $3,40 \pm 0,28$ та $4,14 \pm 0,32$ ммоль/л).

Через 6 місяців після лікування в обох групах пацієнтів відбулось подальше зниження рівня ЗХ. Разом із тим, його рівень у сироватці крові пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини, знизився до $5,4 \pm 0,85$ ммоль/л, а у хворих, які отримували в комплексному лікуванні МФ та ПГ цей показник знизився до $4,45 \pm 0,64$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Рівень ТГ у групі порівняння становив $2,29 \pm 0,32$ ммоль/л, тоді як у групі спостереження – $1,59 \pm 0,29$ ммоль/л ($p < 0,001$). Рівень ХС ЛПНЩ у групі спостереження був вірогідно меншим – $2,44 \pm 0,80$ ммоль/л, ніж у групі порівняння – $2,85 \pm 0,82$ ммоль/л ($p = 0,018$). Коефіцієнт атерогенності в групі, що отримувала в комплексному лікуванні МФ та ПГ був статистично значуще меншим ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів, що отримували

Таблиця 1. Дані ліпідограми у хворих на ІХС та ЦД 2 до і після лікування (М $\pm$ о)

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 6 місяців після лікування	
	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,63 \pm 0,82$	$5,52 \pm 0,89$	$4,82 \pm 0,77$	$5,44 \pm 0,86$	$4,45 \pm 0,64$	$5,40 \pm 0,85$
p	0,516		<0,001		<0,001	
Тригліцериди, ммоль/л	$2,36 \pm 0,38$	$2,29 \pm 0,32$	$1,71 \pm 0,31$	$2,27 \pm 0,31$	$1,59 \pm 0,29$	$2,29 \pm 0,32$
p	0,376		<0,001		<0,001	
ХС ЛПВЩ, ммол/л	$1,36 \pm 0,25$	$1,39 \pm 0,27$	$1,40 \pm 0,25$	$1,38 \pm 0,27$	$1,43 \pm 0,25$	$1,36 \pm 0,27$
p	0,708		0,372		0,096	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,92 \pm 0,82$	$2,85 \pm 0,83$	$2,50 \pm 0,80$	$2,85 \pm 0,82$	$2,44 \pm 0,80$	$2,85 \pm 0,82$
p	0,789		0,044		0,018	
Коефіцієнт атерогенності	$4,02 \pm 0,28$	$4,07 \pm 0,32$	$3,40 \pm 0,28$	$4,14 \pm 0,32$	$3,35 \pm 0,28$	$4,17 \pm 0,32$
p	0,461		<0,001		<0,001	

ли МФ та препарати сульфонілсечовини (відповідно $3,35 \pm 0,28$ та $4,17 \pm 0,32$ ммоль/л).

У процесі лікування у хворих, що отримували запропоновану нами комбінацію препаратів, відмічено тенденцію до підвищення рівня ХС ЛПВЩ, яка, проте, не досягла рівня статистичної значущості.

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації МФ із ПГ призводить до статистично значущого зменшення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності порівняно з терапією МФ та препаратами сульфонілсечовини. З одного боку, подібні результати свідчать про позитивний вплив комбінації МФ із ПГ на процеси атерогенезу і зниження ризику серцево-судинних захворювань, з іншого – про сприятливий вплив на перебіг ЦД2 за рахунок усунення ліпотоксичності, що має велике значення, адже зниження холестерину ХС ЛПНЩ на 1 моль/л призводить до зниження ризику серцево-судинних подій на 21% (ризiku коронарних подій – на 23%, інсульту – на 17%) [3,13].

Порівняння антропометричних показників хворих обох груп показало, що до початку терапії між досліджуваними групами не було статистично вірогідних розбіжностей (табл. 2).

У групі порівняння антропометричні показники до та після лікування статистично не змінилися.

Через 3 місяці комбінованої терапії МФ та ПГ, незважаючи на незначне зниження ІМТ (із $31,79 \pm 2,80$ кг/м² до $30,77 \pm 2,6$ кг/м²), ми спостерігали достовірне зменшення ОТ у жінок із $99,58 \pm 3,11$ см до $97,73 \pm 3,03$ см ($p=0,010$) та ОТ/ОС з $0,90 \pm 0,026$ до $0,89 \pm 0,027$ ($p=0,002$). У чоловіків ОТ вірогідно зменшився через 6 місяців зі $108,06 \pm 9,47$ см до $105,70 \pm 9,54$ см ($p < 0,001$).

Використана нами комбінація препаратів має

сприятливу дію на масу тіла, у першу чергу, за рахунок анорексогоенної дії метформіну. Дія піоглітазону на жирову тканину проявляється в її перерозподілі зі зменшенням долі вісцеральної жирової тканини на користь підшкірного депо. Саме вісцеральна жирова тканина, внаслідок своїх анатомічних та функціональних особливостей, є важливою патофізіологічною ланкою синдрому ІР, і при зменшенні її об'єму значно підвищується чутливість тканин до інсуліну.

Нами не зафіксовано негативної взаємодії МФ та ПГ з антиангінальними препаратами. Побічні явища, що не потребували відміни препарату, спостерігалися у 2 (3,63%) хворих. Не було зафіксовано жодного випадку явних, клінічно виражених набряків. Негативної динаміки показників загальноклінічних аналізів крові та сечі не відмічено. Біохімічні показники функції печінки та нирок залишалися в межах норми. Випадків гіпоглікемічної реакції, відміни препарату, або вибування пацієнтів із дослідження через побічні чи алергічні реакції на терапію за час спостереження не було зафіксовано. Усі ці дані свідчать про добру переносимість та безпечність ПГ та МФ у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД2.

Висновки

Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації метформіну та піоглітазону призводить до вірогідного покращання показників ліпідного обміну: зниження рівня ЗХ на 21%, ТГ – на 32,6%, ХС ЛПНЩ – на 16,4%, коефіцієнта атерогенності – на 16,7%. Відмічена тенденція до підвищення рівня ХС ЛПВЩ.

Використана нами комбінація препаратів

Таблиця 2. Дані антропометрії у хворих на ІХС та ЦД 2 до і після лікування ($M \pm \sigma$)

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 6 місяців після лікування	
	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)
ІМТ, кг/м ²	$31,79 \pm 2,80$	$30,79 \pm 2,06$	$30,77 \pm 2,6$	$30,74 \pm 2,06$	$31,0 \pm 2,66$	$30,76 \pm 2,06$
p*		0,111		0,763		0,392
ОТ (чол.), см	$108,06 \pm 9,47$	$107,39 \pm 6,84$	$103,70 \pm 9,80$	$107,35 \pm 6,85$	$105,70 \pm 9,54$	$108,11 \pm 6,73$
p*		0,954		0,112		<0,001
ОТ (жін.), см	$99,58 \pm 3,11$	$99,08 \pm 3,16$	$97,73 \pm 3,03$	$98,95 \pm 3,10$	$96,13 \pm 3,07$	$99,56 \pm 3,23$
p*		0,810		0,010		<0,001
ОТ/ОС (чол.)	$0,98 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,05$
p*		1,0		0,187		0,187
ОТ/ОС (жін.)	$0,90 \pm 0,026$	$0,89 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,027$	$0,91 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,027$	$0,90 \pm 0,02$
p*		0,114		0,002		0,002

Оригінальні дослідження

сприяє зменшенню маси тіла пацієнтів та вираженості вісцерального ожиріння.

Терапія метформіном і піоглітазоном добре переноситься хворими, підвищуючи якість життя пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Амосова К. М. Український медичний часопис. 2001, 3 (23), 37-42. (Amosova K.M. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2001, N 3 (23), 37-42).
2. Кайдашев І.П. // Междунар. эндокринолог. журн. 2011, 3 (35), 35-40. (Kajdashev I.P. // Int. endocr. J. 2011, 3 (35), 35-40).
3. DeFronzo R.A. Diabetologia. // 2010, 53, 7, 1270-1287.
4. Singh M., Bangit J.R.J. // Cardiovasc. Med. 2010, 11, 633-647.
5. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. // Укр. терапевт. журн. 2006, №2, 100-108. (Rasin A.M., Kajdashev I.P., Rasin M.S. // Ukr. Therap. J. 2006, N 2, 100-108).
6. Gerstein H.C. // N. Engl. J. Med. 2008, 358, 2345-2359.
7. Bell D.S. // CMAJ. 2006, 174, 2, 185-186.
8. Камінський А.В., Самойлов А.А., Кисельова І.А. Клін. ендокринолог. ендокр. хірургія. 2002, 1, 12-22. (Kaminsky A.V., Samojlov A.A., Kisel'yova I.A. // Clin. Endocrinol. Endocr. Surgery. 2002, 1, 12-22).
9. Шаєнко З.О., Расин М.С., Кайдашев И.П. та ін. // Патент 83145 Україна. 2013. Бюл. 16. (Shaenko Z.O., Rasin M.S., Kajdashev I.P. et al. // Patent N 83145 of Ukraine. 2013, Bulletin 16).
10. Orasanu G. J. // Am. Coll. Cardiol. 2008, 52, 10, 869-881.
11. Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л. и др. // Артеріальна гіпертензія. 2011, 1(15), 32-37. (Vinnik N.I., Kutsenko L.A., Kutsenko N.L. et al. // Arterial Hypertension. 2011, 1 (15), 32-37).
12. Лавренко А.В., Куценко Н.Л., Куценко Л.А. // Пробл. ендокринолог. 2012, 58, 2, 34-37. (Lavrenko A.V., Kutsenko N.L., Kutsenko L.A. // Probl. Endocrinol. 2012, 58, 2, 34-37).
13. Zimmet P. // Lancet. 2012, 380, 581-590.

(Надійшла до редакції 24.01.2014)

Влияние комбинированного лечения больных с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца на показатели липидного обмена и антропометрию

З.А. Шаєнко

Украинская медицинская стоматологическая академия

Резюме. В статье представлены результаты собственных исследований динамики липидного обмена и данных антропометрии

у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ишемической болезнью сердца (ИБС) при комбинированном лечении метформин (МФ) и пиоглитазоном (ПГ). Нами было пролечено 95 больных с ИБС и СД2. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа сравнения (37 пациентов), которые получали МФ и препараты сульфонилмочевины и группа наблюдения (58 пациентов), которым к МФ в терапию был включен ПГ. Предложенный курс терапии длился 6 месяцев. Использование в комплексном лечении больных с СД2 и ИБС предложенной комбинации приводит к статистически значимому улучшению показателей липидного обмена, массы тела пациентов, висцерального ожирения, хорошо переносится больными, повышая качество жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, антропометрия.

Effect of combined treatment of patients with type 2 diabetes and coronary heart disease on lipid metabolism and anthropometric data

Z.A. Shaenko

Ukrainian Medical Stomatological Academy

Summary. The article presents the results of the investigation of the dynamics of lipid metabolism and anthropometric data in patients with type 2 diabetes (T2DM) and coronary heart disease (CHD) treated with metformin (MF) and pioglitazone (PG). We have treated 95 patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. All patients were randomized into 2 groups: control group (37 patients) which received metformin and sulfonylureas and observational group (58 patients), which received pioglitazone in addition to metformin therapy. The proposed course of therapy lasted 6 months. Use of the proposed combined treatment of patients with type 2 diabetes and CHD resulted in a statistically significant improvement in lipid metabolism, patients' body weight and visceral obesity. Also, it was well tolerated and improved quality of life.

Keywords: diabetes mellitus, coronary heart disease, lipid metabolism, anthropometry.