

Н.Н. Жердєва, Б.Н. Маньковский

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

ВЛИЯНИЕ ФЕНОФИБРАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ключевые слова: сахарный диабет, липидный обмен, фенофибрат.

В последние годы во всех странах отмечается постоянный рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД). В мире насчитывается более 200 млн пациентов с СД, в Украине количество зарегистрированных больных превысило 1 млн. Предполагается, что истинная распространенность заболевания в 2—2,5 раза выше [15]. Большинство больных (90—95 %) страдают СД 2 типа, в основе развития которого лежат генетическая предрасположенность, ожирение, малоподвижный образ жизни. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с СД 2 типа [1, 2]. В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана четкая корреляция между концентрацией холестерина в крови и уровнем смертности от ИБС. Дальнейшие исследования показали, что не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза.

Липидами плазмы крови человека являются холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ) и жирные кислоты (ЖК). ХС выполняет важные биохимические функции в человеческом организме. ХС бывает свободным и этерифицированным. Свободный ХС необходим для синтеза стероидных гормонов и образования желчных кислот, он входит в состав нервной ткани и всех клеточных мембран организма человека; этерифицированный ХС — соединение ХС с ЖК, преобладает в клетках коры надпочечников, в плазме, в атеросклеротических бляшках. ТГ — эфиры ЖК и спирта глицерина, которые входят в состав различных липопротеидов (ЛП), но преобладают в хиломикронах (ХМ) и липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП). После приема жирной пищи концентрация ТГ в крови быстро повышается, но в норме через 10—12 ч возвращается к исходному уровню. У больных СД с метаболическим синдро-

мом (МС), ожирением концентрация ТГ длительное время (более 12 ч) остается повышенной. ЖК синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей. ЖК играют важную роль в липидном обмене, этерифицируя ХС и глицерин. В плазме крови ЖК в этерифицированном состоянии находятся в ТГ, эфирах ХС и ФЛ и транспортируются липопротеидами; в неэтерифицированном виде ЖК переносятся в комплексе с альбумином. ФЛ являются важным структурным компонентом клеточных мембран. Однако их содержание в крови никак не связано с риском ИБС, поэтому, как и ЖК, в крови не определяются. Липопротеиды представляют собой специфические липидно-белковые образования, состоящие из апобелков, ХС, ТГ и ФЛ и предназначены для транспорта липидов в кровотоке. Основными ЛП в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апобелков являются: ХМ, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП), ЛПОНП [3].

Фенотип гиперлипидемии (ГЛП) определяют по классификации ВОЗ. Для этого необходимо определить концентрацию в крови общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Приведенная классификация позволяет врачу судить о характере нарушений липидного обмена и степени их атерогенности (табл. 1).

Значения липидных параметров, принятые в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2003) в клинической практике [4]:

ОХС	< 4,5 ммоль/л;
ХС ЛПНП	< 2,5 ммоль/л;
ХС ЛПВП	1,0 ммоль/л для мужчин, 1,2 ммоль/л для женщин;
ТГ	< 1,7 ммоль/л.

Стаття надійшла до редакції 18 листопада 2009 р.

Таблиця 1. Класифікація гиперліпидемій по критеріям ВОЗ

Фенотип	ОХС	ХС ЛПНП	ТГ	Изменения ЛП	Атерогенность
I	Повышен	Понижен или в норме	Повышены или в норме	↑ХМ	Неатерогенен
IIa	Повышен	Повышен	В норме	↑ЛПНП	Высокая
IIb	Повышен	Повышен	Повышены	↑ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	Повышен	Понижен или в норме	Повышены	↑ЛППП	Высокая
IV	Чаще в норме	В норме	Повышены	↑ЛПОНП	Умеренная*
V	Повышен	В норме	Повышены	↑ХМ и ЛПОНП	Низкая

Примечание. ↑ — повышение концентрации.

* IV фенотип является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛПВП, а также другие метаболические нарушения (гипергликемия, инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе).

Коррекция этих нарушений является важным фактором первичной и вторичной профилактики атеросклероза. В крупных клинико-эпидемиологических исследованиях последних лет убедительно доказано, что заболеваемость инфарктом миокарда и церебральным инсультом в 2—3 раза выше у пациентов с СД по сравнению с аналогичными показателями в общей популяции, причем подобное соотношение отмечается во всех возрастных группах независимо от пола [10]. Установлено, что СД сам по себе является фактором риска развития инфаркта миокарда, сопоставимым по значению с установленным диагнозом ишемической болезни сердца [8]. Эти данные позволяют рассматривать всех больных СД как группу лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения липидного обмена весьма часто встречаются при СД, представляя собой установленный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании UKPDS (Великобритания), наиболее крупном проспективном наблюдении с участием больных СД 2 типа, приняли участие 4209 пациентов с впервые выявленным заболеванием, у которых исходно не было поражения сердца или сосудов. В среднем через 7,9 года установлено, что нарушения липидного обмена являются наиболее значимыми факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при СД [14]. Показано, что увеличение содержания ХС ЛПНП на 1 ммоль/л увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на 57 %, а уменьшение на 1 ммоль/л — к его снижению на 36 %; снижение содержания ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л приводит к возрастанию риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на 15 %.

Исходя из этого, коррекция дислипидемии, прежде всего снижение содержания в крови общего ХС и ХС ЛПНП, является одним из приоритетов как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД. В последние годы накоплено много данных крупных многоцентровых исследований, убедительно доказывающих эффективность ин-

тенсивной гиполипидемической терапии в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7, 12]. При этом следует отметить, что в настоящее время постоянно пересматривают целевые значения уровня липидов в плазме крови в сторону их снижения. В HPS — наиболее крупном из исследований такого ряда, завершеном в 2002 году и включавшем 5963 больных СД, которые находились под наблюдением 5 лет, было показано, что применение симвастатина в дозе 40 мг/сут предупреждало возникновение тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний у 70 из каждой тысячи леченых больных СД в возрасте старше 40 лет [11]. Вместе с тем в исследовании DAIS представлены данные о том, что назначение фенофибрата способствовало замедлению прогрессирования ангиографически определяемых поражений венечных сосудов при СД [5]. В исследовании FIELD было выявлено также положительное влияние фибратов на риск развития микрососудистых осложнений СД [13]. Назначение фибратов показано в случаях дислипидемии с преимущественной гипертриглицеридемией. Таким образом, коррекция дислипидемии у больных СД является обязательным компонентом комплексной терапии.

Цель работы — изучение влияния препарата «Липофен СР» на показатели липидного, углеводного обмена, а также оценка его эффективности и безопасности у пациентов с СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 20 пациентов с СД 2 типа. Больные получали препарат «Липофен СР» 250 мг 1 раз/сут вечером. Длительность лечения составила 8 нед.

Уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, гликемии натощак исследовали перед началом приема препарата, на 14-й день, 30-й день и через 2 мес лечения «Липофеном СР». Показатель гликированного гемоглобина определяли перед началом лечения и через 2 мес.

Средний возраст пациентов — $(56,55 \pm 2,26)$ года, длительность заболевания — $(7,49 \pm 1,63)$ года, ИМТ составил $(32,97 \pm 0,71)$ кг/м². Данные представлены как среднее значение \pm средняя ошибка ($M \pm m$).

Таблиця 2. Динаміка досліджуваних показателів у пацієнтів з СД 2 типу під впливом лікування

Показатель	До лікування	14-й день лікування	2-й місяць лікування
Аланинамінотрансфераза, Ед/л	25,7 ± 1,9	23,9 ± 1,8	22,6 ± 2,1
Аспаратамінотрансфераза, Ед/л	26,4 ± 3,7	22,6 ± 1,9	22,3 ± 1,4
Щелочна фосфатаза, Ед/л	202,1 ± 12,6	201,9 ± 8,5	206,1 ± 13,2
Глікемія натощак, ммоль/л	10,63 ± 1,3	9,28 ± 0,51*	6,60 ± 0,33*
HbA _{1c} , %	9,71 ± 0,21	—	8,86 ± 0,33*
Холестерин загальний, ммоль/л	6,25 ± 0,18	5,68 ± 0,18*	4,56 ± 0,14*
Ліпопротеїди низкої щільності, ммоль/л	3,45 ± 0,15	3,07 ± 0,13*	2,45 ± 0,11*
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	0,94 ± 0,04	1,21 ± 0,04	1,31 ± 0,05*
Тригліцериди, ммоль/л	3,76 ± 0,59	2,69 ± 0,35*	1,69 ± 0,11*

Примечание. * Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($p < 0,05$).

Определяли рівень загального ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП натощак в крові ферментативним методом на автоматичному аналізаторі Cobas Mire (Польща).

Рівень глікемії сироватки визначали стандартним глюкооксидазним методом на біохімічному полуавтоматичному приладі Micros-60. Показатель глікованого гемоглобіна визначали з допомогою селективної прямої хроматографії на аналізаторі D10.

Рівні печеночних трансаміназ — аланін- і аспаратамінотрансфераз (АЛТ і АСТ), щелочної фосфатази — визначали ферментативним кінетичним методом («Біофарм», Україна).

Забір крові для наступного аналізу проводили вранці в стані пацієнта натощак.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з допомогою стандартного пакета аналізу даних Microsoft Excel. Вероятність різних показателів оцінювали з використанням *t*-критерія Стюдента для парних величин. Різниця вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБСУЖДЕНИЕ

Динаміка досліджуваних показателів під впливом лікування приведена в табл. 2.

В зв'язі з тим, що протипоказанням до призначення препарату є виражені порушення функції печінки, була визначена активність ферментів АЛТ, АСТ і щелочної фосфатази.

У хворих всіх трьох груп відмічено підвищення рівня глікемії натощак, що, ймовірно, обумовлено посиленою продукцією глюкози печінкою внаслідок інсулінорезистентності [6, 14].

У пацієнтів після курсу лікування достовірно знижувалися по порівнянню з початковими рівнями загального ХС (через 14 днів — на 9,12 %, через 2 міс — на 27,04 %), ТГ (на 28,46 і 55,06 % відповідно), ЛПНП (на 11,02 і 28,99 % відповідно). Також достовірно збільшувався показник ЛПВП через 2 нед на 22,32 %, через 8 нед — на 28,25 %. Відмічено зниження рівня глікемії натощак, що може бути пов'язано з зменшенням вираженості інсулінорезистентності.

Побічних дій на фоні прийому вивчаемого препарату не зареєстровано. Можна зробити висновок, що ліпідоснижуюча терапія досліджуваним препаратом «Ліпофеном СР» сприяла визначеному покращенню показателів ліпідного і вуглеводного обміну. При цьому під впливом «Ліпофена СР» в значительній ступені відмічалось зниження в плазмі крові рівня ОХС і ХС ЛПНП, виражене зменшення вмісту ТГ і зростання показателя ХС ЛПВП, що відповідає даним літератури [3, 4, 9, 11].

ВЫВОДЫ

Таким чином, результати дослідження підтверджують позитивний вплив фенофібрату в дозі 250 мг на ряд показателів вуглеводного і ліпідного обміну, чутливість тканин до інсуліну, що дозволяє використовувати препарат «Ліпофен СР» з метою корекції дисліпидемії (Іа, Іб, ІІІ, ІV, V типу), ендогенної гіпертригліцеридемії (ізолированої і змішаної) і зменшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Укр. мед. часопис.— 2001.— № 3.— С. 12—19.

2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология.— К.: Здоров'я, 1998.— 320 с.

3. Либов И.А., Черкесова С.В., Ройтман А.П. Современные аспекты дислипидемий и практические подходы к их лечению // Моск. мед. журн.— 1998.— № 3.— С. 34—37.

4. Либов И.А., Иткин Д.А., Черкесова С.В. Нарушение липидного обмена и атеросклероз: актуальность проблемы и диагностика // Лечащий врач.— 2005.— № 5.— С. 24—29.
5. DAIS Study Group. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study // Lancet.— 2001.— Vol. 357.— P. 905—910.
6. Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity // J. Hypertension.— 1998.— Vol. 16.— P. 895—906.
7. Goldberg R.B., Mellies M.J., Sacks F.M. for the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial // Circulation.— 1998.— Vol. 98.— P. 2513—2519.
8. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // New Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 339.— P. 229—234.
9. Lyall F., Young A., Creer I.A. Nitric oxide concentration is increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia // American J. Obstetrics and Gynecology.— 1995.— Vol. 173 (Pt 1).— P. 714—718.
10. Marks J.B., Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes // J. Diabetes Complications.— 2000.— Vol. 14.— P. 108—115.
11. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet.— 2002.— Vol. 360.— P. 7—22.
12. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J. et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Diabetes Care.— 1997.— Vol. 20.— P. 614—620.
13. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1849—1861.
14. Turner R.C., Milns H., Neil H. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) // Br. Med. J.— 1998.— Vol. 316.— P. 823—828.
15. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. Global and social implications of the diabetic epidemic // Nature.— 2001.— Vol. 414.— P. 782—787.

Н.М. Жердьева, Б.М. Маньковський

ВПЛИВ ФЕНОФІБРАТУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Серцево-судинні захворювання є однією з провідних причин смертності серед пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу. У багатьох дослідженнях виявлено чітку кореляцію між концентрацією холестерину у крові і рівнем смертності від ішемічної хвороби серця. Корекція цих порушень є важливим фактором як первинної так і вторинної профілактики атеросклерозу. Метою нашого дослідження було вивчення впливу препарату «Ліпофен СР» на показники ліпідного, вуглеводного обміну, а також оцінка ефективності та безпеки препарату у хворих на цукровий діабет 2 типу. Було обстежено 20 хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримували препарат «Ліпофен СР» у дозі 250 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становила 8 тижнів. Під впливом лікування відмічалось зниження рівня загального ХС, ЛПНЩ, ТГ та збільшення рівня ХС ЛПВЩ, що дає змогу ширше використовувати цей препарат у хворих на цукровий діабет.

N.N. Zherdova, B.N. Mankovsky

INFLUENCE OF FENOFIBRATE ON THE PARAMETERS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dyslipidemia is a recognized risk factor of cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes mellitus. A great number of investigations showed the clear correlation between blood cholesterol levels and IHD mortality rate. The correction of these disorders is the important factor of both primary and secondary atherosclerosis prophylaxis. The aim of this study was to investigate the influence of Lipofen SR on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism as well to assess the efficacy and safety of this preparation in patients with type 2 diabetes mellitus. Twenty patients with type 2 diabetes were investigated who received Lipofen SR in a dose of 250 mg daily. The treatment lasted for 8 weeks. As a result of treatment, the decrease of levels of total cholesterol TG, LDL as well as increase of high-density lipoprotein cholesterol has been established. This allows more intensive use of this drug by patients with diabetes mellitus.