

УДК 616.379-008.64: [616.61 + 612.015.14]-07

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

В.М. Хворостинка, О.В. Граніна

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: цукровий діабет, нефропатія, гіперліпопротеїдемія, гіпергомоцистеїнемія.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем охорони здоров'я практично в усіх країнах світу. Поширення ЦД в Україні сягає 8 % і має тенденцію до неухильного зростання.

Нині головною проблемою діабетології є діагностика, профілактика та лікування пізніх ускладнень ЦД, що дає змогу підвищити якість життя хворих.

Діабетична нефропатія (ДН) — одне з найтяжчих ускладнень ЦД, яке різко знижує якість і тривалість життя хворих.

ДН представляє собою комплекс різноманітних патоморфологічних змін судинно-клубочково-канальцевого апарату нирок. Патогенез ДН зумовлений дією численних чинників — генетичних, метаболічних, імунологічних та гемодинамічних [3, 4, 5, 6]. Важливим чинником, що спричинює прогресування ДН, є порушення ліпідного балансу та розвиток гіпер- і дисліпідемії [8].

Поєднання внутрішньоклубочкової гіпертензії навіть з незначною гіперліпідемією значно прискорює темп прогресування ДН [1, 7]. Нефропатія, що характеризується альбумінурією, гіпертензією, прогресивним зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розвивається у 10—40 % хворих на ЦД [2, 9].

Ліпідний профіль при ЦД залежить від багатьох чинників, серед яких найважливішим є тип ЦД та особливості порушення вуглеводного обміну. Хронічна гіперглікемія супроводжується гіперліпідемією, що є однією з ознак інсулінорезистентності та збільшує ризик ураження внутрішніх органів. Ці питання ще недостатньо висвітлено в літературі. Визначення ролі гіперліпідемії у розвитку ДН при ЦД поглиблюватиме уявлення про патогенетичні чинники, котрі зумовлюють розвиток пізніх ускладнень.

Мета роботи — вдосконалення діагностики ДН при ЦД 2 типу шляхом визначення функціонального стану нирок та гіперліпідемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 75 хворих на ЦД 2 типу. Діагноз сформульовано відповідно до класифікації ЦД (ВООЗ, 1999). Діагноз ДН встановлено за класифі-

кацією С.Е. Mogensen (1983). Серед обстежених було 37 чоловіків і 38 жінок, віком від 20 до 44 років — 11 хворих, від 45 до 59 — 41 та старші 60 років — 23. Середня тривалість захворювання в одного обстеженого становила до 1 року, від 2 до 5 років — у 19, від 6 до 10 років — у 21, понад 10 років — у 34. Розвиток ДН переважав у період захворювання від 2 до 10 років. У 5 обстежених стан вуглеводного обміну був компенсований, у 60 — субкомпенсований, у 10 — некомпенсований. У 61 пацієнта була тяжка форма ЦД, у 13 — середньої тяжкості, в 1 пацієнта — легка.

Було виділено три групи з доклінічними ступенями ДН: перша — 21 хворий, друга — 32, третя — 22 хворих. До першої групи включили хворих на ЦД з нормоальбумінурією (до 30 мг/добу); до другої — з мінімальною альбумінурією (до 100 мг/добу) і до третьої — хворих з підвищеним рівнем альбумінурії (до 300 мг/добу).

За даними ультразвукового дослідження у хворих визначено топографію і структуру нирок. У 29 пацієнтів спостерігалася нефромегалія (об'єм нирок > 170 см³), у 12 хворих виявлено ущільнення чашково-чашечкового комплексу, в 30 — розширення порожнини нирок, у 20 — ущільнення паренхіми нирок, у 32 — асиметричне підвищення ехогенності нирок вогнищевого характеру, в 4 — асиметричне підвищення ехогенності нирок дифузного характеру. При дослідженні щільності сечі за Зимницьким спостерігалася її підвищення у деяких хворих на тлі декомпенсації вуглеводного обміну. Середній показник індексу маси тіла (ІМТ) у обстежених становив (29,4 ± 0,26) кг/м². При другому та третьому ступені ДН виявлено підвищення САТ і ДАТ та прискорення ЧСС.

Для верифікації діагнозу ДН при ЦД застосовано комплекс лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Функціональний стан нирок оцінювали за результатами клінічного аналізу крові та сечі, дослідження сечі проводили за Зимницьким, Нечипоренком, ШКФ, концентрації сечовини та креатиніну в сироватці крові. Рівень креатиніну оцінювали кінетичним методом за реакцією Яффе. Концентрацію сечовини у сиро-

ватці крові визначали уреазним методом за допомогою реакції з фенолгіпохлоритом.

Наявність та рівень С-реактивного протеїну (С-РП) досліджували уніфікованим методом кальцепреципітації у капілярах.

ШКФ розраховували за формулою, рекомендованою D.W. Cockcroft et Gaute, в основі якої лежить визначення концентрації креатиніну в сироватці крові з урахуванням маси тіла та віку хворого.

Для оцінення стану вуглеводного обміну глюкозу крові досліджували глюкозоксидазним методом. Як інформативний метод характеристики тривалого глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за допомогою набору «Діабет-тест». Концентрацію імунореактивного інсуліну дізнавалися за допомогою набору реактивів Інституту біоорганічної хімії Національної академії наук Білорусії — ріо-ИНС-ПГ-125J. Для уточнення чутливості тканин до інсуліну використовували показник НОМА-IR, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{інсулін натще (мкОД/мл)} \cdot \text{глюкоза натще (ммоль/л)}}{22,5}$$

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові визначали методом імунферментного аналізу за допомогою тест-системи фірми Axis-shield (Норвегія).

Про стан ліпідного обміну судили за результатами визначення у сироватці крові вмісту загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнта атерогенності (КА) ензиматичним методом з використанням біохімічного аналізатора Stat fax 1904 plus і тесту наборів фірми Bio Merieux (Франція). Вміст тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали за допомогою тест-системи Sentinel (Італія). За класифікацією гіперліпі-

демії (ГЛД), що рекомендована ВООЗ, було досліджено типи ГЛД та частоту їхнього визначення.

Статистичну обробку результатів дослідження виконано за допомогою розробленої карти для тематичних хворих, адаптованої до обробки одержаних показників за допомогою програми Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення стану вуглеводного обміну (табл. 1) виявлено підвищення рівня глюкози в усіх хворих на ЦД 2 типу. Показники HbA_{1c} вірогідно зростали паралельно формуванню ДН. Прогресуюча інсулінова недостатність перебігала з вірогідним збільшенням індексу чутливості до інсуліну (індекс НОМА-IR). Функціональний стан нирок змінювався відповідно до зростання глікемії, рівня креатиніну, сечовини, екскреції мікроальбумінів із сечею (ЕМА), ШКФ та наявності С-РП. Показник креатиніну був меншим, ніж 125 мкмоль/л з переважанням у другій та третій групах при ЦД 2 типу. Характерні зміни простежувалися і з боку показників ШКФ, які вірогідно підвищувалися при ДН першого і другого ступенів, а також знижувалися при ДН третього ступеня у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено вірогідне збільшення ЕМА із сечею у хворих на ДН першого, другого і третього ступенів. Результати дослідження свідчать, що порушення функціонального стану нирок при ЦД 2 типу прогресувало з паралельним формування ДН першого, другого і третього ступенів. У хворих встановлено також вірогідне зниження базального рівня інсуліну в сироватці крові та підвищення показників інсулінорезистентності (критерій НОМА-IR). Простежувався позитивний кореляційний зв'язок між HbA_{1c} та ГКН і постпрандіальною глікемією (ГКП), які змінювалися залежно від ступеня ДН при кожному з типів ЦД по-різному. У паці-

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну та функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2 типу з ДН

Показник	Контрольна група (n = 20)	I група (n = 21)	II група (n = 32)	III група (n = 22)
ГКН, ммоль/л	3,85 ± 0,18	8,27 ± 0,18 *	10,6 ± 0,2 *	13,4 ± 0,18 *
ГКП, ммоль/л	4,79 ± 0,24	9,77 ± 0,17 *	13,2 ± 0,26 *	14,9 ± 0,16 *
ГКА, ммоль/л	1,46 ± 0,32	1,99 ± 0,15	5,0 ± 0,13 *	4,9 ± 0,14 *
HbA _{1c} , %	4,72 ± 0,34	8,89 ± 0,16 *	9,8 ± 0,19 *	11,8 ± 0,17 *
Інсулін, мкОД/мл	11,0 ± 0,62	7,9 ± 0,17 *	7,4 ± 0,15 *	6,6 ± 0,22*
Креатинін, мкмоль/л	91,8 ± 2,0	92,8 ± 1,33	105,3 ± 0,5 *	121,0 ± 0,4 *
Сечовина, ммоль/л	6,1 ± 0,5	7,8 ± 0,27 *	9,7 ± 0,52 *	9,9 ± 0,2*
ШКФ, мл/хв	118,9 ± 3,4	150,4 ± 0,75 *	138,4 ± 0,4 *	110,5 ± 0,7 *
ЕМА, мг/добу	15,0 ± 0,31	22,8 ± 0,45 *	100,3 ± 1,0 *	307,3 ± 1,2 *
С-РП, мг/мл	2,6 ± 0,09	3,94 ± 0,17 *	5,32 ± 0,15 *	8,22 ± 0,18 *
ГЧІ (НОМА-IR)	1,88 ± 0,11	2,9 ± 0,13 *	3,48 ± 0,16 *	3,92 ± 0,17 *

Примітка: * p < 0,05 порівняно з контролем.

ентів із ЦД 2 типу позитивний кореляційний зв'язок між HbA_{1c} та ГКН, ГКП, навпаки, зі зростанням ступеня ДН зменшувався ($r = 0,14; 0,76; 0,84$ для ГКН; $r = 0,21; 0,89; 0,96$ для ГКП). Виявлені кореляційні особливості пов'язані з особливостями інсулінозалежності, інсулінорезистентності та феномену глюкозотоксичності, які формуються залежно від етіологічних чинників кожного типу захворювання. Показник HbA_{1c} мав негативний кореляційний зв'язок з рівнем інсуліну і деякі особливості у змінах залежно від ступеня ДН. При ЦД 2 типу зі зростанням ступеня ДН негативний кореляційний зв'язок посилювався ($r = -0,11; -0,24; -0,35$), але при ДН третього ступеня був на однаковому рівні ($r = -0,35$).

У хворих також виявлено зміни вмісту гомоцистеїну у сироватці крові залежно від ступеня ДН. Гіпергомоцистеїнемія при першому ступені ДН становила: $(9,5 \pm 0,25)$ мкмоль/л, при другому — $(13,5 \pm 0,21)$ мкмоль/л, при третьому — $(19,8 \pm 0,46)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), контроль — $(6,08 \pm 0,9)$ мкмоль/л.

Основні порушення ліпідного обміну при ЦД 2 типу відбувалися з вірогідним підвищенням вмісту ЗХС у сироватці крові, рівня ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, вільних жирних кислот (ВЖК), коефіцієнта атерогенності (КА) та зниженням показника загального білка, а також ХС ЛПВЩ (табл. 2).

Рівень ЗХС і ТГ прогресуючи і вірогідно, відносно контролю, збільшувався при кожному ступені ДН у хворих на ЦД 2 типу, а при третьому ступені ДН у кожній групі їх концентрація була вірогідно

вищою, ніж при першому ступені ДН. Відзначені зміни рівня ліпідів та ліпопротеїдів у сироватці крові мали різний рівень вираженості залежно від ступеня ДН і типу ЦД. Для наочності особливостей порушення ліпідного обміну було проведено типування гіперліпідемій у кожній групі обстежених хворих відповідно до класифікації ВООЗ (табл. 3). Це дало можливість визначити кількість хворих та їх відносний показник, з яким зустрічався той чи інший тип ГЛД.

Встановлено, що кількість атерогенних типів ГЛП (IIa, IIb, IV) зростала залежно від ступеня ДН. При ДН першого ступеня у хворих на ЦД 2 типу поряд із нормоліпідемією та I типом ГЛП спостерігався також і IIa тип ГЛП. Кількість атерогенних випадків зростала при ДН другого ступеня, особливо, кількість атерогенних ГЛП зустрічалася при ДН третього ступеня.

Зміни ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу відбувалися під впливом HbA_{1c} , гомоцистеїну та інших біохімічних факторів. HbA_{1c} здійснював прямий кореляційний вплив на рівень ЗХС, коефіцієнт якого спадав при кожному наступному ступені ДН у хворих на ЦД 2 типу ($r = 0,53; 0,70; 0,83$). Паралельно цьому, HbA_{1c} здійснював позитивний вплив на рівень ТГ, показник якого зростав у хворих на ЦД 2 типу ($r = 0,10; 0,69; 0,76$). Позитивний кореляційний вплив HbA_{1c} здійснював відповідно також на рівень ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2 типу ($r = 0,51; 0,62; 0,81$). Поряд з цим, HbA_{1c} здійснював негативний кореляційний вплив на рівень ХС ЛПВЩ у хворих ($r = -0,55; -0,68; -0,90$). Таким

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу з ДН

Показник	Контрольна група (n = 20)	I група (n = 21)	II група (n = 32)	III група (n = 22)
ЗХС, ммоль/л	$5,19 \pm 0,34$	$5,88 \pm 0,12$	$6,15 \pm 0,12^*$	$6,84 \pm 0,17^*$
ТГ, ммоль/л	$1,22 \pm 0,15$	$1,51 \pm 0,05$	$2,63 \pm 0,11^*$	$3,08 \pm 0,11^*$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,35 \pm 0,08$	$1,17 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,04^*$	$1,0 \pm 0,01^*$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,3 \pm 0,27$	$4,01 \pm 0,14^*$	$3,98 \pm 0,12$	$4,38 \pm 0,14^*$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,56 \pm 0,01$	$0,70 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,04^*$	$1,42 \pm 0,04^*$
ВЖК, мкмоль/л	$182,2 \pm 13,1$	$215,5 \pm 1,53^*$	$328,0 \pm 2,85^*$	$388,0 \pm 5,28^*$
КА, ОД	$3,84 \pm 0,17$	$5,08 \pm 0,17^*$	$6,11 \pm 0,21^*$	$6,84 \pm 0,28^*$

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 3. Частота різних типів ГЛП у хворих на ЦД 2 типу з ДН

Хворі	Нормоліпідемія	Тип ГЛП			
		I	IIa	IIb	IV
I група (n = 21)	5 (3,4 %)	6 (4,1 %)	10 (6,8 %)	—	—
III група (n = 32)	—	3 (2 %)	9 (6,2 %)	14 (9,5 %)	6 (4,1 %)
III група (n = 22)	—	—	3 (2 %)	11 (7,5 %)	8 (5,4 %)
Разом (n = 75)	5 (3,4 %)	9 (6,1 %)	22 (15 %)	25 (17 %)	14 (9,5 %)

чином, високий рівень HbA_{1c} у хворих на ЦД сприяє подальшому розвитку метаболічних порушень, які викликають накопичення ліпідів і ліпопротеїдів, що відображають атерогенні типи ГЛП. Ці зміни перебігали залежно від ступеня ДН та типу ЦД.

Результати досліджень свідчать, що ЦД супроводжується прогресуючим розвитком метаболічного синдрому з накопиченням рівня ліпідів і ліпопротеїдів. Збільшення концентрації ліпідів і ліпопротеїдів сприяло формуванню гіперліпідемії. У 79 % випадків у хворих на ЦД спостерігалися ате-

рогенні типи ГЛП. Високий рівень HbA_{1c} , гомоцистеїну здійснював прямий і негативний вплив на стан ліпідного обміну, що супроводжувалося накопиченням атерогенних факторів, формуванням ендотеліальної дисфункції та ДН.

ВИСНОВКИ

Порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД мали різні за формою зміни при ДН, які відбувалися залежно від особливостей метаболічних факторів, що негативно впливають на структурно-функціональний стан судин нирок і сприяють розвитку ДН.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боднар І.А., Климонтов В.В., Королева Е.А., Желтова Л.И. Суточная динамика артериального давления у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией // Проблемы эндокринологии.— 2003.— Т. 49, № 5.— С. 5—10.
2. Ефимов А.С., Тагжиева Д.Ч., Пишель И.Н. Иммуные механизмы развития диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии.— 2000.— Т. 46, № 5.— С. 6—10.
3. Иванов Д. Хронічне захворювання нирок // Ліки.— 2005.— № 35.— С. 19—21.
4. Іваськіва К.Ю. Запальні захворювання нирок та сечових шляхів у хворих на цукровий діабет: діагностика, лікування, профілактика // Укр. мед. часопис.— 2004.— № 4.— С. 122—130.
5. Никула Т. Д., Мойсеенко В.О. та ін. Фактори ризику прогресування діабетичної нефропатії // Актуальні проблеми нефрології.— 2001.— Т. 6.— С. 78—81.
6. Пиріг Л.А. Вторинні нефропатії — поняття, клініко-прикладні аспекти // Актуальні проблеми нефрології.— 2001.— Т. 6.— С. 34—35.
7. Семидоцька Ж.Д., Чернякова І.А., Красовская Е.А., Березовский А.Е. Парциальные функции почек у больных диабетической нефропатией // Экспериментальна і клінічна медицина.— 2002.— № 1.— С. 54—56.
8. Синеченко О.В., Казаков В.Н., Фанейрман В.Б. Поверхностное натяжение крови и мочи при диабетической нефропатии // Нефрология.— 2003.— Т. 7, № 1.— С. 40—47.
9. Harvey J.N. Trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetes // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2003.— Vol. 12.— P. 317—322.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.Н. Хворостинка, Е.В. Гранина

Обследовано 75 больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией I, II, III степени. Выявлено увеличение уровня хронической гипергликемии, инсулинорезистентности, нарушения функционального состояния почек, которое соответствовало трем степеням доклинических диабетических нефропатий. Установлены изменения липидного обмена, которые в 79 % случаев сопровождались формированием атерогенных типов гиперлипидемий, отрицательно влияющих на эндотелиальную дисфункцию стенок сосудов и способствующих формированию диабетической нефропатии.

THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.M. Khvorostinka, O.V. Granyna

75 patients with type 2 diabetes mellitus accompanied by diabetic nephropathy of degrees I, II, III were examined. The study revealed an increasing level of chronic hyperglycaemia, insulin resistance, and disorders in the functional state of the kidneys, which corresponded to three degrees of preclinical diabetic nephropathies. Changes in lipid metabolism were found out; in 79 % of cases they were accompanied by the formation of atherogenic types of hyperlipoproteinaemiae, which produced a negative effect on the endothelial dysfunction of the vascular walls and facilitated the formation of diabetic nephropathy.