Влияние компенсации углеводного обмена и терапии аторвастатином на липидный обмен и уровень С-реактивного белка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

И.В. Глинкина[1], А.В. Зилов[1], Г.А. Мельниченко[1], А.П. Ройтман[2], А.В. Ильин[3]

[1]Кафедра эндокринологии (зав. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) ММА им. И.М. Сеченова,
[2]Кафедра клинической и лабораторной диагностики (зав. – проф. В.В. Долгов) РМАПО,
[3]Биохимическая лаборатория ЭНЦ (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди больных СД 2 типа в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД, они являются причиной смерти более 65% пациентов [12, 14]. Высокая распространенность ССЗ среди больных СД 2 типа обусловлена кластером факторов риска атеросклероза, в основе которых лежат инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, повышенная активность свертывающей системы крови, висцеральное ожирение и гипергликемия [3, 10]. Вместе с тем в настоящее время не все согласны с тем, что именно гипергликемия имеет решающее значение в развитии атеросклероза у пациентов с СД 2 типа [20]. Британское проспективное исследование по СД (UKPDS) показало, что компенсация углеводного обмена снижает риск развития микроваскулярных осложнений, существенно не влияя на макроваскулярные осложнения у пациентов с СД 2 типа. В то же время в этом и других исследованиях четко продемонстрирована связь между уровнем общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП и риском развития макрососудистых катастроф как в популяции в целом, так и у пациентов с СД 2 типа [11, 18, 22]. Анализ результатов многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших группы больных СД 2 типа, позволяет сделать вывод о положительном эффекте применения гиполипидемической терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы как в качестве первичной, так и вторичной профилактики ССЗ у этой группы пациентов [6–8, 17, 21]. В настоящее время появились данные о том, что антиатерогенные свойства ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы обусловлены не только их влиянием на липидный спектр. Описаны плейотропные антиатерогенные эффекты некоторых представителей данного класса препаратов, не зависящие от основного механизма их действия, в частности, влияние на атеросклеротическое воспаление [15, 19]. Однако назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в клинической практике для коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с СД 2 типа остается крайне редким [1, 2, 4, 13]. Данная ситуация обусловлена несколькими причинами: приоритетом контроля углеводного обмена в лечении пациентов с СД 2 типа, гиподиагностикой нарушений липидного обмена, а при выявлении последних – применением диетотерапии как основного способа лечения.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния компенсации углеводного обмена и терапии аторвастатином на показатели липидного спектра и атеросклеротическое воспаление у пациентов с СД 2 типа.

Объект и методы исследования

В исследование были включены 26 пациентов с СД 2 типа. *Критериями включения* больных в исследование были HbA1c ≥ 6,5% и ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л.

В исследование не включались пациенты, имеющие хотя бы один из *критериев исключения*: заболевания печени в активной стадии или повышение уровня печеночных трансаминаз неизвестной этиологии более чем в 1,5 раза выше верхней границы референтных значений; уровень креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 2,5 раза превышающий верхнюю границу референтных значений; ХПН; аллергическая реакция на ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в анамнезе; острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование; декомпенсированный субклинический или манифестный гипотиреоз.

После включения в исследование пациенты при помощи открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на две группы: 1) основная группа: 14 пациентов на протяжении 3 мес получали аторвастатин («Тулип», Лек) в дозе 20 мг в сутки в 1 прием; 2) контрольная группа: 12 пациентов на протяжении исследования аторвастатин (а также другие препараты из этой группы) не получали.

Статистически значимые различия исходных параметров на момент включения в исследование между

Таблица 1

Характеристика пациентов по группам (Me [25;75])

Показатель	Основная группа (аторвастатин 20 мг)	Контрольная группа
Мужчины, n	6	5
Женщины, n	8	7
Возраст, лет	58 [49; 66]	57,5 [48; 60]
Длительность заболевания, лет	5,5 [2; 9]	8 [3,5; 12,5]
Курение, n	3	4
ИМТ, кг/м^2	32,05 [30,3; 34,5]	31,65 [29,65; 33,65]
ОТ, см	107 [102; 112]	106 [98,5; 110,5]
ОТБ	1,01 [0,95; 1,06]	0,97 [0,95; 1,04]
HbA1c, %	8,3 [7,2; 9,1]	8,3 [7,7; 9,9]
ХС, ммоль/л	6,41 [6,08; 7,9]	6,34 [5,35; 7,02]
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,99 [0,88; 1,2]	1,18 [1,09; 1,41]
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,19 [3,71; 4,97]	4,19 [3,44; 4,83]
ТГ, ммоль/л	2,69 [1,84; 4,1]	1,92 [1,43; 2,52]
Индекс атерогенности (ИА)	5,65 [4; 7,1]	4,4 [3,6; 4,9]
Риск ИБС 1	6,65 [5; 8,1]	5,4 [4,6; 5,9]
Риск ИБС 2	4,2 [3,2; 5,3]	3,5 [2,9; 4,0]
Апо А-I, мг%	0,93 [0,8; 1,01]	0,97 [0,78; 1,07]
Апо В, мг%	1,64 [1,42; 1,91]	1,54 [1,36; 1,8]
Апо А-I/ Апо В	0,64 [0,45; 0,75]	0,69 [0,47; 0,78]
С-РБ, мг%	5,1 [1,44; 6,98]	2,61 [2,0; 2,85]

двумя группами отсутствовали (табл. 1). Пациенты не различались и по характеру сахароснижающей терапии.

После включения в исследование пациенты обеих групп прошли обучение в «Школе больных СД 2 типа», им была рекомендована диета, разработанная Американской диабетологической ассоциацией для пациентов с СД 2 типа и нарушениями липидного обмена, проведена коррекция сахароснижающей и антигипертензивной терапии.

Определение HbA1c проводили методом обменной хроматографии на лабораторном анализаторе DiaSTAT («BIO-RAD», Франция). Определение ХС и триглицеридов (ТГ) проводили ферментным методом, ХС ЛПВП определяли гомогенным энзиматическим колориметрическим тестом (метод элиминации) на лабораторном анализаторе Aeroset c8000 («Abbott», США). ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда. Индекс атерогенности (ИА, норма до 4) рассчитывали по формуле: (ХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП, риск ИБС 1 (норма до 5) рассчитывали по формуле: ХС/ХС ЛПВП, риск ИБС 2 (норма до 3) рассчитывали по формуле: ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Определение АСТ, АЛТ, КФК проводили кинетическим UV-методом на лабораторном анализаторе Aeroset c8000 («Abbott, США). Определение аполипропротеинов А-1 (апо А-1) и В (апо В) осуществляли лазерным иммунонефелометрическим методом на иммунохимическом анализаторе «Array» фирмы «Beckman» (США). С-реактивный белок (С-РБ) определяли иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе HITACHI 912 с использованием диагностического набора (высокочувствительного).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни, сравнение связанных групп по количественным признакам – с использованием критерия Уилкоксона. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа двустороннего точного критерия Фишера для несвязанных групп. При множественных сравнениях связанных групп применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену, а затем проводилось попарное сравнение групп с использованием критерия Ньюмена-Кейлса. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде Me [25; 75] (Me – медиана; 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате коррекции сахароснижающей терапии через 12 нед в обеих группах отмечено значимое улучшение состояния углеводного обмена; при этом группы не отличались между собой по характеру сахароснижающей терапии. В основной группе уровень HbA1c снизился с 8,3 [7,2; 9,1] до 6,8 [6,2; 7,6]% ($p = 0,009$), в контрольной – с 8,3 [7,7; 9,9] до 7,4 [6,9; 8,1]% ($p = 0,012$), и в конце исследования группы не различались по состоянию углеводного обмена. В ходе исследования ни в основной, ни в контрольной группах не отмечено значимого изменения ИМТ, ОТ и ОТБ.

Анализ динамики состояния липидного обмена в основной группе показал, что уже через 6 нед терапии аторвастатином в дозе 20 мг в сутки уровень ХС ЛПНП снизился с 4,19 [3,71; 4,97] до 2,02 [1,77; 2,63] ммоль/л ($p<0,005$), через 12 нед лечения уровень ХС ЛПНП также был ниже исходного ($p<0,005$), однако не отличался от уровня ХС ЛПНП через 6 нед (рис. 1). Такая же динамика была отмечена для уровня ТГ (см. рис. 1) и ХС. Следует также отметить значимое снижение через 12 нед уровня апо-В, являющегося интегральным показателем содержания атерогенных липопротеинов в сыворотке, с 1,64 [1,42; 1,91] до 1,13 [0,83; 1,44] ммоль/л ($p=0,003$). Оценка динамики уровня ХС ЛПВП выявила значимое повышение уровня ХС ЛПВП с 0,99 [0,88; 1,2] до 1,17 [0,98; 1,26] ммоль/л ($p=0,084$) через 6 нед от начала терапии; через 12 нед лечения уровень ХС ЛПВП также достоверно выше исходного ($p=0,005$), однако не отличается от уровня ХС ЛПВП через 6 нед ($p=0,05$). Отсутствие изменения параметров липидного спектра между 6-й и 12-й нед сопоставимо с данными литературы о том, что максимальный эффект аторвастатина развивается через 6–8 нед от начала терапии [9].

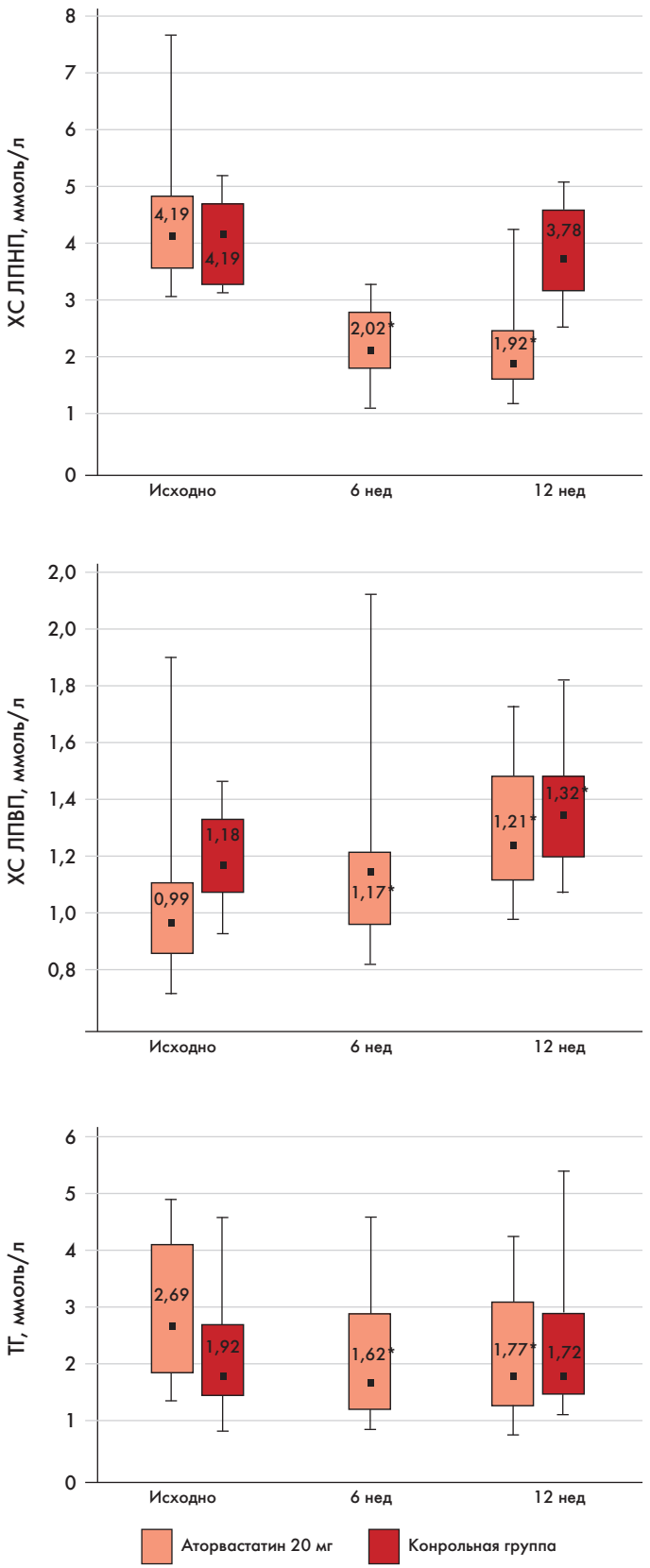

Рис. 1. Динамика ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ в основной и контрольной группах в период исследования (Me [25;75]). *p<0,05 относительно исходного уровня.

Таким образом, для оценки эффективности назначенной дозы препарата целесообразно исследование всех параметров липидного спектра через 6 нед от начала лечения, после чего в зависимости от уровня ХС ЛПНП можно принять решение о необходимости коррекции дозы.

В контрольной группе через 12 нед отмечено статистически значимое повышение лишь уровня ХС ЛПВП с 1,18 [1,09; 1,41] до 1,32 [1,2; 1,46] ммоль/л (p=0,034) (рис. 1), в то время как уровени ХС ЛПНП, ТГ, ХС и апо В не изменились. Эти данные свидетельствуют о низкой эффективности диетотерапии и отсутствии влияния улучшения состояния углеводного обмена на атерогенные составляющие липидного спектра.

Результатом снижения основных атерогенных компонентов сыворотки на фоне терапии аторвастатином явилось снижение коэффициентов атерогенности: ИА, риска ИБС1 и риска ИБС2. Значимое снижение этих показателей отмечено уже через 6 нед: ИА снизился с 5,65 [4,0; 7,1] до 2,85 [2,3; 3,2] (p<0,0005), риск ИБС1 – с 6,65 [5,0; 8,1] до 3,85 [3,3; 4,2] (p<0,0005), риск ИБС2 – с 4,2 [3,2; 5,3] до 1,7 [1,5; 2,4] (p<0,0005). К 12-й нед эти показатели также были ниже исходных значений (p<0,0005), однако не отличались от показателей к 6-й нед лечения. В контрольной группе также отмечено статистически значимое снижение ИА, риска ИБС1 и риска ИБС2, обусловленное повышением уровня ХС ЛПВП, однако при сравнении этих показателей с показателями основной группы отмечено, что последние через 12 нед имели достоверно более низкие значения как ИА 2,8 [2,3; 3,4] против 3,45 [3,25; 3,9], так и риска ИБС1 3,8 [3,3; 4,4] против 4,45 [4,25; 4,9], а также риска ИБС2 1,7 [1,5; 1,8] против 2,9 [2,45; 3,15], чем пациенты контрольной группы (p=0,012, p=0,012 и p<0,0001, соответственно).

С клинической точки зрения, большую значимость имеет не снижение уровня атерогенных липопротеинов само по себе, а достижение целевых значений этих показателей. Согласно критериям включения, пациенты обеих групп исходно имели уровень ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л. Через 12 нед после включения в исследование количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (< 3 ммоль/л), в основной группе было больше, чем в контрольной: 12 пациентов и 2 пациента (p=0,04) (рис. 2). Также все пациенты исходно имели уровень ОХС≥4,8 ммоль/л. Через 12 нед целевой уровень ОХС (<4,8 ммоль/л) в основной группе был достигнут у 8 из 14 пациентов, в то время как в контрольной группе его не удалось достичь ни у одного из 12 пациентов (p=0,03). По количеству пациентов, достигших целевых уровней ТГ и ХС ЛПВП, группы не различались (p=1,00 и p=0,75, соответственно).

По данным литературы, целевых уровней ХС ЛПНП и ОХС достигают не более 40% пациентов,

Таблица 2

Уровни АЛТ, АСТ и КФК в основной группе (Me [25;75])			
Показатель	Основная группа (аторвастатин 20 мг)		
	исходно	через 6 недель	через 12 недель
АЛТ, Ед/л	25,0 [13,0; 36,0]	21,5 [17,0; 32,0]	20,0 [16,0; 25,0]
АСТ, Ед/л	23,0 [13,0; 27,0]	18,5 [15,0; 26,0]	18,5 [15,0; 23,0]
КФК, Ед/л	95,0 [70,0; 177,0]	133,5 [56,0; 193,0]	110,0 [72,0; 181,0]

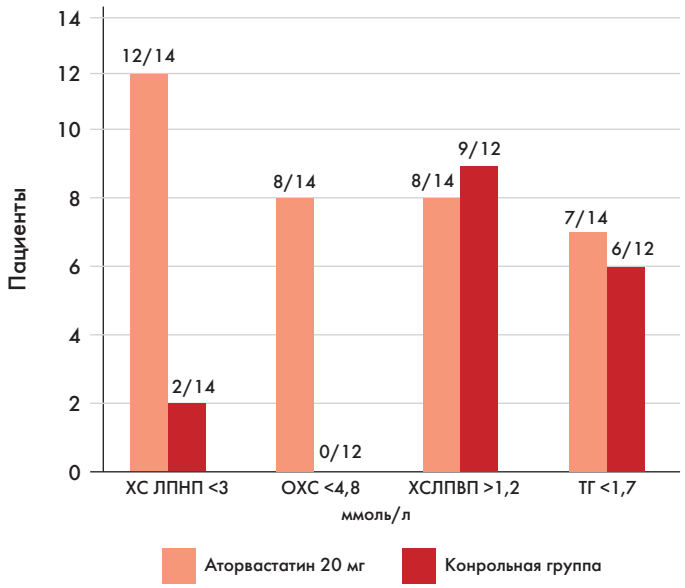

Рис. 2. Количество пациентов, достигших целевых значений ХС ЛПНП, ОХС, ХС ЛПВП и ТГ в основной и контрольной группах через 12 нед.

получающих терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы [2]. Большее по сравнению с данными литературы число пациентов, достигших целевых показателей в нашем исследовании, можно объяснить двумя причинами: во-первых, аторвастатин в настоящее время является вторым по эффективности среди ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, а во-вторых, препарат был назначен сразу в средней терапевтической дозе. Таким образом, полученные результаты согласуются с мнением ряда авторов о том, что целесообразно начинать лечение с наиболее эффективных представителей данного класса препаратов в дозе, которая сразу позволит достичь целевого уровня ХС ЛПНП. Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, дальнейшая тактика лечения предполагает увеличение дозы препарата. Пациентам, которые достигли целевого уровня ХС ЛПНП, но остаются в группе риска развития ССЗ по уровню ХС ЛПВП и/или ТГ, к терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы целесообразно добавить производные фиброевой кислоты или никотиновую кислоту.

В литературе широко дискутируется вопрос об антиатерогенных свойствах ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, не связанных с основным механизмом действия (влиянием на липидный спектр), а обусловленных влиянием на маркеры атеросклеротического воспаления, в частности, С-РБ. В связи с этим представляет интерес снижение уровня С-РБ через 12 нед на фоне терапии аторвастатином (p=0,007) и отсутствие этой динамики в контрольной группе (p=0,767) (рис. 3).

Более того, в основной группе уровень С-РБ не отличался у пациентов с HbA1c ≤ 6,5% и пациентов с HbA1c > 6,5%: 2,3 [1,73; 3,51] против 2,0 [0,94; 2,37] мг% (p=0,536), что позволяет предположить отсутствие вляния компенсации углеводного обмена на уровень С-РБ.

Нами была отмечена хорошая переносимость препарата в течение всего периода лечения, что особенно важно с учетом назначения аторвастатина сразу в средней терапевтической дозе 20 мг. Единственным побочным эффектом, отмеченным при приеме аторвастатина в этой дозе, была тошнота, которая возникла у 2 пациентов через несколько дней после начала приема препарата. Тошнота была легкой, прекратилась через 7–8 дней и не потребовала отмены препарата.

В качестве показателей безопасности лечения оценивали уровень печеночных трансаминаз – АЛТ и АСТ, а также уровень КФК. У пациентов основной группы не было отмечено изменения этих показателей в течение всего периода лечения (табл. 2).

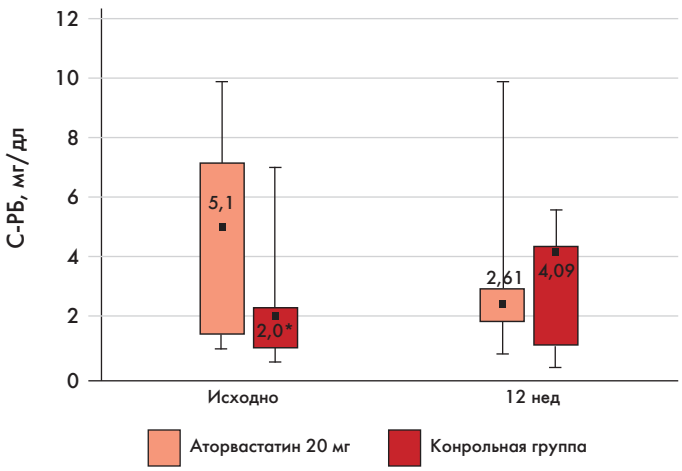

Рис. 3. Динамика уровня С-РБ в основной и контрольной группах через 12 нед (Me [25;75]).
*p<0,05 относительно исходного уровня.

Выводы

1. Гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 20 мг позволяет существенно снизить уровень ОХС и ХС ЛПНП, что сопровождается выраженным снижением коэффициентов атерогенности. В результате терапии также отмечается снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛПВП.

2. Улучшение компенсации углеводного обмена ведет к повышению уровня ХС ЛПВП и снижению коэффициентов атерогенности, однако не влияет на уровень ОХС, ХС ЛПНП и ТГ.

3. Снижение уровня С-РБ на фоне терапии аторвастатином свидетельствует об антиатерогенном действии этого препарата, не связанном с основным механизмом (гиполипидемическим).

4. Эффективность дозы аторвастатина целесообразно оценивать через 6 нед после начала терапии на основании показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ).

Литература

1. Урусбиева Д.М., Гиляревский С.Р., Даурбекова Л.В. Возможности медикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом II типа в условиях эндокринологических центров. // Российский кардиологический журнал. – 2003, – Т.41, №3. – Стр. 75-80.
2. Beaton S.J., Nag S.S., Gunter M.G., et al. Adequacy of glycemic, lipid and blood pressure management in patient with diabetes in a managed care setting. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 694-698.
3. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. // Arterioscler Thromb. – 1992. – Vol. 12. – P. 647–656.
4. Davis W.A., Knuiman M.V., Hendrie D., et al. Determinants of diabetes-attributable non-blood glucose-lowering medication costs in type 2 diabetes. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 329-336.
5. Grant R.W., Buse J.B., Meigs J.B. Quality of diabetes care in U.S. academic medical centers. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 337-442.
6. Goldberg R.B., Mellies M.J., Sacks F.M., et al. 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.
7. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J., et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. // Arch Intern Med. – 1999. - Vol. 159. – P. 2661-2667.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin 5963 people with diabetes: randomized placebo-controlled trial. // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2005- 2016.
9. Jones P., Davidson M., Stein E., Bays H., McKenney J., Miller E., Cain V., Blasetto J. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). // Am J Cardiol. – 2003. – Vol. 93. – P. 152-160.
10. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingam Study. // Diabetes Care. – 1979. – Vol. 2. – P. 120-126.
11. Kannel W.B. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from Framingam Study. // Am Heart J. – 1985. Vol. 110. – P. 1100-1107.
12. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. // Diabetes Rev. – 1997. – Vol. 5. – P. 294–315.
13. McFarlane I. Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers. // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 718-723.
14. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney disease: diabetes in America, 2nd ed. 1995.
15. Pearson T.A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 499-511.
16. Porterfield D.S., Kinsinger L. Quality of care for uninsured patients in rural area. // Diabetes Care. – 2002, - Vol. 25. – P. 319-322.
17. Pyorala K., Pederson T.R., Kjekshus J., et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis in diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 614-620.
18. Stamler J., Vacaro O., Neaton J.D., et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. // Diabetes Care. – 1993. – Vol. 16. – P. 433-444.
19. Standberg T.E., Vanhanen H., Tikkanen M.J. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. // Lancet. – 1999. Vpl. 353. – P. 118-119.
20. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W., et al for the UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 35: Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: Prospective Observational Study. // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 405–412.
21. The Long-term Intervention of Pravastatin on Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevenion of cardiovascular events and death with pravastatin in patient with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25 (suppl.). – P. 74-77.