

# Оценка нефропротективного эффекта комбинированной гиполипидемической терапии при сахарном диабете 2 типа

О. В. Боева, Р. И. Сайфутдинов, В. А. Царева

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Оренбург

## Абстракт

**Цель.** Оценить сравнительную нефропротективную эффективность монотерапии статинами и комбинированной гиполипидемической терапии у больных с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 68 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в стадии декомпенсации, не получавших гиполипидемическую терапию. Все пациенты были рандомизированы на три сопоставимые группы. Пациентам первой группы (26 человек), назначали симвастатин в дозе 40 мг/сутки в течение 6 месяцев. У 18 пациентов второй группы проводилась комбинированная терапия симвастатином (40 мг/сутки) и эзетимибом (10 мг/сутки). У 24 пациентов третьей группы гиполипидемическая терапия не назначалась. Всем пациентам определяли показатели липидного спектра и функции печени, скорость клубочковой фильтрации и выраженность микроальбуминурии. Исследования проводили до начала лечения и через шесть месяцев после его завершения.

**Результаты.** Показано достоверное улучшение показателей липидного спектра у пациентов с сахарным диабетом при начале лечения в период декомпенсации как при монотерапии симвастатином, так и комбинированном лечении симвастатином и эзетимибом, проявившееся в снижении уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и индекса атерогенности, а также незначительном увеличении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. При этом отмечено более выраженное уменьшение холестерина липопротеидов низкой плотности с  $4,42 \pm 0,27$  до  $3,01 \pm 0,23$  ммоль/л при комбинированном лечении по сравнению с монотерапией симвастатином (с  $3,58 \pm 0,29$  до  $3,14 \pm 0,16$  ммоль/л). Уровень триглицеридов уменьшался на 15,4% при монотерапии по сравнению с 30,6% на комбинированной терапии. Гиполипидемическая терапия сопровождалась достоверным увеличением скорости клубочковой фильтрации при комбинированном лечении с  $91,61 \pm 7,74$  до  $107,18 \pm 8,35$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Как при моно-, так и при комбинированной терапии отмечалось уменьшение микроальбуминурии, однако степень ее снижения на комбинированной терапии была достоверно больше, составляя 32,4% по сравнению с 17,6% на монотерапии симвастатином. Оценка функционального состояния печени подтвердила безопасность гиполипидемической терапии у больных декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа.

**Заключение.** У больных сахарным диабетом второго типа начало лечения в период декомпенсации приводит к нормализации показателей липидного спектра крови, проявляющейся в снижении общего холестерина и индекса атерогенности. При этом более значимые изменения наблюдаются при комбинированной гиполипидемической терапии. Кроме того, комбинированное лечение сопровождается большей выраженностью нефропротективного эффекта. Начало лечения в период декомпенсации является безопасным и не влияет на показатели функции печени.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, декомпенсация, комбинированная гиполипидемическая терапия, нефропротекция.

## The estimation of nephroprotective effect of combined lipid-lowering therapy in decompensated type 2 diabetes

O.V. Bueva, R.I. Sayfutdinov, V.A. Tsareva

Orenburg state medical Academy, Orenburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To estimate the comparative nephroprotective influence of combined and mono kinds of lipid-lowering therapy at patients with type 2 diabetes in decompensated stage.

**Materials and methods.** In study was included 68 patients with decompensated type 2 diabetes, not receiving lipid-lowering therapy. All patients were randomized on three comparable groups. The patients of the first group (26 persons) was admitted simvastatin 40 mg daily. The patients of the second group (18 persons) received the combined lipid-lowering therapy with simvastatin (40 mg daily) and ezetimibe (10 mg daily). In 24 patients of third group lipid-lowering therapy was not performed. In all patients the lipid panel, biochemical indicators of liver function, glomerular filtration rate and the intensity of microalbuminuria was determined before and after six months of treatment period.

**Results.** The improvement of indicators of lipid metabolism as well as during mono and combined lipid-lowering therapy was shown on patients with decompensated type 2 diabetes. It was marked the decrease in level of the general cholesterol, low density lipoproteins cholesterol, triglycerides, atherogenic index and insignificant increase in level of high density lipoproteins cholesterol. The marked decrease of low density lipoproteins cholesterol from  $4.42 \pm 0.27$  to  $3.01 \pm 0.23$  mmol/l at combined therapy in compare with from  $3.58 \pm 0.29$  to

$3.14 \pm 0.16 \text{ mmol/l}$  on simvastatin only was determined. The level of triglycerides decreased by 15.4% at simvastatin therapy in compare with 30.6% on combined therapy. The lipid-lowering therapy was accompanied by the increasing of glomerular filtration rate from  $91.61 \pm 7.74$  to  $107.18 \pm 8.35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  and the reduction r treatment. All kinds of therapy lead to the reduction of microalbuminuria to 32.4% at combined versus 17.6% at monotherapy. The assessment of a functional condition of a liver after lipid-lowering therapy in patients with decompensated diabetes showed their safety.

**Conclusion.** At patients with type 2 diabetes the beginning of lipid-lowering therapy in decompensated stage leads to the normalization of indicators of a lipid metabolism and renal function more expressive at combined therapy. The initiation of treatment in a decompensated stage is safe and doesn't influence on indicators of a liver function.

**Keywords:** 2 diabetes, decompensation, combined lipid-lowering therapy, nephroprotection.

Необходимость ранней диагностики и лечения сахарного диабета второго типа диктуется тесной корреляцией этого заболевания и сердечно-сосудистой патологии. В 2010 году E. Selvin и соавт. [1] было показано, что при нарастании уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) от 5 до 6,5% и выше происходит удвоение риска ишемической болезни сердца и инсультов. Распространенность артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа вдвое выше, чем в общей популяции, при этом риск ее развития ассоциируется с диабетической нефропатией [2, 3], которая наряду с макрососудистыми осложнениями определяет продолжительность жизни при этой патологии [4].

Гиполипидемическая терапия относится к ведущим направлениям снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Исследование HPS показало уменьшение частоты сосудистых событий на 18% при назначении симвастатина [5]. У больных с впервые выявленным сахарным диабетом в исследовании UKPDS-23 риск развития ишемической болезни сердца в ближайшие 8 лет увеличивался в 1,5-2 раза при наличии атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии или курения [6].

Вместе с тем, единого мнения относительно механизма влияния статинов на развитие и течение сахарного диабета нет. В исследовании J-CLAS было отмечено нарастание уровня глюкозы плазмы и гликозилированного гемоглобина при назначении аторвастатина [7]. Исследование JUPITER выявило увеличение впервые выявленного диабета на фоне приема розувастатина на 25% по сравнению с плацебо [8]. Недостаточно данных об эффективности начала терапии статинами в период декомпенсации, а также об органопротективном действии комбинированной гиполипидемической терапии.

## Материал и методы

В исследование были включены 68 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в стадии декомпенсации (мужчин – 25, а женщин – 43). Средний возраст пациентов составил  $48,8 \pm 3,6$  года,

давность заболевания диабетом была  $7,90 \pm 0,9$  года, уровень гликозилированного гемоглобина –  $9,4 \pm 0,7\%$ . Уровень артериального давления на фоне проводимой антигипертензивной терапии соответствовал целевым показателям –  $131,4 \pm 11,2 / 79,4 \pm 5,8$  мм рт.ст. У всех пациентов выявлен абдоминальный тип ожирения, индекс массы тела составил  $32,4 \pm 5,8 \text{ кг/м}^2$ . До момента включения в исследование никто из пациентов гиполипидемических препаратов не получал. Все пациенты были рандомизированы на три сопоставимые по полу, возрасту, клинико-лабораторным характеристикам сахарного диабета, проводимой сахароснижающей терапии группы. Все пациенты до начала исследования получали стабильную дозу ингибиторов АПФ. Пациентам первой группы (26 человек) назначали симвастатин («Симгал», TEVA) в дозе 40 мг/сутки в течение 6 месяцев. Во второй группе, включавшей 18 человек, проводилась комбинированная терапия симвастатином (40 мг) и эзетимибом («Эзетрол», MSD) в суточной дозе 10 мг. У 24 пациентов третьей (контрольной) группы гиполипидемическая терапия не проводилась из-за отказа больных.

Всем пациентам определялся уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) стандартной методикой с помощью анализатора A1 D10 Nycocard Reader. Показатели липидного спектра, включающие определение общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой (ХС-ЛПНП) и высокой (ХС-ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе Biosystems A25 с использованием стандартных диагностических наборов. Помимо этого с помощью стандартных наборов на анализаторе Biosystems A25 определяли уровень креатинина, а также билирубина, аспартат- и аланинаминотрансфераз. Выраженность микроальбуминурии оценивали на анализаторе NemoCue Albumin 201. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по стандартной формуле MDRD [9].

Все исследования проводились до начала лечения и через шесть месяцев после его завершения. При статистической обработке данных рассчиты-

симвастатином, так и при комбинированной терапии. Уровень аланинаминотрансферазы оставался практически неизменным ( $26,2 \pm 2,8$  до и  $23,2 \pm 2,1$  ЕД/л после лечения при монотерапии;  $24,4 \pm 3,5$  до и  $26,7 \pm 4,1$  после лечения при комбинированной терапии). Уровень аспаратаминотрансферазы составлял  $23,8 \pm 2,4$  ЕД/л до и  $24,9 \pm 3,7$  ЕД/л после лечения при монотерапии. На комбинированном лечении эти значения соответственно были  $26,9 \pm 3,5$  ЕД/л и  $28,5 \pm 4,2$  ЕД/л. Уровень общего билирубина составлял до лечения  $12,3 \pm 0,7$  мг/дл, а после лечения  $13,2 \pm 1,2$  мг/дл при назначении симвастатина. При комбинированной терапии его значения были  $14,7 \pm 2,5$  и  $12,9 \pm 1,2$  мг/дл, соответственно до и после лечения.

Оценка нефропротективного действия различных видов гиполипидемической терапии представлена в таблице 2.

В контрольной группе пациентов через шесть месяцев наблюдения, отмечалась недостоверная тенденция к увеличению уровня креатинина и снижению скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, выявлено достоверное увеличение нарастания выраженности микроальбуминурии. При монотерапии статинами обнаружено снижение микроальбуминурии через 6 месяцев лечения, тогда как комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом сопровождалась достоверным снижением уровня креатинина, увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением микроальбуминурии.

При этом степень снижения микроальбуминурии на комбинированной терапии была достоверно

больше, составляя 32,4% по сравнению с 17,6% на монотерапии симвастатином (рис. 1).

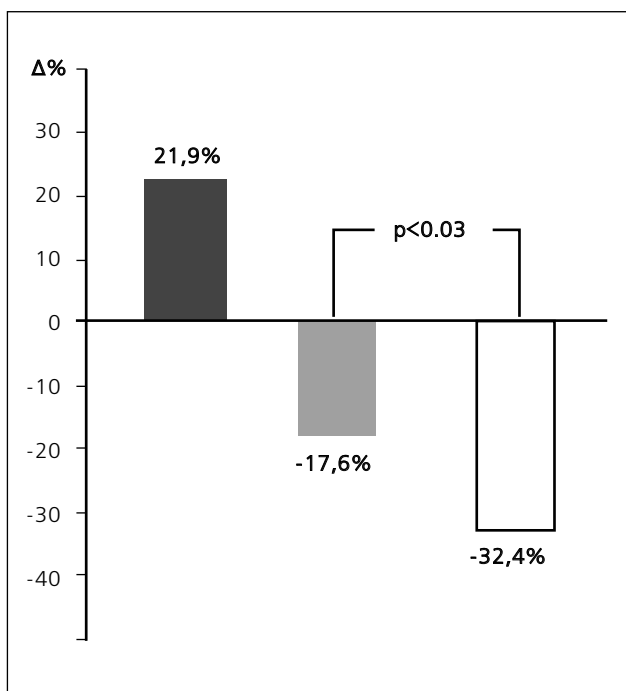
## Выводы.

1. Комбинированная терапия симвастатином (40 мг/сутки) и эзетимибом (10 мг/сутки) у больных сахарным диабетом 2 типа, начатая в период декомпенсации сопровождается более выраженной нормализацией показателей липидного спектра по сравнению с монотерапией симвастатином, преимущественно за счет снижения уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности.

2. Комбинированная гиполипидемическая терапия характеризуется выраженным нефропротективным эффектом, проявляющимся увеличением скорости клубочковой фильтрации, уменьшением сывороточного креатинина и большим снижением микроальбуминурии по сравнению с монотерапией.

3. Отсутствие отрицательной динамики печеночных проб свидетельствует о безопасности раннего назначения симвастатина у лиц с сахарным диабетом в период декомпенсации.

**Рисунок 1.** Процесс трансформации моноцитов в макрофаги при атерогенезе.



**Список литературы**

1. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):800-11.
  2. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients: The Hypertension in Diabetes Study Group S). *J Hypertens.* 1993;11(3):319-25.
  3. Muhlhauser I., Sawicki P.T., Berger M. Possible risk of sulfonylureas in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetologia.* 1997;40(12):1492-3.
  4. Porush J.M., Faubert P.F. Hypertension, diabetes mellitus and nephropathy. *Science Preess. Lon-don.* 2001:9-12.
  5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2002;360:7-22.
  6. Turner R.C., Millns H., Neil H.A., et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316(7134):823-8.
  7. Japan Cholesterol Lowering Atorvastatin Study (J-CLAS) Group: Report of the study: Long-term evaluation for efficacy and safety of new HMG-CoA reductase inhibitor CI-981 in Japanese hypercholesterolemia patients. A 52-week open label study (in Japanese). *Prog Med.* 1999;19:2123-60.
  8. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease--a perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2010 Dec;4:383-413.
  9. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-83.
-