

**С. Ажмі, В. О. Сергієнко**Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості показників ліпідного спектра крові та інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, впливу на них симвастатину й омега-3 поліненасичених жирних КИСЛОТ

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – третя за значенням після артеріальної гіпертензії (АГ) та хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) причина хронічної серцевої недостатності (СН). Ризик виникнення СН за наявності ЦД зумовлений поєднанням кардіоваскулярної автономної нейропатії (КВАН), кардіоміопатії, ІХС та АГ [12]. КВАН – одна з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної нейропатії, яка діагностується незадовільно, може бути причиною ішемії вінцевих судин, “німого” інфаркту міокарда; навіть доклінічна стадія КВАН збільшує, а клінічна значно збільшує ймовірність синдрому “раптової смерті”; може бути передвісником виникнення гострих порушень мозкового кровообігу [17].

Отже, дослідження і з’ясування патогенезу КВАН, рання діагностика, пошук шляхів і способів ефективного лікування належать до пріоритетних завдань сучасної діабетології.

Попри успіхи в дослідженні патогенезу, проблема лікування КВАН у хворих на ЦД 2-го типу перебуває в центрі уваги клініцистів і фармакологів. Досі не розроблений ефективний метод корекції метаболічних і функціональних порушень КВАН за наявності ЦД 2-го типу.

Відомо, що провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) за наявності ЦД належить механізмам, асоційованим із гіперглікемією й атерогенною дисліпопротеїнемією (ДЛПЕ) – гіпертріацилгліцеринемією (гіперТГЕ), низьким рівнем холе-

стерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та підвищеною концентрацією ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Повідомляється, що ефективне лікування ДЛПЕ, АГ супроводжується зниженням частоти макросудинних ускладнень [17]. Отже, проблема зменшення ризику виникнення ССЗ у хворих на ЦД потребує комплексного розв’язання, зокрема, контролю провідних атерогенних чинників.

Важливе значення у виникненні ССЗ, а також КВАН у хворих на ЦД 2-го типу може належати гіперінсулінемії (ГІЕ)/інсуліновій резистентності (ІР), а також атерогенній ДЛПЕ, яка характеризується збільшенням ТГЕ, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та зниженням умісту ХС ЛПВЩ. Хронічна гіперглікемія, ГІЕ і/або ІР супроводжуються порушеннями ліпідного обміну, і їх вираженість може корелювати зі ступенем важкості дисліпопротеїнемії. Вважається, що власне ГІЕ є рушійною силою активації патофізіологічних процесів формування і/або наростання важкості ССЗ у хворих на ЦД [15].

З метою фармакотерапії ДЛПЕ використовують статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, нікотинуову кислоту та її похідні, препарати ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) або, як альтернативу, – їх поєднання з інгібіторами поглинання холестерину.

Використання статинів вважається первинною ланкою у фармакотерапії атерогенної ДЛПЕ, що базується на переконливих результатах численних клінічних

випробувань, зокрема, позитивного впливу на концентрацію ХС ЛПНЩ. Залежно від дози статини сприяють зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20,0–55,0 %, ТГЕ – на 7,0–30,0 % і незначному підвищенню рівня ХС ЛПВЩ на 5,0–10,0 % [5]. Використання ω -3 ПНЖК зумовлюється впливом на ІР і гомеостаз глюкози (зменшують ІР у м'язах > жировій тканині >> печінці; ймовірно пригнічують секрецію інсуліну; ймовірно відтермінують виникнення ЦД 2-го типу), на стан ліпідного обміну (зменшують концентрацію ТГ, ХС ЛПНЩ у крові, ймовірно збільшують концентрацію ХС ЛПВЩ, покращують ліпідний профіль у хворих на ЦД 2-го типу із ДЛПЕ); помірно знижують артеріальний тиск, покращують функцію ендотелію, зменшують запалення і покращують антиоксидантний захист [2, 3, 14]. Однак інформація про особливості використання статинів і ω -3 ПНЖК для лікування хворих на ЦД 2-го типу з КВАН неоднозначна, має фрагментарний характер, є предметом дискусії, а тому вимагає подальшого уточнення.

Мета дослідження. З'ясувати особливості показників ліпідного спектра крові та інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, а також впливу на них симвастатину й омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження здійснено на базі діабетологічного відділення Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру.

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України в рандомізований спосіб обстежено 219 хворих на ЦД 2-го типу (101 жінку, 118 чоловіків віком 50–59 років) з попередньою стратифікацією за наявністю КВАН.

Скринінг включав п'ять кардіоваскулярних тестів (КВТ). КВАН діагностували за наявності двох і більше порушень КВТ, результатів векторкардіографії, спектрального аналізу варіабельності ритму серця, електрокардіографії (ЕКГ), добового моніторування ЕКГ, змін показників коригованого інтервалу QT, пружно-еластичних властивостей артерій, що давало змогу виявити субклінічну, функціональну та функціонально-органічну стадії КВАН [9, 11, 16].

З'ясовано, що 19 пацієнтів із ЦД 2-го типу були без КВАН, 44 – зі субклінічною стадією КВАН, 156 (віком 50–59 років, тривалість захворювання 1–6 років, показник глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) ($7,1 \pm 0,4$) %) – з функціональною стадією КВАН. Контрольну групу сформували з 15 практично здорових людей віком $51,9 \pm 3,2$ року.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, HbA_{1c} – методом високочутливої йонообмінної рідинної хроматографії за допомогою напівавтоматичного аналізатора D-10 та реактивів BIO-RAD (США). Уміст імунореактивного

інсуліну (ІРІ) визначали за допомогою тест-наборів Insulin IRMA (Immunotech, Чехія). Індекс ІР (НОМА-ІР) обчислювали за формулою [13]: $НОМА-ІР = G_0 \times Ins_0 / 22,5$, де G_0 – рівень глюкози в крові натщесерце, ммоль/л; Ins_0 – вміст ІРІ в крові натщесерце, мкМО/мл. Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), ТГЕ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ. Уміст ХС ЛПНЩ (ммоль/л) обчислювали за формулою V. T. Friedewald, коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою А. Н. Клімова. Оскільки відмінною ознакою ДЛПЕ, що асоціюється з ЦД 2-го типу, є одночасне порушення метаболізму ЛПВЩ і ТГЕ, визначали співвідношення ТГЕ/ХС ЛПВЩ, що характеризує внесок ліпопротеїнолілізу ТГЕ-вмісних ЛПДНЩ в утворення ЛПВЩ [7, 10]. Уміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN (Німеччина) на напівавтоматичному аналізаторі Humanalyzer 2000. Інтерпретацію отриманих показників проводили згідно з положеннями консенсусу Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (2011).

Зі 156 хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН 76 стратифіковано на чотири групи: 1-ша група – 22 хворих, які впродовж 3 місяців отримували стандартне цукрознижувальне лікування і симвастатин – 20,0 мг/добу; 2-га група – 21 хворий, які впродовж 3 місяців отримували стандартне цукрознижувальне лікування та 1 капсулу на добу препарату α -3 ПНЖК, що містить в одній капсулі ~ 90,0 % етилових ефірів ПНЖК (1000,0 мг), зокрема, етилових ефірів ейкозапентаєнової кислоти – 460,0 мг, докозагексаєнової кислоти – 380,0 мг і 4,0 мг α -токоферолу ацетату; 3-тя група – 18 хворих, які впродовж 3 місяців отримували традиційне цукрознижувальне лікування, симвастатин – 10,0 мг на добу та 1,0 г на добу препарату ω -3 ПНЖК; 4-та група – 15 хворих, які впродовж 3 місяців отримували стандартне цукрознижувальне лікування (контрольна група).

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій Ф. Вілксона, а під час порівняльного аналізу відносних величин між різними групами обстежених пацієнтів – t-критерій Р. Фішера згідно з дисперсійним аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0) [1]. Отримані показники наведені у вигляді середніх арифметичних значень зі статистичною похибкою ($M \pm m$), а відсоток змін після проведеного курсу лікування з використанням симвастатину і ω -3 ПНЖК, а також їх комбінування (стосовно показників до лікування) визначали у вигляді дельти (Δ %, $M \pm m$). Найменш статистично значущим вважали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення показників препрандіальної глікемії, концентрації HbA_{1c} , ІРІ і параметрів НОМА-ІР в групах обстежених хворих наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники глікемії, глікованого гемоглобіну, імунореактивного інсуліну та індексу інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Показники	Без КВАН (1-ша група (n = 19), M ± m)	Субклінічна стадія КВАН (2-га група (n = 44), M ± m)	Функціональна стадія КВАН (3-тя група (n = 156), M ± m)	4-га (контрольна група (n = 15), M ± m)	p
Глікемія, ммоль/л	5,71 ± 0,22	5,98 ± 0,19	6,43 ± 0,11	4,75 ± 0,03	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ < 0,05
HbA _{1c} %	6,53 ± 0,14	6,69 ± 0,13	7,02 ± 0,07	5,45 ± 0,16	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ < 0,05
ІРІ, мкМО/л	16,12 ± 1,15	20,1 ± 1,3	26,5 ± 0,87	11,23 ± 0,67	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001 p ₅ < 0,01
НОМА-ІР	4,36 ± 0,47	5,73 ± 0,6	8,24 ± 0,39	2,38 ± 0,15	p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001 p ₅ < 0,05

Примітки: p – значущість відмінностей між ЦД 2-го типу без КВАН і контрольною, p₁ – між субклінічною КВАН і контрольною, p₂ – між функціональною і контрольною, p₃ – між ЦД 2-го типу без КВАН і субклінічною, p₄ – між ЦД 2-го типу без КВАН і функціональною, p₅ – між ЦД 2-го типу з субклінічною та функціональною.

Як бачимо з отриманих результатів, у хворих на ЦД 2-го типу з субклінічною стадією КВАН, порівняно з пацієнтами з ЦД 2-го типу без КВАН, спостерігається статистично значуще збільшення вмісту ІРІ (+24,69 %) за відсутності статистично значущих змін інших показників (див. табл. 1). Функціональна стадія КВАН у хворих на ЦД 2-го типу характеризується збільшенням концентрації циркулюючого інсуліну (+31,84 %), препрандіальної глікемії (+7,53 %), HbA_{1c} (+4,93 %) і НОМА-ІР (+43,8 %), що статистично значуще до показників, отриманих у групі пацієнтів із субклінічною стадією КВАН. Отже, найбільш статистично значуща ГІЕ (визначена за показниками концентрації ІРІ), а також ІР (НОМА-ІР) верифіковані у хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН.

Результати дослідження ліпідного спектра крові, а також індексів атерогенності представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну та індексів атерогенності у хворих на цукровий діабет 2-го типу (M ± m, p)

Показники	Без КВАН (1-ша група (n = 19), M ± m)	Субклінічна стадія КВАН (2-га група (n = 42), M ± m)	Функціональна стадія КВАН (3-тя група (n = 116), M ± m)	4-га (контрольна група (n = 15), M ± m)	p
ЗХС, ммоль/л	4,84 ± 0,23	5,2 ± 0,23	5,99 ± 0,14	4,33 ± 0,22	p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,95 ± 0,25	3,12 ± 0,2	3,9 ± 0,13	2,41 ± 0,14	p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01 p ₅ < 0,01
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,07 ± 0,06	0,99 ± 0,05	0,85 ± 0,02	1,26 ± 0,06	p < 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001 p ₅ < 0,01
ТГЕ, ммоль/л	1,77 ± 0,14	2,33 ± 0,19	2,73 ± 0,11	1,31 ± 0,15	p < 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,001 p ₅ > 0,05
КА	3,85 ± 0,44	4,74 ± 0,46	6,68 ± 0,28	2,49 ± 0,13	p < 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001 p ₅ < 0,001
ТГЕ/ХС ЛПВЩ	1,79 ± 0,22	2,79 ± 0,32	3,51 ± 0,18	1,08 ± 0,14	p < 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,001 p ₅ < 0,05

Примітки: p – значущість відмінностей між ЦД 2-го типу без КВАН і контрольною, p₁ – між субклінічною КВАН і контрольною, p₂ – між функціональною і контрольною, p₃ – між ЦД 2-го типу без КВАН і субклінічною, p₄ – між ЦД 2-го типу без КВАН і функціональною, p₅ – між ЦД 2-го типу з субклінічною та функціональною.

Як бачимо з табл. 2, у хворих на ЦД 2-го типу з субклінічною стадією КВАН, порівняно з показниками, отриманими в контрольній групі, спостерігається статистично значуще збільшення вмісту ЗХС (+20,09 %; p₁ < 0,05); ТГЕ (+77,86 %; p₁ < 0,01; +31,64 % порівняно з групою пацієнтів із ЦД 2-го типу без

КВАН, $p_3 < 0,05$); ХС ЛПНЩ (+29,46 %; $p_1 < 0,05$); зменшення концентрації ХС ЛПВЩ (-21,43 %; $p_1 < 0,01$) з одночасною відсутністю статистично значущих змін інших показників. Функціональна стадія характеризується подальшим збільшенням вмісту ЗХС (+38,34 % щодо контрольної групи ($p_2 < 0,001$)), (+23,76 % – щодо хворих на ЦД 2-го типу без КВАН ($p_4 < 0,01$)), (+15,19 % – щодо субклінічної стадії ($p_5 < 0,01$)); ТГЕ (приблизно у 1,08 разу ($p_2 < 0,001$)), (+54,24 % – щодо хворих на ЦД 2-го типу без КВАН ($p_4 < 0,001$)), ((+17,17 % – щодо субклінічної стадії ($p_5 > 0,05$))); ХС ЛПНЩ (+61,83 % – щодо контролю ($p_2 < 0,001$)), (+32,2 % – щодо хворих на ЦД 2-го типу без КВАН ($p_4 < 0,01$)), (+25,0 % – щодо субклінічної стадії ($p_5 < 0,01$)) і виразним зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ (-32,54 % – щодо контрольної групи ($p_2 < 0,001$)); (-20,56 % – щодо хворих на ЦД 2-го типу без КВАН ($p_4 < 0,001$)) (-14,14 % – щодо субклінічної стадії ($p_5 < 0,01$)).

Отже, у хворих на ЦД 2-го типу з субклінічною стадією КВАН порівняно з пацієнтами без КВАН спостерігається більш значне, статистично значуще збільшення показників співвідношення ТГЕ/ХС ЛПВЩ (+55,87 % ($p_3 < 0,05$)) і водночас немає динаміки КА (+23,12 % ($p_3 > 0,05$)). У хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН порівняно з пацієнтами без КВАН виявлено статистично значуще збільшення параметрів КА (+73,51 % ($p_4 < 0,001$)) і показників співвідношення ТГЕ/ХС ЛПВЩ (+96,09 % ($p_4 < 0,001$)) порівняно з показниками, отриманими у пацієнтів із субклінічною стадією КВАН; спостерігається подальше статистично значуще збільшення КА (+40,93 % ($p_5 < 0,001$)) і ТГЕ/ХС ЛПВЩ (+25,81 % ($p_5 < 0,05$)).

Значення показників співвідношення ТГЕ/ХС ЛПВЩ менше 0,87 вважається ідеальним, у діапазоні 0,88–1,74 – нормальним, більше 1,74 – підвищеним, більше 2,62 – патологічним (занадто високим) [8, 5]. Результати досліджень підтверджують, що у хворих на ЦД 2-го типу без КВАН показники співвідношення ТГЕ/ХС ЛПВЩ підвищені, у субклінічній і функціональній стадії КВАН – патологічні.

Зміни значень деяких показників метаболізму в хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН після тримісячного лікування симвастатином, препаратом ω -3 ПНЖК і симвастатином із препаратом ω -3 ПНЖК наведені в табл. 3.

З'ясовано, що використання симвастатину супроводжувалось статистично значущим зменшенням концентрації ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГЕ, ІРІ і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ (порівняно з контрольною групою), статистично значущим зменшенням ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГЕ і ІРІ (порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК).

Препарат ω -3 ПНЖК не сприяв статистично значущим змінам показників: концентрації НвА_{1с} (6,95 ± 0,15 % (до лікування) і 6,98 ± 0,13 % (після лікування), $\Delta = (+0,66 \pm 1,07) %$ ($p > 0,05$)); препрандіальної глікемії (6,79 ± 0,22 ммоль/л (до лікування) і 6,76 ± 0,23 ммоль/л (після лікування), $\Delta = (+0,06 \pm 2,27) %$

($p > 0,05$)); ІРІ (25,83 ± 2,57 мкМО/мл (до лікування) і 23,17 ± 2,3 мкМО/мл (після лікування) ($p > 0,05$)); НОМА-ІР (8,22 ± 1,03 (до лікування) і 7,21 ± 0,87 (після лікування) ($p > 0,05$)). Проте сприяв статистично значущому зниженню рівня ТГЕ (2,55 ± 0,14 ммоль/л (до лікування) і 1,61 ± 0,08 ммоль/л (після лікування), ($p < 0,001$)) й підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ (0,78 ± 0,03 ммоль/л (до лікування) і 0,88 ± 0,04 ммоль/л (після лікування), ($p < 0,05$)).

Таблиця 3

Зміни значень деяких показників метаболізму в хворих на цукровий діабет 2-го типу з функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії після тримісячного лікування симвастатином, препаратом ω -3 поліненасичених жирних кислот і симвастатином із препаратом ω -3 поліненасичених жирних кислот, Δ % (М ± m, p)

Показники	Симвастатин (1-ша група (n = 22), М ± m)	Препарат ω -3 ПНЖК (2-га група (n = 21), М ± m)	Симвастатин + препарат ω -3 ПНЖК (3-тя група (n = 18), М ± m)	4-та (контрольна група (n = 15), М ± m)	p
ЗХС	-21,8 ± 1,6	-8,2 ± 1,1	-28,3 ± 1,9	-6,7 ± 1,0	$p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,001$
ХС ЛПНЩ	-34,2 ± 2,6	-12,8 ± 1,9	-42,9 ± 2,2	-8,3 ± 1,4	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,001$
ХС ЛПВЩ	+9,3 ± 1,0	+7,1 ± 0,5	+15,8 ± 1,3	+4,1 ± 1,0	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
ТГЕ	-12,6 ± 1,2	-35,4 ± 2,6	-44,1 ± 3,1	-8,3 ± 1,2	$p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,05$
ІРІ	-16,4 ± 1,9	-10,3 ± 1,1	-21,1 ± 2,0	-6,8 ± 2,0	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,001$

Примітки: p – вірогідність зрушення порівняно між симвастатином і контролем, p_1 – між препаратом ω -3 ПНЖК і контролем, p_2 – між симвастатином + препаратом ω -3 ПНЖК і контролем, p_3 – між симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК, p_4 – між симвастатином і симвастатином + препаратом ω -3 ПНЖК, p_5 – між препаратом ω -3 ПНЖК і симвастатином + препаратом ω -3 ПНЖК.

Використання симвастатину й препарату ω -3 ПНЖК для лікування хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН супроводжувались найбільш виразними, позитивними, статистично значущими змінами показників ГЕ/ІР і ліпідного обміну (див. табл. 3). У контрольній групі хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН не виявлено позитивної динаміки вмісту показників ліпідного обміну, зокрема, ЗХС ($\Delta = (-6,7 \pm 1,1) \% (p > 0,05)$), ТГЕ ($\Delta = (-8,3 \pm 1,2) \% (p > 0,05)$), ХС ЛПВЩ ($\Delta = (+4,1 \pm 1,0) \% (p > 0,05)$), ХС ЛПНЩ ($\Delta = (-8,3 \pm 1,4) \% (p > 0,05)$) і КА ($\Delta = (-11,8 \pm 1,38) \% (p > 0,05)$) (див. табл. 3).

Таким чином, ГЕ/ІР, порушення метаболізму ліпідів, що зумовлюють підвищення концентрації ТГЕ, більш високий рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ, зменшення вмісту ХС ЛПВЩ тощо, залучені також у патогенезі діабетної нейропатії, зокрема КВАН [5, 8]. У рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації (2016) рекомендується використовувати препарат ω -3 ПНЖК для лікування ДЛПЕ у хворих на ЦД 2-го типу [6]. Перспективним для лікування функціональної стадії КВАН у хворих на ЦД 2-го типу є комбінування статинів і препаратів ω -3 ПНЖК.

Висновки. Збільшення концентрації імунореактивного інсуліну, показників індексу інсулінової резистентності в крові хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією супроводжується зростанням загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, коефіцієнта атерогенності й зменшенням холестерину ліпопротеїнів високої щільності, а найбільш виражені атерогенні зміни спостерігаються за наявності функціональної стадії кардіоваскулярної автономної нейропатії, що може свідчити про суттєве значення гіперінсулінемії, інсулінової резистентності й дисліпопротеїнемії в патогенезі захворювання.

Використання симвастатину сприяло статистично значущому зменшенню концентрації загального хо-

лестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, імунореактивного інсуліну та зростання вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (порівняно з контрольною групою), статистично значущому зменшенню вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів й імунореактивного інсуліну (порівняно з препаратом омега-3 поліненасичених жирних кислот).

У разі застосування препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот не відбулося статистично значущих змін концентрації глікованого гемоглобіну, препрандіальної глікемії, імунореактивного інсуліну та показників індексу інсулінової резистентності. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти, на відміну від показників у хворих контрольної групи, сприяли статистично значущому зменшенню концентрації тригліцеридів, коефіцієнта атерогенності, підвищенню вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності, однак суттєво не впливали на динаміку концентрації загального холестерину, а також холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

Використання симвастатину та препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот супроводжувалось найбільш виразними, позитивними, статистично значущими змінами показників гіперінсулінемії/інсулінової резистентності й ліпідного обміну, давало змогу зменшити добову дозу симвастатину.

Отже, ефективність комбінованого лікування симвастатином і препаратом омега-3 поліненасичених жирних кислот не зумовлена станом компенсації захворювання, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на досліджувані показники, що обґрунтовує доцільність їх використання для лікування функціональної стадії кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Список літератури

1. Лапач СН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с. (Lapach SN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv: Moryon, 2000. 320 p.).
2. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Єфімов АС. Довголанцюгові ω -3 вищі поліненасичені жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України. 2011;17(4):353–367 (Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Efimov AS. Long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids: cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (review of literature and own data). J NAMS Ukraine. 2011;17(4):353-367).
3. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Маньковський БМ. Довголанцюгові ω -3 поліненасичені вищі жирні кислоти, статини, бенфотіамін і альфа-ліпоєва кислота в лікуванні автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу. Журнал НАМН України. 2013;19(1):57–64 (Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Mankovsky BN. Higher omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, benfotiamine and alpha-lipoic acid in the treatment of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J NAMS Ukraine. 2013;19(1):57-64).
4. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО. Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2016. 268 с. (Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lviv National Medical University, 2016. 268 p.).
5. Сергієнко ВО. Дисліпопротеїнемія при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України. 2012;18(2):205–216 (Serhiyenko VA. Dyslipoproteinemia in diabetes mellitus type 2: basic treatment directions (review of literature and own data). J NAMS Ukraine. 2012;18(2):205-216).
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. Diabetes Care. 2016;39(suppl 1):14-80.
7. Ascaso JF. Advances in cholesterol-lowering interventions. Endocrinol Nutr. 2010;57(1):210-219. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.03.008>
8. Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and Beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications. Rev Diabetic Studies. 2011;9(1):82-93.

9. DePace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. "A clinical perspective". Heart Int. 2014;9(is 2):37-44.
10. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. J Cardiol. 2016;67(1):22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.08.002>
11. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J. 1982;285(2):916-918. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.916>
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
13. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care. 1998;21(10):2191-2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>
14. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Segin VB. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on N-terminal pro-brain natriuretic peptide and lipids concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy. Rom J Diab Nutr Metab Diseases. 2014;21(2):97-101. <https://doi.org/10.2478/rjdnmd-2014-0014>
15. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? World J Diabetes. 2015;6(2):245-258. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.245>
16. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
17. Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy. In: Diabetes in cardiovascular disease: A companion to Braunwald's heart disease. Eds. McGuire DK, Marx N. Amsterdam: Elsevier Saunders, 2015:361-368.

Стаття надійшла до редакції журналу 31 травня 2017 р.

Особливості показників ліпідного спектра крові та інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, впливу на них симвастатину й омега-3 поліненасичених жирних кислот

С. Ажмі, В. О. Сергієнко

Вступ. Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КВАН) – одна з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, яка діагностується незадовільно, може бути причиною ішемії вінцевих судин, “німого” інфаркту міокарда.

Мета. З'ясувати особливості показників ліпідного спектра крові та інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, а також впливу на них симвастатину й омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Матеріали й методи. У рандомізованій спосіб обстежено 219 хворих на ЦД 2-го типу (101 жінку, 118 чоловіків віком 50–59 років) із попередньою стратифікацією за наявністю КВАН. У крові визначали концентрацію глюкози, HbA_{1c} , вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ), індекс ІР (НОМА-ІР). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГЕ), холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і коефіцієнта атерогенності (КА).

Результати. Збільшення ІРІ, НОМА-ІР в крові хворих на ЦД 2-го типу з КВАН супроводжувалося зростанням ЗХС, ТГЕ, ХС ЛПНЩ, КА і зменшенням ХС ЛПВЩ, а найбільш виражені атерогенні зміни спостерігалися за наявності функціональної стадії КВАН. За дії симвастатину статистично значуще зменшувалися ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГЕ, ІРІ та зростав ХС ЛПВЩ (порівняно з контролем), зменшувалися ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГЕ та ІРІ (порівняно з ω -3 ПНЖК). Омега-3 ПНЖК не сприяли змінам HbA_{1c} , препрандіальної глікемії, ІРІ та НОМА-ІР, статистично значуще зменшували ТГЕ, КА і збільшували ХС ЛПВЩ. Симвастатин і ω -3 ПНЖК сприяли найбільш позитивним, статистично значущим змінам показників гіперінсулінемії/ІР і ліпідного обміну, завдяки чому зменшували добову дозу симвастатину.

Висновки. Ефективність комбінованого лікування симвастатином і препаратом ω -3 поліненасичених жирних кислот не зумовлена станом компенсації захворювання, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на досліджувані показники, що обґрунтовує доцільність їх використання для лікування функціональної стадії кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, інсулінова резистентність, ліпідний спектр крові, статини, ω -3 поліненасичені жирні кислоти.

Features of Lipid Spectrum and Insulin Resistance Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiac Autonomic Neuropathy and Appropriateness of Simvastatin and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Combined Prescription

S. Azhmi, V. Serhiyenko

Introduction. Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a serious and common complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Despite its relationship to an increased risk of cardiovascular mortality and its association with multiple symptoms and impairments, the significance of CAN has not been fully appreciated. CAN among T2DM patients may be accompanied by severe postural hypotension, decreased tolerance to the physical loadings, and cause the cardiac arrhythmias, ischemia of coronary vessels, "silent" myocardial infarction, sudden death syndrome. Although it is a common complication, the significance of CAN has not been fully appreciated and there are no unified treatment algorithms for today. It is obvious that the foreground should be the therapy aimed at lifestyle modification, reducing insulin resistance (IR), correction of hyperglycemia, dyslipoproteinemia (DLP), symptomatic treatment of concomitant diseases and syndromes. For DLP pharmacotherapy using statins, fibrates, bile acid sequestrants, nicotinic acid and its derivatives, products of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs), or as an alternative-their combination with cholesterol absorption inhibitors. Statins are widely accepted as the first-line therapy of the atherogenic DLP, the effectiveness of its prescription was proved in several studies. However, the data about the ω -3 PUFAs effectiveness are incomplete, the future investigation are needed.

The **aim** of this study was to investigate the blood lipid profile and IR parameters in patients with T2DM and CAN and the effects of simvastatin and ω -3 PUFAs prescription.

Materials and methods. The study involved 219 patients with T2DM (101 women and 118 men, patients were aged between 50-59 years), among them: 1) 19 patients without CAN; 2) 44 - with subclinical CAN; 3) 156 (aged 50-59 years, disease duration 1-6 years, glycated haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) level ($7,1 \pm 0,4$) %) - with functional CAN. Control group - 15 healthy people of median age ($51,9 \pm 3,2$) years.

The concentration of glucose, HbA_{1c}, immunoreactive insulin (IRI) in the blood were determined, the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Lipid metabolism was assessed by the concentration of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) measurements and calculation of the atherogenic coefficient (AC).

Among 156 patients with T2DM and functional CAN stage, 76 patients were allocated into four treatment groups: 1st group - 22 patients received standard hypoglycemic therapy and simvastatin 20 mg/day; 2nd group - 21 patients received standard hypoglycemic therapy and one capsule/day of the ω -3 PUFAs; 3rd group - 18 patients received standard hypoglycemic therapy, one capsule of the ω -3 PUFAs and simvastatin 10 mg/day; 4th group - control group received standard hypoglycemic therapy ($n = 15$). The duration of the study was 3 month.

Results and discussion. Obtained results of our study could witness that the increase of IRI, HOMA-IR parameters in patients with T2DM and CAN was accompanied by growth of TC, TG, LDL-C, AC and decrease of HDL-C levels. The most pronounced changes were observed in patients with functional stage of CAN. The prescription of simvastatin was accompanied by a statistically significant decrease in TC, LDL-C, TG, IRI and increase in HDL-C levels (compared to control); statistically significant decrease in TC, LDL-C and IRI (compared to ω -3 PUFAs). ω -3 PUFAs are not contributing to changes in HbA_{1c}, preprandial glucose, IRI and HOMA-IR; statistically significant reduced TG, AC and increased HDL-C levels. The combined prescription of simvastatin and ω -3 PUFAs contributed to the most positive, statistically significant changes in hyperinsulinemia/IR parameters and lipid metabolism, allowing to reduce the daily dose of simvastatin.

Conclusions. Obtained results could witness that effects of combined simvastatin and omega-3 polyunsaturated fatty acids prescription are not connected with diabetes mellitus compensation state and are as a direct influence of this pharmacological agents on investigated parameters that justify the appropriateness of their prescription to patients with type 2 diabetes mellitus and functional stage of cardiovascular autonomic neuropathy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, insulin resistance, blood lipid profile, statins, ω -3 polyunsaturated fatty acids.