Нарушения липидного обмена при сахарном диабете: современные концепции и лечение

Х.Е. Родбард

Georgetown University, Washington, DC, USA

HELENA W. RODBARD, MD FACP MACE
DYSLIPIDEMIAS IN DIABETES
Georgetown University, Wahington, DC, USA

Cardiovascular diseases (CVD) are responsible for 75% of the morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes accelerates plaque formation and progression in coronary, cerebrovascular and peripheral arteries. Patients with diabetes obtain less benefit from invasive procedures such as angioplasty and coronary revascularization than do patients without diabetes. Survival following a cardiovascular event is lower in patients with diabetes, particularly in women. It is estimated that 50% of patients have CVD at the time of diagnosis with diabetes. This emphasizes the importance of early diagnosis and aggressive treatment of comorbidities and risk factors. Dyslipidemias in diabetes are characterized by elevated triglycerides, small dense LDL, and decreased HDL. The atherosclerotic process is associated with inflammatory changes with deposition of lipids in the arterial walls. Diabetes also accelerates this process by altering the structure and function of circulating lipoproteins. In a seven year study in a population in Finland, the incidence of myocardial infarctions (MI) in patients with diabetes without a prior MI was similar to patients without diabetes but with a previous MI. Thus, there is a linkage between diabetes and CVD at epidemiologic and pathophysiologic levels, and the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP-III) designated diabetes as a CVD risk equivalent. Treatment of LDL cholesterol is the first priority, followed by HDL and triglycerides: the goals are LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dL in men or HDL > 50 mg/dL in women, and triglycerides < 150 mg/dL. Statins are the drugs of choice. Benefits of aggressive lipid management with statins have been shown in primary prevention studies (AFCAPS /TexCAPS, ASCOT) and secondary prevention studies (4S, CARE, LIPID, HPS) in patients with varying degrees of dyslipidemias and other risk factors. The Heart Protection Study (HPS) has shown that high risk patients benefit from statins regardless of the LDL levels. Other drugs, e.g., fibrates, nicotinic acid, bile acid sequestrants have a role in selected patients. A new class of drug, ezetimibe, blocks cholesterol absorption in the gastrointestinal tract: it is synergistic with the statins and effective as a single agent when statins are contraindicated. Aggressive therapy to treat diabetic dyslipidemias has been shown to reduce the risk of CVD.

Эпидемиология. При диабете в 2-4 раза повышается риск возникновения сердечно-сосудистых расстройств, которые у лиц с диабетом типа 2 (СД 2) обусловливают 75% общей заболеваемости и смертности. Диабет ускоряет развитие атеросклероза, который нередко начинается еще до появления клинических признаков и установления гипергликемии. На момент выявления диабета у половины больных уже имеется ишемическая болезнь сердца. Это свидетельствует о важности ранней диагностики и интенсивного лечения гипергликемии и сопутствующих расстройств. Усиливаются также образование бляшек и атеросклеротические изменения в коронарных артериях, мозговых и периферических сосудах. У больных диабетом, особенно у женщин, повышается смертность в результате сердечно-сосудистых расстройств. При диабете снижена эффективность таких процедур, как ангиопластика и реваскуляризация коронарных сосудов.

Семилетнее исследование большой популяции в Финляндии показало, что инфаркт миокарда (ИМ) у больных диабетом, ранее не имевших ИМ, встречался так же часто, как у лиц без диабета, перенесших ИМ [1]. Ввиду тесной взаимосвязи между диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на эпидемиологическом и патофизиологическом уровнях Национальная программа распространения знаний о холестерине среди взрослых (NCEP ANP-III) определяет диабет как эквивалент риска ССЗ [2]. Больным диабетом показана такая же терапия, как и лицам с ИБС.

Клинические аспекты. Повышенный риск ССЗ у больных СД обусловлен высокой частотой различных факторов риска. В Британском проспективном исследовании сахарного диабета (UKPDS) повышенный риск ССЗ ассоциировался с высокими уровнями холестерина ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов и HbA1c, а также высоким систолическим давлением, высокой концентрацией глюкозы натощак, с курением и ИМ с фатальным и нефатальным исходом при СД типа 2. Повышенная концентрация холестерина ЛПНП была наиболее достоверным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний.

У больных СД типа 2 дислипидемия часто сопровождается количественными и качественными нарушениями содержания и обмена липопротеинов. Наиболее распространенными расстройствами являются гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина ЛПВП. При СД типа 2 преобладают мелкие плотные гранулы ЛПВП, повышающие риск атеросклероза, поскольку они быстрее проникают через стенки сосудов, чем обычные частицы ЛПВП. Кроме того, мелкие плотные частицы обладают повышенной чувствительностью к окисляющим соединениям, а сродство их связывания с рецепторами ЛПВП ниже по сравнению с промежуточными или «легкими» формами ЛПВП.

Патофизиология сосудистых расстройств при СД. Нарушение образования клеток эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов наряду с предрасположенностью к тромбозу способствует развитию атеросклероза и его осложнений. Атеросклероз – это системное воспалительное заболевание, сопровождающееся отложением липидов на стенках артерий с последующим формированием атеросклеротических бляшек [3]. Существует взаимосвязь между характером клинического течения ССЗ и концентрацией реактивного белка С (CRP) как маркера воспаления [4]. Образующиеся в артериальной стенке цитокины привлекают моноциты, которые превращаются в макрофаги. Воспаление фиброзного чехла, покрывающего бляшку сверху, приводит к ее истончению и разрыву с высвобождением прокоагуляционных факторов, что может вызвать острый тромбоз и сердечные расстройства.

Другой маркер атерогенеза – гомоцистеин плазмы крови, является независимым предиктором ССЗ у больных СД типа 2 [5]. Конечные продукты гликирования (ПГ) и связывающие их рецепторы (РПГ) служат дополнительными факторами атерогенеза и приобретают большое значение при диабете. Окрашивание каротидных аденом выявляет присутствие РПГ у больных диабетом и их отсутствие у пациентов с другими заболеваниями. Экспрессия РПГ коррелирует с качеством контроля гликемии [6].

Лечение. Главной целью лечения является нормализация уровня холестерина ЛПНП, а затем уровня ЛПВП и триглицеридов. Задача состоит в снижении концентрации ЛПНП до уровня менее 100 мг%, повышении ЛПВП до более 40 и 50 мг% соответственно у мужчин и женщин и снижение триглицеридов не менее 150 мг%.

Препаратами выбора при лечении нарушений продукции липопротеинов, а также первичных и вторичных ССЗ у больных СД типа 2 являются статины, ингибиторы синтеза холестерина (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-СоА редуктазы). Они снижают концентрацию ЛПНП, что сопровождается изменениями уровня ЛПВП и триглицеридов. Кроме того, эти препараты обладают плейотропным действием, ассоциирующимся со «стабилизацией» бляшек. Обычно они хорошо переносятся больными и относительно редко дают побочные эффекты. Исследования первичной (AFCAPS/TexCAPS, ASCOT) и вторичной (4S, CARE, LIPID, HPS) профилактики у больных с дислипидемиями различной тяжести и другими факторами риска продемонстрировали преимущества терапии статинами.

Исследование защиты сердца показало, что симвастатин оказывает благотворное действие на больных с высоким риском ССЗ независимо от исходного уровня ЛПНП, наличия или отсутствия ИМ в предшествующем периоде. У больных СД, получавших симвастатин в дозе 40 мг/сут, частота тяжелой ишемической болезни снижалась на 27%, смертность от нее – на 20%, а частота ИМ без фатального исхода – на 37% [7]. В исследовании PROVE-IT (оценка правастатина и аторвастатина и инфекционной терапии) интенсивная терапия аторвастатином (80 мг/сут) приводила к значительно большему снижению концентрации холестерина, чем стандартная терапия правастатином в дозе 40 мг/сут. Аторвастатин обеспечивал также более эффективную профилактику смертельного исхода и тяжелых коронарных нарушений (16%) у больных, госпитализированных с острыми коронарными синдромами. Средний уровень холестерина ЛПНП в группах больных, получавших правастатин и аторвастатин, составляла соответственно 95 и 62 мг% [8].

Фибраты используются для лечения гипертриглицеридемии, которая часто встречается у больных СД типа 2. У пациентов с ИБС при нормальной концентрации холестерина терапия фибратами приводила к значительному снижению концентрации триглицеридов в крови на фоне умеренного повышения ЛПВП. Результаты исследования влияния антигипертензивной терапии на ЛПВП (VA-HIT) показывают, что гемфиброзил повышает уровень холестерина ЛПВП и на 22% снижает риск смерти от ССЗ и ИМ без фатального исхода [9]. Исследование терапии атеросклероза при диабете (DIAS) [10] показало, что лечение фенофибратом улучшало липопротеиновый профиль и замедляло прогрессирование ИБС. Благотворный клинический эффект фибратов, по-видимому, обусловлен прежде всего повышением уровня ЛПВП в крови и значительным снижением гипертриглицеридемии.

Ниацин в качестве средства против дислипидемии дополняет статины.

Его главное действие состоит в повышении концентрации ЛПВП и увеличении размера частиц ЛПНП. Комбинированная терапия ниацином и симвастатином вызывает снижение уровня ЛПНП и повышение ЛПВП на фоне улучшения клинических и ангиографических показателей; частота тяжелых коронарных нарушений на 90% ниже, чем в группе плацебо [11].

Ингибирование всасывания холестерина. Для модуляции всасывания и экскреции холестерина могут использоваться лекарственные средства, действующие в желудочно-кишечном тракте. К их числу относятся секвестранты жирных кислот, эфиры растительных станолов и избирательные ингибиторы всасывания холестерина. Эзетимиб блокирует всасывание холестерина, присутствующего в пищевых продуктах и желчи, снижает содержание холестерина в хиломикронах и, таким образом, уменьшает его поступление в печень. Эзетимиб является

первым избирательным ингибитором всасывания холестерина; он может использоваться для монотерапии и дает очень хороший эффект в сочетании со статинами [12].

Таким образом, дислипидемический профиль больных больных СД типа 2 характеризуется повышенным уровнем триглицеридов и ЛПНП и повышенной концентрацией холестерина ЛПВП. Результаты многочисленных исследований подтверждают необходимость агрессивной терапии средствами, снижающими гиперлипидемию, у всех пациентов, в первую очередь у лиц с диабетом. Дозировки лекарственных средств должны обеспечивать максимальный эффект, а при отсутствии желаемого результата монотерапии следует прибегать к комбинированному лечению. Согласно последним исследованиям, для снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них среди этих больных необходимо добиваться уменьшения концентрации ЛПНП до 70 мг% и ниже.

Литература

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. // N Engl J Med. 1998;339:229-34.
2. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf
3. Libby P. // Circulation 2001;104:365-372.
4. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. // Circulation. 2003; 16;108:2993-9.
5. Soinio M, Laakso M, Lehto S, and Ronnemaa T. // Ann Int Med 2004;140: 94-100.
6. Cipollone F, Iezzi, A, Fazia, M et al. // Circulation. 2003;108:1070-1077.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. // The Lancet. 2002;360:7-22.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. // N Engl J Med. 2004; 350.
8. McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, et al. // JAMA. 2001 Mar 28;285(12):1585-91.
9. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. // Lancet 2001;35:905-910.
11. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. // N Engl J Med. 2001;345:1583-92
12. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. // Circulation. 2003;107:2409-15.