

# Проблемы и перспективы гипOLIпидемической терапии при сахарном диабете (Сообщение 1)

И.И. Дедов, Ан.А. Александров

Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

## Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца

**С**ердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) старше 30 лет. В настоящее время каждый четвертый больной ишемической болезнью сердца (ИБС) страдает СД; каждый пятый больной, оперируемый по поводу коронарной болезни сердца, - это тоже больной СД.

В ближайшем будущем сочетание ИБС и СД будет встречаться всё более часто. К этому ведет увеличение среди населения развитых стран количества пожилых людей с высокой предрасположенностью к развитию СД и ИБС. Этому способствует также увеличение продолжительности жизни больных СД 1 типа, получающих инсулин, у которых заболеваемость ИБС нарастает с каждым годом жизни. Увеличивается и доля женского населения, когда сочетание СД и ИБС встречается особенно часто. Среди населения развитых стран нарастает процент выходцев из Азии, особенно склонных к развитию СД. Внедрение более чувствительных критериев диагностики ведет к увеличению частоты выявляемости СД. Влияние этих факторов способствует увеличению абсолютного числа больных, которым требуются медицинские вмешательства по поводу сердечно-сосудистых осложнений диабета [1].

Контроль гликемии не снижает заболеваемости ИБС до уровня характерного для лиц без диабета. Вполне вероятно, что частота развития ИБС при СД может быть уменьшена. Так, низкая заболеваемость ИБС среди больных СД в Японии обусловлена, скорее, не генетическими факторами, а особенностями традиционного питания и, в частности, его влиянием на концентрацию липидов крови [2].

Быстрое развитие осложнений ИБС и высокая летальность при этом у больных СД [3] свидетельствуют о необходимости ранней, активной и настойчивой профилактики коронарного атеросклероза [4]. Особенности нарушений липидного обмена и наиболее адекватные способы их коррекции

при СД находятся в центре внимания многих исследователей.

## Дислипидемии при сахарном диабете

Наиболее частым вариантом дислипидемии (ДЛП) при СД является повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (триглицеридов), повышение фракции малых, плотных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности - "липидная триада". Липидная триада представляет собой тип атерогенной ДЛП, независимый от повышения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП [5-8]. Большинство больных с атерогенной дислипидемией инсулинорезистентны [7, 9, 10]. Атерогенная ДЛП при СД часто носит название диабетической дислипидемии; у многих больных отмечается повышение в сыворотке крови содержания общего апопротеина В [11].

Все компоненты липидной триады являются независимыми атерогенными факторами; вместе они представляют собой специфический вариант ДЛП, способствующий развитию атеросклероза без одновременного повышения уровня холестерина ЛПНП.

При СД концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП достоверно не отличаются от соответствующих показателей у лиц без диабета [12, 13]. Эта "схожесть" маскирует различия в размерах и качественном составе частиц, из которых состоят липопротеины [14, 15]. Для больных СД 2 типа типично предрасположение к более мелким и плотным подфракциям ЛПНП, которые, по-видимому, усиливают риск атерогенеза, даже если общая концентрация холестерина ЛПНП значительно не увеличена.

При оптимальном контроле углеводного обмена у больных СД 1 типа концентрация триглицеридов и холестерина ЛПВП не отличаются от показателей у лиц без диабета.

Контроль гликемии СД 2 типа не ведет к нормализации показателей липидного обмена; у больных сохраняются повышение уровня триглицеридов и снижение содержания холестерина ЛПВП по срав-

нению с лицами без диабета. Как свидетельствуют данные Американской диабетической ассоциации [16], не менее 50% больных СД 2 типа имеют уровень триглицеридов в крови менее 200 мг/дл (2,30 ммоль/л) и у 85-95 % уровень триглицеридов находится ниже 400 мг/дл (4,5 ммоль/л).

На концентрацию липидов крови при СД могут влиять также факторы, не связанные с гликемией или инсулинорезистентностью: возраст, пол, ожирение, диета, почечные заболевания, гипотиреоз. Генетические нарушения (семейная комбинированная гиперлипидемия, семейная гипертриглицеридемия и др.), злоупотребление алкоголем, необоснованное применение эстрогенов ведут к тяжелым формам гипертриглицеридемии у ряда больных диабетом [13, 17].

Комбинация воздействия этих факторов расширяет спектр нарушений липидного обмена, с которым имеет дело врач при решении вопросов профилактики и лечения атеросклероза у больных СД.

**Липопротеины как факторы риска ИБС при СД.** Представления о роли отдельных фракций липидов в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза у больных СД чаще основываются на мнении об атерогенности этих фракций, полученном при популяционных исследованиях. Немного проспективных исследований специально посвящено изучению роли отдельных липидов и липопротеинов как факторам прогноза ИБС у больных СД.

В исследовании, посвященном воздействию на множественные факторы риска (MRFIT), было обследовано 350 тыс. лиц среднего возраста, среди которых было 5 тыс. больных СД [18]. Риск смерти от ИБС среди больных диабетом, как и в общей группе, был прямо пропорционально связан с концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП в крови, что свидетельствует об их прогностической значимости. Не обнаружено порога, ниже которого уровни общего холестерина не коррелировали бы с уровнем риска смерти от ИБС.

Данные Британского проспективного исследования СД (UKPDS) подтвердили наличие взаимосвязи между риском ИБС и концентрациями холестерина ЛПНП у больных СД 2 типа [19]. Наблюдение в течение 8 лет за 3055 больными со 2 типом СД позволило обнаружить, что каждое увеличение концентрации холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается 1,57-кратным увеличением риска развития ИБС.

Заключение комиссии экспертов Национальной образовательной программы по холестерину по оценке ЛПНП как наиболее атерогенного липопротеина, снижение уровня которого особенно важно при проведении гиполипидемической терапии, справедливо не только для лиц общей популяции, но и для больных сахарным диабетом.

Однако при одинаковом уровне общего холестерина с лицами без диабета риск ИБС у больных СД был значительно выше. Это могло свидетельствовать о более высоком атерогенном "потенциале" у этих больных, в том числе и о значительном влиянии на этот риск других фракций липопротеинов.

В исследовании UKPDS отмечено, что *снижение* уровня холестерина ЛПВН на 0,1 ммоль/л также ведет к 1,15-кратному увеличению риска развития ИБС типа стенокардии или инфаркта миокарда. Описанное противоположное влияние ЛПНП и ЛПВП на развитие ИБС у больных СД было независимым. Исследования подтвердили отрицательную взаимосвязь между концентрацией ЛПВП и риском ИБС у лиц с четко подтвержденным СД 2 типа. Показано, что ЛПВП обладают значительной прогностической значимостью в отношении развития ИБС у больных СД 2 типа. Так была обнаружена и продолжает подтверждаться независимая роль этого компонента диабетической ДЛП в развитии ИБС у больных СД [21].

Данные о независимой атерогенной роли второго компонента диабетической триады - гипертриглицеридемии - основываются во многом для больных СД на косвенных доказательствах. Гипертриглицеридемия стала рассматриваться как независимый и значимый фактор риска ИБС для отдельных популяционных групп совсем недавно [22]. Не любая форма гипертриглицеридемии, а только приводящая к формированию определенного спектра липопротеинов с соотношением ЛПНП/ЛПВП > 5 оказалась независимым фактором риска ИБС; в возникновении такого рода гипертриглицеридемии большую роль играет инсулинорезистентность [23]. С 1997 г. вступили в силу рекомендации о необходимости исследования триглицеридемии при оценке риска развития ИБС. Гипертриглицеридемия рассматривается как показание к проведению активной гиполипидемической терапии [24]. В Финляндии обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем триглицеридов и прогнозом ИБС у больных СД. Однако достоверность взаимосвязи исчезла после исключения влияния ЛПВП, что не позволяло исследователям охарактеризовать гипертриглицеридемию как независимый фактор риска. В этом исследовании, как и во многих других, посвященных СД, факторы риска по степени взаимосвязи с ИБС располагались следующим образом: ЛПВП - триглицериды - общий холестерин.

Трудность доказательства независимой атерогенной роли триглицеридов при весьма сильной взаимосвязи этого показателя с заболеваемостью ИБС, возможно, объективно обусловлена. Вероятно, что в цитируемых исследованиях группы больных были неоднородны с точки зрения происхождения гипертриглицеридемии. В них могли входить люди различных возрастно-половых групп, различающиеся по массе тела, функциональному состоянию почек и другим параметрам, влияющим на уровень триглицеридов. При этом суммарный уровень триглицеридемии отражал не только степень инсулинорезистентности и связанной с ней атерогенности, но и влияние других менее атерогенных факторов.

Дальнейшие исследования позволят оценить правомерность подобного объяснения и диабетическая

гипертриглицеридемия займет свое место среди независимых факторов риска ИБС.

Значимость третьего компонента диабетической триады (малых, плотных ЛПНП) активно изучается и обсуждается в последние годы. Именно диабетическая гипертриглицеридемия является причиной повышения их уровня [6, 25, 26]. Повышенная атерогенность этих частиц связана с их способностью легко проникать в сосудистую стенку, быстро окисляться и долго циркулировать в крови [27, 28]. Содержание этих подфракций ЛПНП резко повышено у больных СД [29], несмотря на отсутствие при этом значительного повышения уровня общих ЛПНП. Данные о независимой роли "малых, плотных" ЛПНП в развитии ИБС [30, 31] указывают на возможность использования этих показателей при оценке профилактических и лечебных мероприятий у больных СД.

В настоящее время отмечается нарастание данных, подтверждающих независимую роль диабетической дислипидемии в целом и каждого из ее компонентов в отдельности в развитии ИБС при СД. Цели гиполипидемической терапии при СД могут быть вскоре уточнены.

**Цели гиполипидемического воздействия.** В конце 1999 г. опубликовано заявление Американской диабетической ассоциации, Национального института сердца, легких и крови, Международной организации ювенильного диабета, Международного института диабета, болезней почек и пищеварительных органов совместно с Американской ассоциацией сердца о сахарном диабете как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В нем определены цели гиполипидемической терапии при первичной и вторичной профилактике ИБС у больных СД. Так как большая часть больных СД умирает раньше, чем они поступают в больницу, профилактическая стратегия, основанная только на вторичной профилактике, не способна реально увеличить шансы выжить у значительной части больных.

При первичной профилактике основной целью гиполипидемических мероприятий является снижение концентрации холестерина ЛПНП ниже уровня 130 мг/дл. Достижение более низкого уровня холестерина ЛПНП (менее 100 мг/дл) рекомендуется при первичной профилактике ИБС у больных с наличием одного или более факторов риска ИБС. К ним относятся: концентрация холестерина ЛПВП < 35 мг/дл, артериальная гипертония, курение, микроальбуминурия или протеинурия, возраст мужчин более 45 лет, женщин - более 55 лет или наступление у них менопаузы. Семейный анамнез также рассматривается как фактор риска. Анамнез считается отягощенным, если у отца ИБС была диагностирована ранее 55-летнего возраста, а у матери - ранее 65 лет.

Эти критерии основаны на рекомендациях Национальной образовательной программы США по холестерину для первичной профилактики у лиц с высоким уровнем риска ИБС [32]. Подчеркивается необходимость исключения вторичных причин повышения уровня холестерина ЛПНП с помощью исследования функции печени, почек, щитовидной железы.

Целями второго уровня при первичной профилактике ИБС у больных СД являются повышение концентрации холестерина ЛПНП более 35 мг/дл и снижение концентрации триглицеридов менее 200 мг/дл. Американская диабетическая ассоциация подчеркивает, что для женщин желательно достичь уровня холестерина ЛПВП даже выше 45 мг/дл, так как по крайней мере, когда женщины не болеют диабетом, концентрация холестерина ЛПВП у них более высокая, чем у мужчин. В соответствии с более ранними решениями Согласительной Комиссии американской ассоциации диабета [33] повышенные уровни триглицеридов рассматриваются как повод для лечебного вмешательства.

Так как оптимальный уровень ЛПНП должен быть ниже 100 мг/дл и у многих больных СД повышены уровни триглицеридов, то большая их часть будет иметь как повышенный уровень холестерина ЛПНП, так и повышенную концентрацию триглицеридов. Возможно увеличение количества больных СД, находящихся на медикаментозной гиполипидемической терапии, и, таким образом, возрастание расходов на гиполипидемическую терапию. Вероятно, что и "рекомендуемый" уровень триглицеридов у больных СД может быть снижен. Показано, что нарастание риска смерти при ИБС начинается при повышении концентрации триглицеридов более 100 мг/дл. В качестве оптимального уровня триглицеридов называется концентрация в 150 мг/дл [30].

Основной целью вторичной профилактики ИБС у больных СД является снижение концентрации холестерина ЛПНП ниже 100 мг/дл. Учитывая, что больные СД с ИБС имеют более высокий риск осложнений, чем больные ИБС без диабета, у больных СД необходимо снижать уровень холестерина ЛПНП до более низких цифр (< 75 мг/дл, а не < 100 мг/дл). Эта гипотеза будет проверена в новом доказательном клиническом исследовании, организованном Национальным институтом сердца, легких и крови США, которое началось в 1999 г. и охватывает 10 тыс. больных СД [34].

Целями второго уровня вторичной профилактики ИБС при СД являются повышение концентрации холестерина ЛПВП более 35 мг/дл и снижение уровня триглицеридов менее 200 мг/дл. Обсуждается ещё один показатель, который может быть использован при оценке гиполипидемических вмешательств у больных СД. Это холестерин не-ЛПВП. При СД 2

типа выбор холестерина не-ЛПВП в качестве контрольного показателя для гиполипидемической терапии может быть вполне оправдан [35]. Данный показатель включает in toto холестерин, содержащийся в липопротеинах, с апопротеином В: холестерин ЛПНП + холестерин ЛПОНП + холестерин липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). При СД 2 типа ЛППП и ЛПОНП, видимо, так же атерогенны, как и ЛПНП. У многих больных СД 2 типа с гипертриглицеридемией ЛПОНП составляют основной источник холестерина не-ЛПВП. Недооценка значения атеросклеротического риска, связанного с суммой холестерина ЛПНП+ЛПОНП+ЛППП, очевидна. Холестерин не-ЛПВП, вероятно, лучше всего отражает "атерогенный холестерин" у больных СД 2 типа [9].

Таблица

**Рекомендуемые уровни липидов для взрослых с СД 2 типа [9, 35]**

Минимально приемлемый	Оптимальный			
	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л
Общий холестерин	< 200	< 5,2	~ 170	~ 4,4
Холестерин ЛПНП	< 130	< 3,4	~ 100	~ 2,6
Холестерин не-ЛПВП	< 160	< 4,1	~ 130	~ 3,4

Рекомендуемый уровень холестерина не-ЛПВП может быть установлен на 30 мг/дл выше, чем соответствующий показатель для холестерина ЛПНП. В соответствии с указаниями АТР II, рекомендуемый уровень холестерина ЛПНП у больных СД 2 типа и ИБС расположен ниже 100 мг/дл, что соответствует уровню холестерина не-ЛПВП менее 130 мг/дл.

Для больных СД 2 типа без ИБС рекомендации АТР II устанавливают уровень холестерина-ЛПНП на границе 130 мг/дл, соответственно для холестерина не-ЛПВП - 160 мг/дл.

Для пожилых больных с недавно возникшим сахарным диабетом приемлема и более консервативная терапия.

Таким образом, сформулированные в настоящее время цели гиполипидемической терапии для больных сахарным диабетом, являясь обоснованным руководством к практической деятельности, не отражают полностью весь спектр знаний в этой области и основные тенденции их развития уже достаточно определены.

### Литература

1. American Diabetes Association. Management of Dyslipidaemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 21: 170-182, 1998.
2. Kawate R, et al., *Adv Metabol Dis* 9: 201-224, 1978.
3. Haffner SM, et al. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
4. Miettinen H, et al. *Diabetes Care* 21: 69-75, 1998.
5. Austin MA et al., *JAMA* 260: 1917-1921, 1988.
6. Austin MA et al., *Circulation* 82: 495-506, 1990.
7. Austin MA, Edwards KL. *Curr Opin Lipidol* 7: 167-171, 1996.
8. Grundy SM. *Circulation* 95: 1-4, 1997.
9. Grundy SM. *Am J Cardiol* 81: 18B-25B, 1998.
10. Mostaza JM et al., *J Intern Med* 243: 265-274, 1998.
11. Lamarche B et al., *Circulation* 95: 69-75, 1997.
12. UK Prospective Diabetes Group. *Diabet Care* 20: 1683-1687, 1997.
13. Pyorala K et al., *Diabet Metabol Rew* 3(2): 463-524, 1987.
14. Goldschmid MG et al., *Circulation* 89:991-997, 1997.
15. Haffner SM et al., *Diabet Care* 17: 1164-1171, 1994.
16. Haffner SM. *Diabetes Care* 21: 160 - 178, 1998.
17. Durrington P. *Diabetes*. 2nd edn. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd.: 291-360, 1995.
18. Stamler J. et al., *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
19. Turner RC et al., *Br Med J* 316: 823-828, 1998.
20. Adult Treatment Panel II. *JAMA* 269: 3015-3023, 1993.
21. Kwaterovich PO, *Am J Cardiol* 82: 13Q-21Q., 1998
22. Gotto AM. *Am J Cardiol* 82: 22Q-25Q, 1998.
23. Erkelens DW. *Eur Heart J* 19: H23-H26, 1998
24. Erkelens DW. *Eur Heart J* 19: H27-H30, 1998.
25. MaNamara JR et al., *Arterioscler thromb* 12: 1284-1290, 1992
26. Haffner SM et al., *Arterioscler Thromb* 13: 1623-1630, 1993.
27. Demant T, Packart C. *Eur Heart J* 19:H7-H10, 1998
28. Reaven GM et al. *J Clin Invest* 92:141-146, 1993
29. Selby JV et al., *Circulation* 88: 318-387, 1993.
30. Miller M, *Eur Heart J* 19: H18 - H22, 1998.
31. Ballantyne CM. *Am J Cardiol*. 82: 3Q-12Q, 1998.
32. Haffner SM. *Diabetes and Related Disorders* 1: 1-3, 1999.
33. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 16: 828-834, 1993.
34. Haffner SM, et al. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
35. Garg A, Grundy SM. *JAMA* 264: 723-726, 1990.