



**Проф. Л.В. Журавльова, доц. Н.В. Сокольнікова,
ас. Т.А. Рогачова**

Харківський національний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології

Діабетична дисліпідемія: фокус на патогенез і лікування

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) є найпоширенішою причиною смерті в розвинутих країнах світу [1]. Вони забирають близько 2300 життів у Сполучених Штатах щодня [2]. Дисліпідемія при цукровому діабеті 2 типу (ЦД-2) є значним фактором ризику АССЗ. Дисліпідемія є ключовою ознакою ЦД-2 і може передувати йому за кілька років. Вважається, що 70% пацієнтів з ЦД-2 мають дисліпідемію [5]. Пацієнти з ЦД-2 мають у 2–4 рази більше шансів померти від АССЗ порівняно з пацієнтами без діабету. Швидке зростання тягаря ЦД-2 з 108 мільйонів у 1980 році до 442 мільйонів у 2014 році становить значну загрозу в усьому світі [3]. Хоча за останні десятиліття були досягнуті значні успіхи в розвитку нових методів лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо вдосконалення методик черезшкірного коронарного втручання і впровадження нових фармакологічних препаратів, через несприятливий спосіб життя зберігається дуже високий серцево-судинний ризик серед населення середнього і похилого віку у країнах всього світу [1]. Цей огляд направлений на патофізіологію ліпідних порушень, які є основною причиною ССЗ у пацієнтів з ЦД-2 і сучасні можливості їх медикаментозної корекції.

Механізми впливу інсуліну на метаболізм ліпопротеїнів

Аналіз сучасних даних про механізми впливу інсуліну на метаболізм ліпопротеїнів є ключовим для розуміння особливостей розвитку дисліпідемії при ЦД-2 [14]. Для ЦД-2 характерна ІР, яка призводить до надмірного ліполізу вісцеральної жирової тканини. Наслідком цього є надлишкове вивільнення ВЖК, які стають сировиною для надмірного синтезу насичених тригліцеридами ліпопротеїнів: хіломікронів (ХМ) в кишечнику і ліпопротеїдів дуже низької

щільності (ЛПДНЩ) і дрібних частинок ЛПНЩ — в печінці. Ці ліпопротеїни є основою прискореного атеросклерозу і суттєвого прогресування діабетичної нефропатії при ЦД-2 [1]. Порушення фізіологічних ефектів інсуліну при ІР і ЦД-2 мають значний вплив на ліпідний спектр крові. У пацієнтів з ЦД-2 зазвичай спостерігається проатерогенна дисліпідемія, незалежно від стадії захворювання [2–4]. Японське когортне дослідження пацієнтів з ЦД-2 показало, що рівні тригліцеридів (ТГ) в плазмі крові є провідним предиктором ССЗ, прогностична сила їх перевищує рівні ХС ЛПНЩ і глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) [15]. Гіпертригліцеридемія є найпоширенішим варіантом дисліпідемії при ЦД-2, що підкреслює важливість визначення розгорнутого ліпідного спектру крові. Збільшення рівнів ТГ прямо корелює зі ступенем гіперглікемії і гіперінсулінемії при ЦД-2 і є предиктором прискореного розвитку атеросклерозу [16].

Особливості дисліпідемії при ЦД-2

При ожирінні, метаболічному синдромі та ЦД-2 спостерігається підвищення рівня ТГ, ЛПДНЩ та ЛПВЩ та зниження рівня холестерину ЛПВЩ у плазмі крові. При ЦД-2 гіпертригліцеридемія виникає внаслідок ІР, гіперглікемії та гіперінсулінемії — прискорений ліполіз при ІР збільшує доступність ВЖК, тоді як гіперглікемія та гіперінсулінемія запускають синтез ТГ у печінці. Дослідження показали, що антиоксидантні та протизапальні функції ЛПВЩ, здатність їх сприяти відтоку холестерину з периферичних тканин знижуються при ЦД-2 [7]. Спостерігається підвищення рівня малих щільних ЛПНЩ, які є особливо проатерогенними. Збільшується кількість частинок ЛПНЩ, що в поєднанні зі збільшенням ЛПДНЩ призводить до підвищення рівня аполіпопротеїну В [8]. Крім того, посилюється

ся постпрандіальне підвищення рівня ТГ у плазмі крові. Поганий контроль глікемії підвищує рівень ТГ і знижує рівень холестерину ЛПВЩ [8-11]. Активність ліпопротеїнази (ЛПЛ), яка відповідає за ліполіз багатих на ТГ ліпопротеїнів, процес, при якому вивільняються попередники ЛПВЩ, зменшується при ЦД-2, таким чином зменшуючи матеріал, необхідний для складання нових частинок ЛПВЩ [7].

Інсулінорезистентність, запалення і дисліпідемія

Останні дослідження підтвердили велику роль запалення, пов'язаного з вісцеральним ожирінням і ІР, в розвитку майбутніх серцево-судинних подій. Запалення посилює ІР в жирових клітинах, при цьому здатність безпечно зберігати надлишок ВЖК порушується. Надмірний ліполіз вісцеральної жирової тканини в результаті ІР і ЦД-2 призводить до перевантаження плазми крові і периферичних тканин ВЖК і називається ліпотоксичністю [2]. Ліпотоксичність веде до тяжкої ІР, до неефективності як ендогенного, так і ін'єкційного інсуліну, до вираженого порушення функції мітохондрій, наслідком чого є енергетичне голодування, дисфункція і апоптоз клітин з розвитком хронічної недостатності органів. При підвищеній ліпотоксичності прискорюється розвиток хронічних захворювань, пов'язаних із резистентністю до інсуліну (діабет, хвороби серця та синдром полікістозних яєчників). Рівень жиру в раціоні та склад жирних кислот можуть відігравати значну роль в розвитку ІР [5].

Маркери запалення

Підвищення маркерів запалення високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) незалежно вказує на наявність дуже високого ризику серцево-судинних подій [6]. Досягнення цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) не є достатнім для зниження серцево-судинного ризику, якщо зберігаються ознаки вираженої ІР і високі маркери запалення [7]. У всьому світі багато пацієнтів залишаються в групі дуже високого ризику через погано контрольовану ІР і гіперглікемію, що відображається стійким підвищенням СРП і ІЛ-6 [8]. Дослідження показали, що зниження СРП і ІЛ-6 в результаті покращення способу життя і раціональної фармакотерапії призводить до пропорційного зниження серцево-судинного ризику [9].

За результатами дослідження Physicians' Health Study, у чоловіків СРП на верхній межі норми відповідає в 2,9 разовому підвищенню ризику ІМ ($p < 0,001$) і 1,9 разовому збільшенню ризику інсульту ($p = 0,02$), порівняно з СРП біля нижньої межі норми, незалежно від традиційних факторів серцево-судинного ризику [10]. Дослідження жінок показало, що збільшення СРП на кожний квартиль відповідає 1,5 разовому підвищенню ризику смерті від ішемічної хвороби серця, ІМ, інсульту або коронарної реваскуляризації [11]. Мета-аналіз досліджень показав

підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця в 1,23 рази, ішемічного інсульту в 1,32 рази, серцево-судинної смерті в 1,34 рази при СРП біля вищої межі норми [12]. Дослідження JUPITER за участю 18 тис. чоловіків і жінок з підвищеним рівнем СРП ($\geq 2,0$ мг/л) показало, що застосування розувастатину 20 мг на добу знизило СРП до норми і одночасно знизило ризик ІМ на 54%, інсульту на 48%, смертності від серцево-судинних причин на 44% і смертності від усіх причин (зниження на 20%) [13]. Результати досліджень вказують на те, що використання комбінації запальних і ліпідних параметрів покращує нашу здатність передбачати майбутні серцево-судинні події.

Тригліцериди

Кожна молекула ТГ синтезується з трьох молекул ВЖК. Патологічне збільшення рівнів циркулюючих ВЖК, яке характерне для вісцерального ожиріння і декомпенсації ЦД-2, викликає надмірний синтез насичених ТГ ліпопротеїдів в печінці і кишечнику, а також зниження їх кліренсу ензимом ліпопротеїназою (ЛПЛ) ендотелію з розвитком проатерогенної дисліпідемії при ЦД-2 [2]. Надмірні рівні ТГ спостерігаються при вісцеральному ожирінні, надмірному вживанні в їжу глюкози, фруктози і насичених жирів, надмірному фізичному навантаженні чи стресі, палінні, вживанні алкоголю [4].

Хіломікрони

Хіломікрони (ХМ) є прикладом насичених ТГ ліпопротеїнів, надмірна кількість їх в кровотоці робить значний внесок в розвиток проатерогенної дисліпідемії при ЦД-2. ІР еритроцитів збільшує синтез ХМ, а надмірна кількість жиру в раціоні потенціює цей ефект [17]. Після всмоктування харчових ТГ в тонкому кишечнику не вся їх кількість негайно вивільняється в порталний кровотік, а частина залишається зберігатися в цитоплазмі еритроцитів в своєрідному депо протягом багатьох годин після їжі і вивільняється після дії певних подразників, до яких відносяться харчове навантаження макроелементами, підвищення плазматичних рівнів ВЖК, глюкози, інсуліну, всі ці фактори були визначені як ключові стимулятори підвищення ХМ в кровотоці [9, 15]. Гормон тонкого кишечника глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) є інгібітором секреції ХМ, що можна визначити за зниженням рівнів ліпопротеїну апов48, маркеру присутності ХМ в кровотоці [17]. Інсулін і ВЖК посилюють синтез насичених ТГ ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в печінці і виробництво ХМ у тонкому кишечнику [15]. У пацієнтів з ІР і вісцеральним ожирінням постпрандіальний синтез ХМ і ЛПДНЩ патологічно підвищений більше ніж на 80% в порівнянні з пацієнтами, що не мають зазначених метаболічних порушень [17]. Гіперглікемія може ще більше посилити секрецію ХМ при ЦД-2. У здорових дорослих без ЦД-2 спостерігається посилення синтезу апоВ48 у відповідь на інтрадуоденаль-

ну та внутрішньовенну глюкозу, а також у відповідь на інтрадуоденальну фруктозу [5, 6].

Ліпопротеїніліпаза

Ензим ліпопротеїніліпаза (ЛПЛ), який міститься в ендотелії судин, особливо у підшкірній жировій тканині і скелетних м'язах, відіграє головну роль у видаленні надлишку ХМ з кровотоку [15]. У пацієнтів з ЛПЛ на вищій межі норми є схильність до легкого або помірного ожиріння за рахунок підшкірної жирової тканини, мабуть саме такий фенотип пацієнтів є основою такого поняття як парадокс ожиріння, коли пацієнти з помірним ожирінням можуть виявлятися метаболічно здоровими [17]. У фізіологічних умовах ЛПЛ активується інсуліном, але при ІР її активність суттєво зменшується [18].

Таким чином, ІР і вісцеральне ожиріння при ЦД-2 викликає надмірне підвищення проатерогенних ХМ в крові після їжі двома шляхами: ІР ентероцитів викликає надмірний синтез ХМ, а ІР ендотелію призводить до недостатнього видалення ХМ з кровотоку через пригнічення ЛПЛ. ХМ, синтезовані в кишечнику, можна кількісно визначити в плазмі крові за наявності їх маркеру — аполіпопротеїну В48 (аров48) [15]. Аров48 в значній кількості виявляється в атеросклеротичних бляшках, з цього вчені зробили висновок, що надлишок ХМ може накопичуватися в ендотелії, сприяючи утворенню і збільшенню атеросклеротичних бляшок. Цей процес значно активується при ІР, при вісцеральному ожирінні, метаболічному синдромі і ЦД-2 [2]. Таким чином, ІР метаболічному синдромі і ЦД-2 при викликає дисфункцію ендотелію, при якій порушується активність ензиму ЛПЛ, який відповідає за руйнування проатерогенних ХМ і не дозволяє надлишку ліпідів накопичуватися в ендотелії і формувати атеросклеротичні бляшки [1–4, 15, 17]. ІР також суттєво збільшує синтез проатерогенних ліпопротеїдів тонким кишечником і печінкою, що призводить до постпрандіальної гіперліпідемії, яка суттєво перевищує показники гіперліпідемії натщесерце [15]. Цей ефект ІР суттєво посилюється при надмірному вживанні в їжу глюкози, фруктози і насичених жирів, при вісцеральному ожирінні, стресі, надмірному фізичному навантаженні, палінні і вживанні алкоголю. Постпрандіальна гіперліпідемія сама по собі суттєво підсилює ІР, замикаючи порочне коло. Ці патологічні процеси погіршують трофічні функції інсуліну: пригнічують функцію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), наслідком чого є зниження мікросудинного кровотоку, дефіцит антиагрегантної і протизапальної дії NO; порушення функції мітохондрій зі зниженням синтезу АТФ [17]. Окрім того, ІР і постпрандіальна гіперліпідемія викликають гіперактивацію шляху МАРК, що призводить до запалення, вазоконстрикції, проліферації гладком'язових клітин судин, гіпертрофії і фіброзу міокарду, порушення функції ендотелію, апоптозу міокардіальних та ендотеліальних клітин [2].

Гомеостаз холестерину

Гомеостаз холестерину регулюється всмоктуванням в кишечнику, виділенням з жовчю та калом і *de novo* синтезом в печінці. Протеїн Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) забезпечує всмоктування холестерину в кишечнику і сприяє транспорту холестерину в печінку. У пацієнтів з вісцеральним ожирінням і ЦД-2 кількість і активність NPC1L1 в кишечнику патологічно підвищена, що сприяє розвитку серцево-судинних захворювань. Цей патофізіологічний процес є молекулярною мішенню препарату езетимібу. Крім того, високі рівні глюкози в їжі безпосередньо збільшують активність NPC1L1 в тонкому кишечнику, а обмеження вуглеводів в раціоні призводить до дозозалежного зниження експресії NPC1L1 у порожній кишці. Цей ефект спостерігається як у здорових досліджуваних людей і тварин, так і при ЦД-2. При метаболічному синдромі цей ефект потенціюється [19].

ЛПДНЩ

Основними джерелами надлишкового синтезу ЛПДНЩ в печінці при ЦД-2 є ВЖК, отримані з вісцеральної жирової тканини і ХМ, які синтезував кишечник. ІР при вісцеральному ожирінні і ЦД-2 характеризується підвищенням ліполізу вісцеральної жирової тканини, який в фізіологічних умовах пригнічується інсуліном, що призводить до значного посилення доставки ВЖК до печінки. Надлишок ВЖК, що створюється при цьому, використовуються печінкою для синтезу ЛПДНЩ і кишечником для синтезу ХМ у кількості, яка пропорційна індексу НОМА-ІР і кількості вісцеральної жирової тканини. Надлишок ВЖК суттєво посилює секрецію апо В гепатоцитами, який є носієм проатерогенних ліпопротеїнів — ХМ і ЛПДНЩ, що в свою чергу викликають накопичення холестерину в стінках судин. Підвищення апо В є достовірним індикатором високого ризику розвитку атеросклерозу [20]. Продукція ЛПДНЩ також стимулюється при гіперглікемії. Одноразового перорального болюсного введення насичених жирів достатньо, щоб порушити пригнічуючий ефект інсуліну на вироблення ХМ. Постійне переїдання зі збільшенням споживання насичених жирів може спричинити кишкову ІР зі стійким збільшенням синтезу ХМ. Пацієнти з вираженою інсулінорезистентністю (НОМА-ІР > 7), демонструють ІР дванадцятипалої кишки, підвищені маркери запалення та окислювального стресу, чого не спостерігається в більш чутливих до інсуліну пацієнтів (НОМА-ІР < 3) [21].

ЛПВЩ

Низький рівень ХС ЛПВЩ є незалежним фактором розвитку не тільки ССЗ, а і ЦД-2. Нормалізація рівня ХС ЛПВЩ може виявитися важливим маркером зниження ризику ЦД-2 [22]. При метаболічному синдромі і ЦД-2 спостерігається не тільки зниження рівня ХС ЛПВЩ, а і порушення функції

ЛПВЩ зі зниженням здатності зворотнього транспорту ХС зі стінок судин. Кінцеві продукти глікації (AGEs), спричинені гіперглікемією, окислювальний стрес і запалення низької ступеня є провідними механізмами дисфункції ЛПВЩ при метаболічному синдромі і ЦД-2 [23]. Рівень ХС ЛПВЩ обернено корелює з масою тіла, рівнями глюкози та інсуліну натще і при проведенні глюкозотолерантного тесту, індексом НОМА-ІР і С-реактивним протеїном, обсягом вісцерального жиру, рівнями ТГ в плазмі крові. В фізіологічних умовах інсулін підвищує рівень ХС ЛПВЩ, але ІР нівелює цей ефект. Гіперглікемія призводить до зниження рівня холестерину ЛПВЩ і погіршення функціональності ЛПВЩ [24]. ЛПВЩ захищає β -клітини від токсичних ефектів глюкози та IL-1 β і посилює секрецію інсуліну. ЛПВЩ підвищує активність інсуліну у вигляді поглинання глюкози в скелетних м'язах [25].

Роль надлишку ВЖК в розвитку діабетичної дисліпідемії

Хронічне підвищення рівнів ВЖК у плазмі крові є характерним для метаболічних захворювань і є наслідком нездорового способу життя. Концентрація ВЖК у плазмі підвищується при метаболічному синдромі і його наслідках — вісцеральному ожирінні, ІР, неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП), ЦД-2 і пов'язаних з ним ССЗ. Численні фактори призводять до підвищення ВЖК у плазмі та подальшого порушення метаболічного здоров'я, такі як неправильне харчування, ожиріння, низька фізична активність, обструктивне апное сну, депривація сну та куріння. Кожен з цих факторів порушення здоров'я можна значною мірою змінити. Рівнем ВЖК у плазмі крові як фактором ризику можна керувати за допомогою корекції способу життя: здорове харчування, уникання переїдання, нормалізація ваги, оптимальний рівень щоденної фізичної активності, нормалізація режиму сну і відмова від куріння. На даний момент зміна способу життя є найкращим інструментом для довгострокової нормалізації концентрації рівнів ВЖК у плазмі крові [28].

Хронічно підвищені рівні ВЖК знижують синтез інсуліну, стимульовану глюкозою секрецію інсуліну і чутливість β -клітин до глюкози, що призводить до дуже високого ризику розвитку ЦД-2 [30]. ІР, ЦД-2, НАЖХП, гіпертензія і дисфункція міокарда патогенетично пов'язані між собою через порушення метаболізму ВЖК. Концентрація ВЖК у плазмі значно підвищена у пацієнтів з ІР і ЦД-2 [31, 32].

Шкідливий вплив хронічного надмірного харчування на концентрацію ВЖК у плазмі не можна виправити дуже низькокалорійною дієтою, оскільки голодування значно підвищує концентрацію ВЖК у плазмі і збільшує ектопічне відкладення ліпідів [33]. Але уникнення переїдання і щоденне помірне обмеження калорійності з поступовою втратою зайвої ваги призводить до зниження рівня ВЖК у плазмі. У пацієнтів з ожирінням і з ЦД-2 рівень ТГ натщесерце та після їжі значно зменшується через 2 тижні піс-

ля бариатричної операції, що вказує на ключову роль уникнення переїдання і втрати вісцерального жиру для нормалізації ліпідного спектру крові [22, 23].

Пацієнти з ЦД-2, які повідомили про оптимальні рівні щоденної фізичної активності, мали найнижчі концентрації ВЖК у плазмі серед групи учасників досліджень. Але надмірно важкі і тривалі, виснажуючі фізичні навантаження збільшували рівень ВЖК в плазмі крові [22]. Мета-аналіз результатів досліджень виявив значне зниження концентрації ВЖК у плазмі при регулярній фізичній активності у пацієнтів, які раніше вели малорухливий спосіб життя [33].

Недостатня кількість і якість сну призводить до ІР, що дуже підвищує ризик ЦД-2 і НАЖХП [34]. П'ять ночей обмеження сну (4 години в порівнянні з 8 годинами сну за ніч) призводять до збільшення рівню ВЖК у плазмі натще і розвитку ІР [35]. Продемонстровано значну кореляцію між підвищеним рівнем ВЖК у плазмі крові вночі і зниженням чутливості до інсуліну наступного дня. Порушена здатність пригнічувати рівні ВЖК у плазмі у відповідь на інсулін вказує на негативний вплив депривації сну. Кілька ночей послідовного обмеження сну призводять до підвищення рівня ВЖК у плазмі крові та порушення регуляції глікемії, і це спостереження узгоджується з відомим зв'язком між концентрацією ВЖК у плазмі та ІР [36].

Важливо зазначити, що хронічні курці також демонструють ІР та підвищений ризик ЦД-2. Будь-який спосіб доставки нікотину призводить до підвищення рівня ВЖК у плазмі. Хронічне споживання нікотину посилює пов'язане з ожирінням підвищення концентрації ВЖК в плазмі та збільшує накопичення ліпідів у скелетних м'язах і печінці [37]. Введення нікотину мишам також зменшувало здатність зменшувати рівні ВЖК у плазмі у відповідь на інсулін. У пацієнтів з ЦД-2 під час навіть одного епізоду куріння сигарет (1 сигарета на годину) концентрація ВЖК у плазмі крові підвищується, а ІР погіршується. Більше того, у дослідженнях чоловіків без діабету концентрація ВЖК у плазмі різко підвищується після викурювання лише однієї чи двох сигарет в день дослідження [38]. У дослідженні курців-чоловіків порівняно з некурцями рівень ВЖК у плазмі був значно вищим, а чутливість м'язів до інсуліну була нижчою. З цього можна зробити висновки, що утримання від куріння допоможе пацієнтам підтримувати більш низькі рівні ВЖК у плазмі крові і поліпшити метаболічний стан. Надмірна активація симпатичної нервової системи також посилює ліполіз і прискорює вивільнення ВЖК в кровообіг. При обмеженні сну і курінні в крові підвищуються гормони стресу — адреналін, норадреналін і кортизол, що викликає надмірний ліполіз жирової тканини [39].

Підвищення рівнів ВЖК призводить до ендотеліальної дисфункції, що проявляється як притуплений ефект вазодилатації, спричинений порушенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту. Підвищені внутрішньоклітинні концентрації ВЖК є ліпотоксичними і призводять до дисфункції і загибелі клітин, сприяють розвитку метаболічного синдрому,

завдають шкідливий вплив на серцево-судинну систему [40].

Підсумовуючи, дослідження ефектів підвищеного вмісту ВЖК у клітинах і ліпотоксичності вказують на переконливий зв'язок між підвищенням рівня ВЖК у плазмі та поганими наслідками для здоров'я у людей, які страждають на ожиріння, відсутність фізичної активності, депривацію сну, синдром апное у сні, а також у тих, хто вживає нікотинові продукти, такі як сигарети. Звичне підвищення концентрації ВЖК у плазмі крові може призводити до підвищеного ризику захворювань, пов'язаних із метаболічним синдромом, ІР та серцево-судинною дисфункцією. Концентрацію ВЖК у плазмі змінюють фактори способу життя, тому нам не потрібно чекати розробки нових ліків, щоб почати діяти на цей фактор ризику [41].

Глюкагоноподібний пептид — 1 (GLP-1)

У фізіологічних умовах ентероендокринні клітини кишечника виділяють глюкагоноподібний пептид - 1 (GLP-1) пропорційно кількості поживних речовин. GLP-1 потенціює стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, пригнічує апетит і сповільнює спорожнення шлунка, покращує чутливість жирової тканини до інсуліну у пацієнтів з ожирінням, таким чином перешкоджаючи розвитку постпрандіальної гіперглікемії [42]. Аналоги GLP-1 знижують вироблення ХМ і ТГ у здорових людей, але при ІР цей ефект нівелюється. З цього можна зробити висновок, що без дотримання дієти використання GLP-1 буде неефективним [43].

Вплив сучасних методів лікування на дисліпідемію при ІР і ЦД-2

Статини

Великі дослідження показали, що статини зменшують ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ЦД-2. Лікування високими дозами потужних статинів зменшує серцево-судинних подій більшою мірою, ніж терапія низькими дозами статинів. Останні дослідження показали, що комбінація статину та езетимібу призводить до більшого зниження ризику серцево-судинних подій, ніж лікування статинами окремо [44]. Лікування статинами значно знижує рівень СРП, що відображає зниження рівня запалення. Кілька знакових досліджень статинів чітко продемонстрували, що зниження СРП в плазмі крові призводить до значного зменшення ризику майбутніх серцево-судинних подій [45]. Зниження СРП прямо корелює зі зниженням холестерину ХС ЛПНЩ. Зниження ЛПНЩ-ХС до 70 мг/дл і СРП нижче 2 мг/л має значну користь для зниження серцево-судинного ризику [21–23]. Стійке підвищення СРП, незважаючи на достатнє зниження рівнів проатерогенних ліпопротеїдів спостерігається у 30–40% учасників досліджень статинів [30,31]. Лікування статинами також має сприятливий вплив на постпрандіальну секрецію ХМ. Шість тижнів лікування аторвастатином у чоловіків з ожирінням значно знижували рівні залишків ХМ — апоВ48 через збільшен-

ня печінкового кліренсу. Лікування аторвастатином у здорових чоловіків з нормоліпідемією зменшувало постпрандіальний апоВ48 за рахунок збільшення кліренсу та зменшення секреції після жирового навантаження [46].

Інгібітори PCSK9

Нещодавній мета-аналіз досліджень інгібіторів PCSK9 продемонстрував, що ці препарати не мають суттєвого впливу на СРП, незважаючи на значне зниження ХС-ЛПНЩ — 50–60%. Таким чином, інгібітори PCSK9 не зменшують запалення і не знижують серцево-судинний ризик в такій мірі, як це роблять статини [47].

Фібрати

Фібрати є альтернативним варіантом для лікування дисліпідемії, однак їхня сумнівна користь для серцево-судинної системи обмежує їх широке застосування [49].

Метформін

Метформін покращує чутливість ентероцитів і печінок до інсуліну, зменшує постпрандіальну продукцію ХМ, ТГ і ЛПДНЩ. Додавання метформіну значно покращує глікемічний контроль і вдвічі зменшує постпрандіальні рівні ХМ і апоВ48 [50]. Метформін також підвищує рівень GLP-1 у пацієнтів з ЦД-2 і таким чином додатково зменшує секрецію ХМ. Метформін перед прийомом їжі знижує постпрандіальні ТГ в більшій мірі, ніж після їжі у пацієнтів із ЦД-2 [51].

Агоністи GLP-1, ліраглутид і ексенатид

Сучасні дослідження довели, що лікування агоністами рецепторів GLP-1 знижує рівень ЛПДНЩ і ТГ натще і після їжі як у здорових досліджуваних, так і у пацієнтів із ЦД-2, за допомогою зниження їх синтезу в печінці, частково за рахунок пригнічення надлишкової продукції ХМ в кишечнику. Після 6 місяців лікування ліраглутидом при ЦД-2 продукція залишку ХМ апоВ48 значно зменшилася, а його кліренс підвищився [52]. GLP-1 покращує функцію ЛПВЩ, що збільшує зворотний транспорт холестерину з периферичних тканин. Окрім цього, GLP-1 інгібує синтез медіаторів запалення, пригнічує проліферацію клітин гладкої мускулатури і стимулює синтез NO, і таким чином пригнічує розвиток атеросклерозу. Тому такі препарати як ліраглутид або ексенатид мають потенціал щодо покращення серцево-судинного прогнозу [53].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2), дапагліфлозін, емпагліфлозін і канагліфлозін

Мета-аналіз 48 рандомізованих контрольованих досліджень виявив, що терапія інгібіторами SGLT2 значно підвищувала рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ і значно знижувала рівень ТГ [55]. Інгібітори SGLT2 збільшують активність ЛПЛ, і таким чином знижують постпрандіальну гіперліпідемію за рахунок збільшення кліренсу

ЛПДНЩ з кровообігу, але знижують ЛПНЩ з циркуляції [54]. Окрім того, виявлений позитивний вплив SGLT2 канагліфозину на проатерогенну дисліпідемію за допомогою впливу на всмоктування глюкози в кишечнику і зміни метаболізму кишкових гормонів. Тримісячне лікування канагліфозином при ЦД-2 підвищує рівень ЛПВЩ і постпрандіальний рівень GLP-1. Канагліфозин знижує постпрандіальну секрецію ХМ кишечником через зменшення доступності глюкози і через збільшення опосередкованого GLP-1 інгібування секреції ХМ [56].

Езетиміб

Зменшення синтезу холестерину в печінці при лікуванні статинами спричиняє компенсаторне збільшення всмоктування в кишечнику холестерину за рахунок збільшення кишкової експресії протеїну Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Тому поширеною додатковою терапією до статинів є езетиміб, який пригнічує NPC1L1. У пацієнтів з ЦД-2, порівняно із застосуванням лише статину, додавання езетимібу спричиняло значне зниження ХМ і ТГ як натще так і після їжі. Аналогічно, коли пацієнтам із ЦД-2 не вдалося досягти цільових показників ЛПНЩ при застосуванні лише симвастатину, додавання езетимібу покращило ліпідний профіль [57]. Езетиміб як окремо, так і в комбінації зі статинами може знижувати концентрацію ХС-ЛПНЩ і залишків ХМ у плазмі крові [58]. В дослідженнях метаболічного синдрому езетиміб зменшує дисліпідемію, накопичення вісцерального жиру, неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), IP та рівнів прозапальних цитокінів при раціоні з високим вмістом жиру і простих вуглеводів

[57]. Езетиміб широко використовується для лікування гіперхолестеринемії, є надійним і безпечним при НАЖХП навіть у пацієнтів без зайвої ваги. При застосуванні езетимібу підвищується чутливість до інсуліну, зменшується печінковий глюконеогенез, знижується синтез ВЖК, зменшується гіперінсулінемія, спричинена діабетогенною дієтою, покращуються результати глюкозотолерантного тесту, рівні глюкози в крові вночі і натще [58]. Езетиміб при застосуванні в комбінації зі статинами забезпечує зниження СРП, що свідчить про зменшення запалення. Езетиміб і в якості монотерапії, і в комбінації зі статинами справляє клінічно значущий, захисний ефект на розміри атеросклеротичних уражень, за допомогою зниження концентрації проатерогенних ліпопротеїнів в плазмі крові, інгібування накопичення макрофагів у вогнищах ураження і зменшення циркулюючих рівнів прозапальних цитокінів, таких як MCP-1, фактор некрозу (ФНП-α) [59].

Висновки:

Всі заходи, спрямовані на покращення чутливості до інсуліну і усунення надмірної гіперглікемії є ефективними у профілактиці і лікуванні діабетичної дисліпідемії, що підтверджується покращенням ліпідного профілю крові зниженням частоти госпіталізацій, ускладнень і смерті з приводу серцево-судинних захворювань при їх використанні. Раціональне застосування нових цукрознижуючих і кардіологічних препаратів, є обґрунтованим і ефективним для покращення ліпідного профілю крові, а таким чином перебігу і прогнозу серцево-судинних захворювань.

Література:

1. Stefanovski D., Punjabi N., Boston R., Watanabe R. Insulin Action, Glucose homeostasis and free fatty acid metabolism: insights from a novel model // *Front Endocrinol.* — 2021. — Vol. 12 (625701). — doi: 10.3389
2. Chueire V., Muscelli E. Effect of free fatty acids on insulin secretion, insulin sensitivity and incretin effect — a narrative review // *Arch. Endocrinol. Metab.* — 2021. — Vol. 65 (1)
3. Xin Y., Wang Y., Chi J., Zhu X., Zhao H., Zhao S., Wang Y. Elevated free fatty acid level is associated with insulin-resistant state in nondiabetic Chinese people // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* — 2019. — Vol. 12. — P. 139–147.
4. Newsholme E., Dimitriadis G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* — 2001. — Vol. 109 (2). — P. 122–134. doi: 10.1055/s-2001-18575.
5. Sears B., Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance // *Lipids in Health and Disease.* — 2015. — Vol. 14 (121).
6. Welsh P., Grassia G., Botha S., Sattar N., Maffia P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? // *Br J Pharmacol.* — 2017. — Vol. 174 (22). — P. 3898–3913.
7. Moore K. Targeting inflammation in CVD: advances and challenges // *Nat Rev Cardiol.* — 2019. — Vol. 16(2). — P. 74–75.
8. Ridker P. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week // *Journal of the American College of Cardiology.* — 2018. — Vol. 72 (25). — P. 3320–3331.
9. Sharif S., Van der Graaf Y., Cramer M., Kapelle L., De Borst G., Visseren F., Westerink J. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes // *Cardiovascular Diabetology.* — 2021. — Vol. 20 (220).
10. Aday A., Ridker P. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2019.
11. Ridker P. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection // *Circ Res.* — 2016. — Vol. 118(1). — P. 145–56.
12. Lorey M., Öörni K., Kovanen P. Modified Lipoproteins Induce Arterial Wall Inflammation During Atherogenesis // *Front Cardiovasc Med.* — 2022. — 9 (841545).
13. Doran A. Inflammation Resolution: Implications for Atherosclerosis // *Circ Res.* — 2022. — Vol. 130 (1). — P. 130–148.
14. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia // *J Atheroscler Thromb.* — 2018. — Vol. 25 (9). — P. 771–782.
15. Ye X., Kong W., Zafar M., Chen L. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Cardiovascular Diabetology.* — 2019. — Vol. 18 (48).

16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2022; 40 (1): 10–38.
17. Stahel P, Xiao C., Nahmias A., Lewis G. Role of the Gut in Diabetic Dyslipidemia // *Front. Endocrinol.* — 2020.
18. Arpón A., Santos J., Milagro F., Cataldo L., Bravo C., Riezu-Boj J., Martínez J. Insulin Sensitivity Is Associated with Lipoprotein Lipase (LPL) and Catenin Delta 2 (CTNND2) DNA Methylation in Peripheral White Blood Cells in Non-Diabetic Young Women // *Int J Mol Sci.* 2019. — Vol. 20 (12). — P. 2928.
19. Malhotra P., Boddy C., Soni V., Saksena S., Dudeja P., Gill R., Alrefai W. d-Glucose modulates intestinal Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) gene expression via transcriptional regulation // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2013. — Vol. 304 (2). — P. 203–210.
20. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus // *World J Diabetes.* — 2015. — Vol. 6 (3) — P. 456–480.
21. Park K., Steffes M., Lee D., Himes J., Jacobs D. Association of inflammation with worsening HOMA-insulin resistance *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52 (11). — P. 2337–2344.
22. Lee S., Kim H., Park Y., Kwon H., Yoon K., Han K., Kim M. HDL-Cholesterol, Its Variability, and the Risk of Diabetes: A Nationwide Population-Based Study // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2019. — Vol. 104 (11). — P. 5633–5641.
23. Femlak M., Gluba-Brzózka A., Ciałkowska-Rysz A., Rysz J. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk // *Lipids in Health and Disease.* — 2017. — Vol. 16 (207).
24. Xepapadaki E., Nikdima I., Sagiadinou E., Zvintzou E., Kypreos K. HDL and type 2 diabetes: the chicken or the egg? // *Diabetologia.* — 2021. — Vol. 64. — P. 1917–1926.
25. Cochran B., Ong K., Manandhar B., Rye K. High Density Lipoproteins and Diabetes // *Cells.* — 2021. — Vol. 10 (850). <https://doi.org/10.3390/cells10040850>.
26. Russo G., Piscitelli P., Giandalia A., Viazzi F., Pontremoli R., Fioretto P., De Cosmo S. Atherogenic dyslipidemia and diabetic nephropathy. // *J Nephrol.* — 2020. — Vol. 33(5). — P. 1001–1008.
27. Arnold N., Lechner K., Waldeyer C., Shapiro M., Koenig W. Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future // *Eur Cardiol.* — 2021. — Vol. 16 (20).
28. Suiter C., Singha S., Khalili R., Shariat-Madar Z. Free Fatty Acids: Circulating Contributors of Metabolic Syndrome // *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry.* — 2018. — Vol. 16 (1).
29. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* — 2003. — Vol. 111 (3). — P. 121–124.
30. Samuel V., Shulman G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases // *Cell Metab.* — 2018. — Vol. 27. — P. 22–41. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.002.
31. Hagman E., Besor O., Hershop K., Santoro N., Pierpont B., Mata M., Caprio S., Weiss R. Relation of the degree of obesity in childhood to adipose tissue insulin resistance // *Acta Diabetol.* -2019. — Vol. 56. — P. 219–226. doi: 10.1007/s00592-018-01285-3.
32. Rider O., Holloway C., Emmanuel Y., Bloch E., Clarke K., Neubauer S. Increasing Plasma Free Fatty Acids in Healthy Subjects Induces Aortic Distensibility Changes Seen in Obesity // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2012. — Vol. 5. — P. 367–375.
33. Høglild M., Gudiksen A., Pilegaard H., Stødkilde-Jørgensen H., Pedersen S., Møller N., Jørgensen J., Jessen N. Redundancy in regulation of lipid accumulation in skeletal muscle during prolonged fasting in obese men. *Physiol. Rep.* // 2019. — Vol. 7. — e14285. doi: 10.14814/phy2.14285.
34. Smart N., King N., McFarlane J., Graham P., Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // *Br. J. Sports Med.* — 2018. — Vol. 52. — P. 834–843. doi: 10.1136/bjsports-2016-096197.
35. Borel A. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11. — P. 2628. doi: 10.3390/nu11112628.
36. Zhu B., Shi C., Park C.G., Zhao X., Reutrakul S. Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: A comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Sleep Med. Rev.* — 2019. — Vol. 45. — P. 18–30.
37. Haj Mouhamed D., Ezzaher A., Neffati F., Douki W., Gaha L., Najjar M. Effect of cigarette smoking on insulin resistance risk // *Ann. Cardiol. Angeiol.* — 2016. — Vol. 65. — P. 21–25. doi: 10.1016/j.ancard.2014.12.001.
38. Rincón J., Krook A., Galuska D., Wallberg-Henriksson H., Zierath J. Altered skeletal muscle glucose transport and blood lipid levels in habitual cigarette smokers // *Clin. Physiol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 135–142. doi: 10.1046/j.1365-2281.1999.00161.x.
39. Rao M., Neylan T., Grunfeld C., Mulligan K., Schambelan M., Schwarz J.-M. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100. — P. 1664–1671. doi: 10.1210/jc.2014-3911.
40. Egan B.M., Greene E.L., Goodfriend T.L. Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001;3:107–116. doi: 10.1007/s11906-001-0021-y.
41. Henderson G. Plasma Free Fatty Acid Concentration as a Modifiable Risk Factor for Metabolic Disease // *Nutrients.* — 2021. — Vol. 13(8). — P. 2590.
42. MacDonald P., El-kholy W., Riedel M., Salapatek A., Light P., Wheeler M. The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51 (3). — P. 434–442. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S43>.
43. Taskinen M., Björnson E., Matikainen N., Söderlund S. Effects of liraglutide on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* — 2021. — Vol. 23 (5). — P. 1191–1201. doi: 10.1111/dom.14328.
44. Colhoun H., Betteridge D., Durrington P., Hitman G., Neil H., Livingstone S. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* -2004. — Vol. 364. — P. 685–696. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
45. Kandelouei T., Abbasifard M., Imani D., Aslani S., Razi B., Fasihi M., Shafiekhani S., Mohammadi K., Jamialahmadi T., Reiner Ž., Sahebkar A. Effect of Statins on Serum level of hs-CRP and CRP in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Mediators Inflamm.* — 2022: 8732360.
46. Shakour N., Ruscica M., Hadizadeh F., Cirtori C., Banach M., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Statins and C-reactive protein: in silico evidence on direct interaction // *Arch Med Sci.* — 2020. — Vol. 16 (6). — P. 1432–1439 DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.100304>.

47. Momtazi-Borojeni A., Sabouri-Rad S., Gotto A., Jr, Pirro M., Banach M., Awan Z., Barreto G., Sahebkar A. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. — 2019. — Vol. 5 (4). — P. 237–245. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz022>.
48. Everett B., MacFadyen J., Thuren T., Libby P., Glynn R., Ridker P. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial // *J Am Coll Cardiol*. — 2020. — Vol. 76 (14). — P. 1660–1670.
49. Pradhan A., Paynter N., Everett B., Glynn R., Amarencu P. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study // *Am Heart J*. — 2018. — Vol. 206. — P. 80–93. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.011.
50. Szymczak-Pajor I., Wenclewska S., Sliwinska A. Metabolic Action of Metformin // *Pharmaceuticals*. — 2022. — Vol. 15 (7). — P. 810 <https://doi.org/10.3390/ph15070810>.
51. Sato D., Morino K., Ogaku S., Tsuji A., Nishimura K., Sekine O., Ugi S., Maegawa H. Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized cross-over pilot study // *J Diabetes Investig*. — 2019. — Vol. 10 (5). — P. 1284–1290.
52. Patel V., Joharapurkar A., Shah G., Jain M. Effect of GLP-1 based therapies on diabetic dyslipidemia // *Curr Diabetes Rev*. — 2014. — Vol. 10 (4). — P. 238–250. doi: 10.2174/1573399810666140707092506.
53. Onoviran O., Li D., Smith S., Raji M. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on comorbidities in older patients with diabetes mellitus // *Ther Adv Chronic Dis*. — 2019. — Vol. 12 (10). — 2040622319862691.
54. Basu D., Huggins L., Scerbo D. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibition // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2018. — Vol. 38. — P. 2207–2216.
55. Sánchez-García A., Simental-Mendía M., Millán-Alanís J., Simental-Mendía L. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials // *Pharmacological Research*. — 2020. — Volume 160. — 105068.
56. Skelley J., Carter B., Roberts M. Clinical potential of canagliflozin in cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes // *Vasc Health Risk Manag*. — 2018. — Vol. 14. — P. 419–428.
57. Sugizaki T., Watanabe M., Horai Y., Kaneko-Iwasaki N., Arita E., Miyazaki T., Morimoto K., Honda A., Irie J., Itoh H. The Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) Inhibitor Ezetimibe Improves Metabolic Disease Via Decreased Liver X Receptor (LXR) Activity in Liver of Obese Male Mice // *Endocrinology*. — 2014. — Vol. 155 (8). P. 2810–2819.
58. Mangat R., Warnakula S., Wang Y., Russell J., Uwiera R., Vine D., Proctor S. Model of intestinal chylomicron over-production and Ezetimibe treatment: Impact on the retention of cholesterol in arterial vessels. *Atherosclerosis Supplements*. — 2010. — Vol. 11 (1). — P. 17–24.
59. Tie C., Gao K., Zhang N., Zhang S., Shen J., Xie X., Wang J. Ezetimibe Attenuates Atherosclerosis Associated with Lipid Reduction and Inflammation Inhibition. *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10 (11). — e0142430.

Діабетична дисліпідемія: фокус на патогенез і лікування

Проф. Л.В. Журавльова, доц. Н.В. Сокольнікова, ас. Т.А. Рогачова

Харківський національний медичний університет

Кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання є найпоширенішою причиною смерті в розвинутих країнах світу. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають у 2–4 рази більше шансів померти від серцево-судинних захворювань порівняно з пацієнтами без діабету. Цей огляд обговорює патофізіологію ліпідних порушень, які є основною причиною серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, а також сучасні можливості їх медикаментозної корекції. При ожирінні, метаболічному синдромі і цукровому діабеті 2 типу спостерігається інсулінорезистентність, яка призводить до надмірного ліполізу вісцеральної жирової тканини. Наслідком цього є надлишкове утворення вільних жирних кислот, які стають сировиною для надмірного синтезу насичених тригліцеридами проатерогенних ліпопротеїнів. Ці порушення ліпідного профілю є основним патогенетичним зв'язком між цукровим діабетом і пов'язаними з ним серцево-судинними захворюваннями. Хронічно підвищені рівні вільних жирних кислот знижують синтез інсуліну, стимульовану глюкозою секрецію інсуліну і чутливість β -клітин до глюкози, що призводить до дуже високого ризику розвитку цукрового діабету 2 типу. Числені фактори сприяють підвищенню рівнів вільних жирних кислот у плазмі і подальшому порушенню метаболічного здоров'я, такі як неправильне харчування, ожиріння, низька фізична активність, обструктивне апное сну, депривація сну та куріння. На даний момент зміна способу життя є найкращим методом довгострокової нормалізації рівнів вільних жирних кислот у плазмі крові. Результати сучасних досліджень довели, що здоровий спосіб життя і контроль глікемії, лікування статинами, езетимібом, цукрознижуючими препаратами покращують ліпідний профіль, зменшують інсулінорезистентність і запалення, що забезпечує зниження ризику серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, вільні жирні кислоти, запалення

Diabetic dyslipidemia: focus on pathogenesis and treatment

Prof. L.V. Zhuravlyova, PHD N.V. Sokolnikova, PHD T.A. Rogachova

Kharkiv National Medical University

Atherosclerotic cardiovascular diseases are the most common cause of death in the developed countries of the world. Patients with diabetes mellitus 2 type are 2-4 times more likely to die from these diseases compared to patients without diabetes. This review discusses the pathophysiology of lipid disorders, which are the main cause of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus 2 type, and the current approaches to the medical therapy of these disorders. Obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus 2 type are characterized by insulin resistance, which leads to excessive lipolysis of visceral adipose tissue. The consequence of this disorder is the excessive production of free fatty acids, which become the source for excessive synthesis of proatherogenic lipoproteins saturated with triglycerides. These lipid profile abnormalities are the main pathogenetic link between diabetes and increased risk of atherosclerosis. Chronically elevated levels of free fatty acids reduce insulin synthesis, glucose-stimulated insulin secretion, and β -cell sensitivity to glucose, resulting in a very high risk of developing diabetes mellitus 2 type. Numerous factors contribute to elevated plasma free fatty acid levels and subsequent impairment of metabolic health, such as unhealthy diet, obesity, low physical activity, obstructive sleep apnea, sleep deprivation, and smoking. Currently, lifestyle changes are the best tool for long-term normalization of the concentration of free fatty acids in the blood plasma. The results of modern research have proven that a healthy lifestyle and glycemic control, treatment with statins, ezetimibe, and hypoglycemic drugs improve the lipid profile, reduce insulin resistance and inflammation, which reduces the risk of cardiovascular diseases.

Key words: insulin resistance, type 2 diabetes, free fatty acids, inflammation

Контактна інформація: Журавльова Лариса Володимирівна —
зав. кафедрою внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ, доктор медичних наук, професор.
Харків, проспект Незалежності 4, телефон +38(050)400-21-95,
e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20.09.2022 р.