

© Зуб Л. О., Акентьєва М. С., 2009

УДК 616.61-002:379 – 008.64-085.272.4]: 577.125.33

Л. О. ЗУБ, М. С. АКЕНТЬЄВА
ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ
ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

L. ZUB, M. AKENTYEVA
THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS
WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: діабетична нефропатія, аторвастатин, перекисне окислення ліпідів.

Резюме. Проміжні та кінцеві продукти перекисного окислення ліпідів у крові та сечі є маркерами активності процесу у пацієнтів з діабетичною нефропатією (їх вміст в сечі значно вищий, ніж у плазмі). Автором наводяться результати дослідження цих показників у хворих в динаміці лікування аторвастатином.

Summary. Intermediate and ultimate product of lipid peroxidation in the blood and urine (their content in urine being essentially higher than in the plasma) can be markers of the activity process in patient with diabetic nephropathy. The results of the research of these parameters in dynamics of treatment in patients with diabetic nephropathy.

Вступ. На сьогодні більш як 4% від загальної кількості населення – це хворі на цукровий діабет (ЦД). Кількість даних хворих має чітку тенденцію до зростання [6]. Серйозність прогнозу при прогресуючому перебігу діабетичної нефропатії зумовлює інтерес до цієї проблеми з боку нефрологів усього світу [6]. Велику роль відіграють інформативні методи оцінки прогнозу, які активно розробляються та обговорюються в літературі. Ці методи відрізняються за значимістю та складністю виконання, що часто є предметом наукових дискусій [1,4].

При визначенні коефіцієнта інформативності методів оцінки перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) виявлено, що вони переважають рутинні параметри активності процесів в нирках, у багатьох випадках дозволяють контролювати ефективність терапії, є порівняно простими у виконанні, не поступаються ефективності та специфічності [1, 2].

Не зважаючи на повідомлення про позитивний вплив статинів на перебіг діабетичної нефропатії, неліпідні ефекти цієї групи препаратів, що проявляються, зокрема, впливом на процеси ПОЛ та білків [3, 4], патогенетичні механізми ренопротекторної дії даних препаратів у цьому напрямку потребують подальшого дослідження, уточнення їх впливу на динаміку вищевказаних показників у пацієнтів з ЦД I та II типу, а та-

кож визначення можливості прогнозування активності прогресування діабетичної нефропатії [5, 6].

Мета дослідження - визначити ефективність впливу аторвастатину на активність процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на діабетичну нефропатію.

Матеріал та методи.

Для дослідження відібрано 44 хворих на діабетичну нефропатію, які знаходились на лікуванні або обстеженні у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні протягом 2004-2009 років. З них 11 мали ЦД I типу, а 33 – ЦД II типу. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у всіх обстежених хворих становила 60 - 90 мл/хв. Вік хворих коливався у межах 28-52 роки. Всі пацієнти характеризувалися підвищеним рівнем артеріального тиску: систолічного 135±15 та діастолічного 95±10 мм рт. ст. Ліпідний статус характеризувався дисліпідемією змішаного типу [5, 6]. Хворих було розподілено на групи. До I групи ввійшли пацієнти (25 осіб, з них 7 хворих з ЦД I типу та 18 з ЦД II типу), в комплексну терапію яких було додано аторвастатин у дозі 40 мг/добу до досягнення цільового рівня ліпопротеїдів низької щільності ≤ 2,5 ммоль/л, після чого дозу аторвастатину знижували до 10 мг/добу та застосовували протягом 3 місяців. II групу склали хворі (19 осіб, з них 6 з ЦД I типу та 13 з ЦД II типу), яких лікували без застосування аторвастатину. У лікування пацієнтів обох груп обов'язково були включені інгібітори АПФ. Групою контролю вважали 20 здорових осіб відповідних вікових меж. Дослідження проводили в динаміці (до лікування та через 3 місяці після початку терапії із застосуванням аторвастатину).

Зуб Лілія Олексіївна
Тел. +38063 3079646
e-mail: zublili@yandex.ua

У плазмі крові та сечі визначали рівень проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), оскільки патогномічним для активного хронічного процесу є невідповідність між інтенсивністю реакцій ПОЛ у плазмі та сечі (значно більший вміст кінцевих та проміжних продуктів ПОЛ в сечі та відносно низький, що наближається до нормальних значень, їх рівень у плазмі крові) [1]. ДК визначали спектрофотометрично з розрахунку на 1 мл крові за методикою І.А. Волчегорського та ін. (1989). Вміст МДА визначався за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Гончаренко М.С., Латинова А.М., 1985) в модифікації І.Ф. Мещишена, Н.В. Васильєвої (1997). Перед дослідженням сечі проводили її центрифугування при 3000 об./хв. Протягом 15 хв., а потім насадову сечу пропускали через діалізатор.

Поряд з цим у відповідній динаміці лікування оцінювали показники протеїнурії та ШКФ (за формулою MDRD).

Матеріали дослідження були статистично оброблені з використанням програми BioStat. Показники, які виявлені у процесі дослідження, представлені як середні \pm стандартне відхилення. Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Виявлено певні закономірності екскреції ДК та МДА з сечею (їх зниження у процесі терапії), що відображає динаміку захворювання. Виявлено тісний взаємозв'язок між інтенсивністю реакцій ПОЛ та активністю патологічного процесу в нирках, що спричиняє прогресування діабетичної нефропатії (таблиця 1).

Таблиця 1

Динаміка показників ПОЛ крові та сечі у хворих на діабетичну нефропатію під впливом аторвастатину

Показники ПОЛ	Контроль (n=20)	Хворі на діабетичну нефропатію		
		До лікування (n=44)	В динаміці лікування	
			I група (n=25)	II група (n=19)
ДК крові (Од/мл крові)	1,12 \pm 0,01	1,88 \pm 0,03*	1,57 \pm 0,04* [^] p>0,05	1,80 \pm 0,04* p>0,05
ДК сечі (Од/ммоль)	0,21 \pm 0,01	4,43 \pm 0,02*	2,54 \pm 0,04* [^] p<0,05	4,39 \pm 0,03* p>0,05
МДА крові (мкмоль/л)	20,37 \pm 0,28	39,47 \pm 0,66*	24,55 \pm 0,78* [^] p<0,05	37,99 \pm 0,87* p>0,05
МДА сечі (Од/ммоль)	8,11 \pm 0,02	47,75 \pm 0,43*	20,06 \pm 0,12* [^] p<0,05	33,41 \pm 0,13* p<0,05

Примітка: * - вірогідні показники стосовно контрольної групи;

p - вірогідність між показниками хворих до лікування та в динаміці лікування;

[^] - вірогідність між показниками хворих I та II груп

Отже, вміст МДА та ДК вірогідно зростав в крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію у порівнянні з групою контролю. Слід відмітити, що вміст цих продуктів в сечі значно перевищує їх вміст в крові. У динаміці лікування з включенням аторвастатину виявлено вірогідне зниження вищевказаних показників в крові та сечі хворих I групи, у II групі зміни були менш вагомими, що видно при порівнянні I та II груп між собою. Необхідно вказати на те, що зміни показників ПОЛ у крові та сечі не є відповідними так, як у динаміці лікування зниження їх у сечі є більш значним, ніж у крові, хоча в обох випадках дані є вірогідними.

В результаті дослідження виявлено пряму лінійну кореляцію між зниженням рівнів добової протеїнурії та вмісту МДА крові у пацієнтів обох груп дослідження протягом 3 місяців ($r_1 = 0,81$; $r_2 = 0,74$), що показано на рис. 1. Рівні протеїнурії знижувалися відповідно, але їх значення у пацієнтів, які приймали аторвастатин, були значно нижчими. Подібні співвідношення виявлені і з боку вмісту МДА в сечі ($r_1 = 0,72$; $r_2 = 0,68$). Зміни проміжних продуктів ПОЛ в крові та сечі хворих I та II груп беззаперечно відповідали динаміці кінцевих продуктів ПОЛ, що продемонстровано вище.

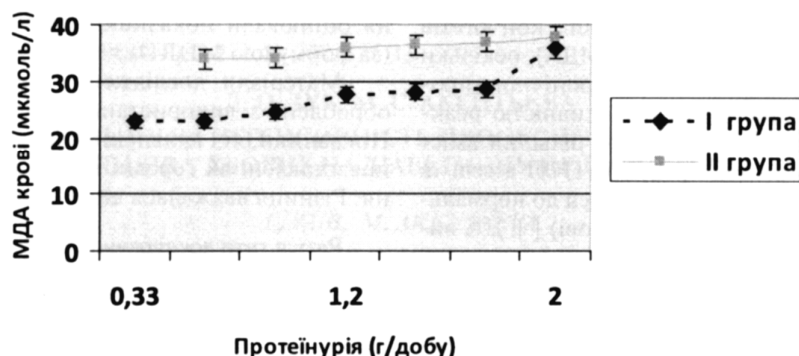


Рис. 1. Залежність значень добової протеїнурії від рівнів МДА крові у хворих на діабетичну нефропатію.

Вірогідних відхилень з боку ШКФ у I та II групах хворих не визначалося. Тільки у окремих пацієнтів (2 особи) II групи ШКФ протягом 3 місяців знизилась до 55 мл/хв.

Артеріальний тиск, як систолічний, так і діастолічний, знижувався протягом 3-місячної терапії в обох групах хворих на 15-20 мм рт. ст., що не мало істотної різниці в групах дослідження.

Результати та їх обговорення.

Виявлено певні закономірності екскреції ДК та МДА з сечею (їх зниження в процесі терапії), що відображує динаміку захворювання. Виявлено тісний взаємозв'язок між інтенсивністю реакцій ПОЛ та активністю патологічного процесу.

Отже, вміст МДА та ДК в крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію вірогідно зростає у хворих на діабетичну нефропатію порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Слід відмітити, що вміст цих продуктів в сечі значно перевищував їх вміст у крові, що свідчить про наявність активного процесу в нирках. У динаміці лікування виявлено вірогідне зниження цих продуктів в крові та сечі хворих обох груп дослідження. При порівнянні показників I та II групи виявлено вірогідно значиме зниження продуктів ПОЛ в крові та сечі у пацієнтів, яким у терапію було включено аторвастатин. Звертає на себе увагу, що у динаміці лікування показники ПОЛ в сечі знижувалися більш вагомо, ніж у крові, що вказує на їх невідповідність та доводить позитивний вплив лікування, особливо у хворих I групи, на антиокисні процеси у нирках. Це підтверджено наявністю позитивної кореляції між показниками добової протеїнурії та МДА, що може вказувати на зниження темпів прогресування діабетичної нефропатії під впливом статинів. Відсутність негативної динаміки з боку ШКФ у пацієнтів I групи підтверджує вищевказане припущення.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на діабетичну нефропатію спостерігається значне підвищення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у крові та сечі.

2. В результаті тримісячної терапії аторвастатином виявлено вагоме зниження вмісту ДК та МДА в крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію.
3. Виявлено позитивну кореляцію між зниженням показників МДА крові та рівнів добової протеїнурії у хворих, яким у терапію було включено аторвастатин, що може вказувати на зниження темпів прогресування діабетичної нефропатії під впливом статинів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Роль окислителного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Пробл. Эндокринологии. - 2000. - № 6. - С. 29-34.
2. Граніна О. В. Вплив порушення перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та біоелементного балансу на формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет / О. В. Граніна // Врачебная практика. - 2007. - № 2. - С. 46-50.
3. Davi Giovanni. Lipid peroxidation in diabetes mellitus / Giovanni Davi, Falco Angela, Patrono Carlo // Antioxidants & redox signaling. - 2005. - № 7 (1-2). - P. 256.
4. Masaya Sugiyama. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress / Sugiyama Masaya, Masuo Ohashi, Hiroyuki Takase, Koichi Sato, Ryuzo Ueda and Yasuaki Dohi // Heart and Vessels. - 2005. - № 4. - С. 20.
5. Juan F. Navarro Effects of Atorvastatin on Lipid Profile and Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors in Diabetic Patients on Hemodialysis / Navarro Juan F., Carmen Mora, Mercedes Muros, Gabriela Garcia-Idoate // Nephron Clinical Practice. - 2003. - № 4. - P. 128-135.
6. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice / M. R Taskinen // Diabetologia. - 2003. - Vol. 46 (6). - P. 733-749.

Надійшла до редакції 21.09.2009
Прийнята до друку 23.10.2009