

Застосування тіоктової кислоти для корекції дисліпопротеїдемії в дітей та підлітків, хворих на метаболічний синдром

О.В. БОЛЬШОВА, к. мед. н.; Т.М. МАЛИНОВСЬКА, к. мед. н.; В.А. МУЗЬ, к. мед. н.

/Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»/

Резюме

Использование тиоктовой кислоты для коррекции дислипидемии у детей и подростков, больных метаболическим синдромом

Е.В. Большова, Т.Н. Малиновская, В.А. Музь

Метаболический синдром – это совокупность патогенетически связанных между собой метаболических, гемодинамических и гормональных нарушений, которые ускоряют развитие и прогрессирование атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Использование альфа-липовой (тиоктовой) кислоты (препарат Эспа-липон) у молодых пациентов с метаболическим синдромом позволяет достоверно улучшить показатели липидного обмена, уменьшить проявления инсулинорезистентности и, соответственно, снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, альфа-липовая (тиоктовая) кислота

Summary

Thioctic Acid and its Application for the Correction of Dyslipidemia in Child and Adolescent Patients with Metabolic Syndrome

O.V. Bolshova, T.M. Malynovska, V.A. Muz'

Metabolic syndrome is a combination of pathogenetically interconnected metabolic, hemodynamic and hormonal disorders that increase the risk of developing atherosclerosis, cardiovascular diseases and 2nd type diabetes. The application of alpha-lipoic (thioctic) acid (Espa-Lipon medication) in young patients helped to improve significantly the rates of lipid exchange, decrease insulin resistance, and, respectively, minimize the risk of cardiovascular diseases.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, dyslipoproteidemia, alpha-lipoic (thioctic) acid

Метаболічний синдром (МС) – сполучення патогенетично пов'язаних між собою метаболічних, гемодинамічних і гормональних порушень, що прискорюють розвиток і прогресування атеросклерозу, серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу [2]. На сьогоднішній день основними ознаками МС є абдоминальне ожиріння, інтолерантність до глюкози (або цукровий діабет 2-го типу), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпопротеїдемія.

За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2007) поширеність МС у світі становить близько 20–25%. Дані по віковій групі від 12 до 19 років, отримані в ході Національного діагностичного дослідження, присвяченого здоров'ю і харчуванню (NHANES III) з використанням модифікованих критеріїв ATP III для підлітків, свідчать про те, що на МС страждають близько 10% підлітків. Основною ознакою, що дозволяє відносити пацієнта до групи ризику щодо формування МС, є ожиріння. Ожиріння вже в ранньому віці асоційовано з кардіоваскулярною патологією, порушенням соціальної та психологічної адаптації, зниженням якості життя [2, 5].

Ключовим моментом формування МС є інсулінорезистентність (ІР), що запускає порочне коло симптомів, які призводять до розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень [4, 11].

Важливим патогенетичним механізмом формування ІР є ожиріння [12]. Його перебіг характеризується дисліпопротеїдемією:

збільшенням у крові вмісту тригліцеридів і зниженням вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у поєднанні з підвищенням концентрації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [5, 7, 14].

Гіперінсулінемія, зниження вмісту ЛПВЩ та підвищення концентрації ЛПНЩ відомо під назвою «атерогенна метаболічна триада». Маркерами атерогенної метаболічної триади виступають обвід талії більше 90 см (у підлітків старше 16 років і дорослих) і вміст тригліцеридів більше 2,3 ммоль/л [7].

У підлітків з МС, особливо при значному абдоминальному ожирінні, вже в 14–15 років фіксують початкові прояви дисліпопротеїдемії. Виявлені в дитячому віці порушення є чинниками підвищеного ризику розвитку атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань в дорослому віці. В зв'язку з цим величезного значення набувають профілактика, рання діагностика та своєчасна ефективна медикаментозна корекція дисліпопротеїдемії вже в молодому віці [6, 10].

Лікування дисліпопротеїдемії завжди починають з дієти, але часто дієтичних заходів недостатньо, тому виникає потреба звертатися до медикаментозної терапії. Через обмежене використання багатьох ліпідознижуючих препаратів у дітей та підлітків виникають певні проблеми при проведенні фармакологічної корекції ліпідного обміну, що спонукає до пошуку нових шляхів корекції порушеного обміну ліпідів [4, 6]. Оскільки основою цих порушень

у дітей є не органічні, а метаболічні зміни, для їх нормалізації достатньо адекватного впливу на обмін речовин на клітинному рівні.

Альфа-ліпоєва (тіоктова) кислота (АЛК) є препаратом метаболічної природи, який справляє максимальний терапевтичний ефект при мінімальному порушенні гомеостазу в організмі [1] та безпосередньо впливає на енергетичний обмін у клітині та нормалізує окисно-відновлювальні процеси.

Численні дослідження, присвячені впливу АЛК на організм людини, свідчать про її протективну антиоксидантну дію. Ця кислота є своєрідною «пасткою» вільних радикалів, вона активує Na-K-АТФазу, нормалізуючи окисно-відновні процеси в клітині [1, 8].

АЛК – антиоксидант з прямими та непрямими властивостями, речовина, що знижує інсулінорезистентність, сприяє нормалізації ліпідного, енергетичного, вуглеводного обміну. Як лікарський препарат АЛК має гіпоглікемічну, гіполіпідемічну, енергетичну та нейротропну дію. При її вживанні в достатніх дозах підвищується чутливість інсулінових рецепторів і внутрішньоклітинний транспорт глюкози; як наслідок – знижується інсулінорезистентність. Під впливом АЛК внаслідок пригнічення процесів вивільнення жирних кислот з жирової тканини зменшується утворення холестерину та його атерогенних фракцій. Під дією АЛК значно зростає рівень аденозинтрифосфату в клітинах, а отже і рівень енергії [8].

Таким чином, АЛК як коензим мітохондріального комплексу ферментів нормалізує обмін речовин, у тому числі ліпідів в клітинній мембрані, запобігає енергетичним втратам у клітинах і захищає тканини від дії вільних радикалів.

Метою дослідження було вивчення можливостей корекції дисліпопротеїдемії в дітей та підлітків із МС за допомогою таблетованої форми АЛК (препарат «Еспа-ліпон», таблетки по 600 мг, esparma GmbH, Німеччина).

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебували 36 дітей та підлітків із МС, які пройшли обстеження та лікування у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Середній вік пацієнтів становив $14,8 \pm 0,5$ року.

У всіх хворих проводили вивчення анамнезу життя, оцінку антропометричних параметрів: маса тіла (МТ), індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ) та стегон (ОС), їх співвідношення (ОТ/ОС). Ожиріння діагностували, якщо ІМТ становив 28 та більше [9]. Ступінь ожиріння визначали за класифікацією І.І. Дедова (2000) [3]. Критерієм абдомінального ожиріння вважали $ОТ > 80$ см у дівчаток та $ОТ > 94$ см у хлопчиків. При значеннях $ОТ/ОБ > 0,8$ у дівчаток та $> 0,9$ у хлопчиків констатували абдомінально-вісцеральну форму ожиріння.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали на правій руці, рівень АТ оцінювали за віковими критеріями. Стан вуглеводного обміну оцінювали за результатами стандартного глюкозотолерантного тесту при пероральному навантаженні глюкозою з розрахунку $1,75$ г/кг маси тіла за методикою Всесвітньої організації охорони здоров'я. Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидантним методом. Нормальними значеннями вважали $3,3$ – $5,5$ ммоль/л. Рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним оксидазним методом за допомогою стандартних наборів фірми «Boehringer-Mannheim»

(Mannheim, Germany). ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда: $ХС\ ЛПНЩ: ммоль/л = 3ХС - (ТГ: 2,2 + ХС\ ЛПВЩ)$. Оцінку атерогенності сироватки крові проводили за критеріями, рекомендованими Європейською асоціацією з вивчення атеросклерозу [13]. Рівні ліпідів, ліпопротеїдів вважалися нормальними за показників: $ЗХС < 5,0$ ммоль/л, $ХС\ ЛПВЩ > 1,55$ ммоль/л, $ХС\ ЛПНЩ < 3,34$ ммоль/л, $ХС\ ЛПДНЩ < 1,03$ ммоль/л, $ТГ < 1,7$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою $ХС\ ЛПНЩ/ХС\ ЛПВЩ$ (в нормі становить $< 2,5$).

Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали ферментативним методом за допомогою наборів «Siemens». Вміст ІРІ натще в контрольній групі знаходився в діапазоні $7,1$ – $11,4$ uIU/ml. Збільшення рівня ІРІ натще свідчить про гіперінсулінемію, яка провокує розвиток інсулінорезистентності [5].

Усім пацієнтам призначали гіпокалорійне харчування та традиційну терапію, що включала вітаміни групи В, діуретики, препарати магнію та препарати, що нормалізують судинний тонус. Розрахунок калорійності добового раціону проводили з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнтів, в середньому цей показник становив 1400 – 1800 ккал на добу зі вмістом жиру 25 – 30% від добової норми калорій, обмеженням надходження жирів тваринного походження (до 10% від загальної кількості жиру), вуглеводів, що швидко засвоюються, і холестерину (до 250 – 300 мг на добу), збільшенням в раціоні продуктів з високим вмістом клітковини. Шістнадцяти пацієнтам була призначена лише гіпокалорійна дієта та традиційна терапія (1-ша група), іншим 20 (2-га група) – до комплексу терапії додавали таблетки Еспа-ліпон у дозі 600 мг за 30 – 40 хвилин до їжі 1 раз на добу протягом 2 місяців.

Контрольну групу склали 15 здорових дітей відповідного віку.

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента. Розходження вважали достовірними при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

До початку лікування 36 (100%) дітей скаржилися на надмірну МТ, 25 ($69,4\%$) дітей – на головний біль, підвищення АТ, біль у ділянці серця, задишку при фізичному навантаженні, але не пов'язували ці симптоми з надмірною МТ. При з'ясуванні анамнезу особливу увагу звертали на спадковість. У 7 ($19,4\%$) обстежених надмірна МТ спостерігалася в обох батьків, у 17 ($42,2\%$) – тільки в одного (у матері частіше, ніж у батька). Родичі, які страждали на ожиріння, були у $76,9\%$ обстежених.

Ожиріння І ступеня встановлено у 3 ($8,3\%$) дітей, II – у 11 ($30,6\%$), III – у 17 ($47,2\%$), IV – у 5 ($13,9\%$) дітей. Значення ІМТ у середньому становило $33,81 \pm 2,97$ кг/м² при коливанні значень від $26,2$ до $38,4$ кг/м². АГ відмічена у 17 ($47,2\%$) дітей.

За результатами глюкозотолерантного тесту у 13 ($36,1\%$) дітей виявлена «пласка» глікемічна крива зі значеннями відношення максимального підвищення рівня глюкози крові до глікемії натще (Γ_{\max}/Γ_0) менше $1,3$. Дослідження ІРІ натще виявило коливання рівня від $9,4$ до $69,8$ uIU/ml, середнє значення становило $29,56 \pm 4,95$ uIU/ml.

Поєднання п'яти складових МС відмічено у 3 ($8,3\%$) обстежених; 4 складових у різних варіантах – у 9 (25%), 3 складових – у 24 ($66,7\%$) хворих.

За результатами обстеження через 3 місяці у групі хворих, які одержували комбіновану терапію, було відзначено зниження МТ в середньому на 7,7% (6,4±1,3 кг), ІМТ – на 16,1%, ОТ – на 9,3%, відношення ОТ/ОС – на 10,6% (табл. 1).

Спостерігалось значне поліпшення показників ліпідного та вуглеводного обміну (табл. 2). Рівень ЗХС у середньому знизився на 16,5% і становив 4,65±0,23 ммоль/л (P<0,05), ХС ЛПНЩ – на 29,1% (P<0,05), ХС ЛПДНЩ – на 46,1%, коефіцієнт атерогенності – на 30,6%. Вміст ТГ нормалізувався і становив 1,82±0,27 ммоль/л (P<0,05).

Рівні глікемії натще і через 2 години після вуглеводного навантаження знизилися і становили 4,23±0,41 ммоль/л і

6,57±1,28 ммоль/л відповідно. Практично нормалізувався показник $\Gamma_{\text{макс}}/\Gamma_0$ – 1,21±0,07 (P<0,05). Рівень ІРІ вірогідно знизився до 9,34±2,16 uIU/ml (P<0,05). Це свідчить про зниження інсулінорезистентності у хворих завдяки нормалізації чутливості периферичних рецепторів до дії інсуліну [5].

У дітей з АГ спостерігалось зниження САТ до 116,11±7,2 мм рт. ст. і нормалізація підвищеного ДАТ – у середньому до 79,2±5,1 мм рт. ст. (P<0,1) без призначення гіпотензивних препаратів. Цей ефект, зумовлений впливом Еспа-ліпону на інсулінорезистентність, – один із механізмів АГ при ожирінні, що співпадає з дослідженнями інших авторів [1, 5].

У групі дітей, які отримували лише традиційну терапію, відзначене зниження показників: МТ – в середньому на 6,2%, ІМТ – на 8,6%, ОТ – на 8,4%, але це зниження було не таким суттєвим, як у хворих при застосуванні Еспа-ліпону. Рівень глікемії натще і через 2 години після вуглеводного навантаження на фоні традиційної терапії становив 5,15±0,23 і 5,24±1,01 ммоль/л відповідно, але при цьому зберігалися низькі значення $\Gamma_{\text{макс}}/\Gamma_0$ (0,75±0,08).

Показник ОТ/ОС у дітей 2-ї групи був вірогідно нижчим (0,82±0,02) порівняно з ОТ/ОС у дітей, які не отримували Еспа-ліпону (0,91±0,01, p<0,5). При застосуванні Еспа-ліпону встановлено зниження рівнів: ХС ЛПНЩ – до 3,24±0,35 ммоль/л; ХС ЛПДНЩ – до 1,19±0,18 ммоль/л (p<0,05); коефіцієнту атерогенності – до 2,51±0,38; ТГ – до 1,82±0,27 ммоль/л (p<0,05). Рівень ІРІ через 3 місяці лікування вірогідно знизився і становив 9,34±2,56 uIU/ml (p<0,05).

Таким чином, Еспа-ліпон впливає на всі фактори, що визначають сумарний ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу і серцево-судинних захворювань у хворих з МС. Як свідчать літературні дані, клінічні спостереження і дані власних досліджень авторів, застосування лише традиційної терапії у хворих з МС і дисліпідемією не завжди зумовлює зниження системної гіперінсулінемії, нормалізацію або поліпшення показників вуглеводного і ліпідного обміну.

У зв'язку з цим, застосування Еспа-ліпону є доцільним у дітей та підлітків з МС і високим ризиком серцево-судинних захворювань, оскільки лікування таких хворих має бути спрямоване не тільки на нормалізацію МТ, а й на усунення таких явищ, як інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та гіперліпопротеїдемія.

Висновки

1. У дітей та підлітків з метаболічним синдромом відмічаються значні порушення аукологічних показників та показників вуглеводного та ліпідного обміну.

2. Застосування альфа-ліпоевої (тіоктової) кислоти (препарат Еспа-ліпон) у молодих пацієнтів з метаболічним синдромом дозволяє вірогідно поліпшити показники ліпідного обміну, зменшити прояви інсулінорезистентності та, відповідно, знизити ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

Таблиця 1. Динаміка антропометричних параметрів на фоні лікування в дітей з метаболічним синдромом до лікування та на фоні лікування препаратом Еспа-ліпон

Параметри	1-ша група (n=16)		2-га група (n=20)	
	Початок	Через 3 місяці	Початок	Через 3 місяці
Вік, роки	14,3±0,3		14,8±0,5	
Маса тіла, кг	92,9±6,1	88,8±5,7	99,5±7,3	78,6±5,6*
Індекс маси тіла, кг/м ²	33,2±3,4	30,4±3,1	36,8±3,6	29,2±3,2+
Обвід талії, см	108,9±9,2	102,4±8,3	112,3±8,2	99,1±7,1+
ОТ/ОС	0,98±0,07	0,91±0,01	1,21±0,09	0,82±0,02*
САТ, мм рт. ст.	128,7±9,2	122,1±7,3	129,3±8,4	116,1±7,2+
ДАТ, мм рт. ст.	83,5±5,2	81,7±6,6	88,5±6,5	79,2±5,1+

Примітки: * – P<0,05 по відношенню до початку лікування, + – P<0,1 по відношенню до початку лікування; ОТ – обвід талії, ОС – обвід стегон, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 2. Динаміка імунореактивного інсуліну та біохімічних показників (M±m) на фоні лікування

Параметри	Контроль (n=15)	1-ша група (n=16)		2-га група (n=20)	
		Початок	Через 3 місяці	Початок	Через 3 місяці
ІРІ, uIU/ml	8,46±2,19	14,61±2,28+	11,98±2,35+	18,11±2,34+	9,34±2,16*
Глікемія 0, ммоль/л	3,56±0,27	5,26±0,21	5,15±0,23	5,37±0,24	4,23±0,41
Глікемія 120, ммоль/л	6,41±1,65	6,01±1,25	5,24±1,01	5,97±1,05	6,57±1,28
$\Gamma_{\text{макс}}/\Gamma_0$	1,35±0,18	0,75±0,08+	1,06±0,09*	0,97±0,06+	1,21±0,07*
ЗХС, ммоль/л	3,46±0,19	5,49±0,21+	5,12±0,26+	5,52±0,41+	4,65±0,23+
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,51±0,11	0,99±0,15+	1,12±0,12+	0,96±0,19+	1,22±0,17
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,88±0,12	3,93±0,28	3,12±0,25	4,57±0,24+	3,24±0,35*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76±0,18	1,85±0,17+	1,33±0,21	2,92±0,15+	1,19±0,18*
Коефіцієнт атерогенності	2,21±0,17	3,15±0,87	2,63±0,69	3,62±0,85	2,51±0,38
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,01	2,67±0,41+	2,23±0,25+	2,95±0,36+	1,82±0,27*+

Примітки: * – P<0,05 по відношенню до початку лікування, + – P<0,05 по відношенню до контролю; ІРІ – імунореактивний інсулін, ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Література

1. Барабай В.А. Альфа-липоєвая-дегідроліпоєвая кислота – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Укр. биохим. журн. – 2005. – Т. 77, №3.
2. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Дронова Е.Г., Лазебникова С.В. Метаболический синдром – актуальная проблема современности. Роль рационального питания в его коррекции. Метод. рекоменд. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2002. – 19 с.
3. Дедов И.И. Детская эндокринология. – М.: Медицина, 2006. – С. 599–619.
4. Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. – 1998. – №2. – С. 19–23.
5. Мітченко О.І. Ожиріння як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // Нова медицина. – 2006. – №3. – С. 24–29.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. – 2001. – №3. – С. 48.
7. Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А., Мурашко Е.В. О первичной профилактике атеросклероза у детей группы высокого риска // Леч. врач. – 2000. – №5–6. – С. 18–21.
8. Bonfont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evolution and perspectives // O. Soc. Biol. – 2001. – Vol. 195, №4. – P. 391–398.
9. Dietz W.H., Robinson T.N. Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescents // J. Pediatr. – 1998. – Vol. 132. – P. 191–193.
10. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome insulin resistance and increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes: etiological factors in the development of CV complications // Diabetes. Metab. – 2003. – Vol. 29. – P. 19–27.
11. Freedman D.S., Dietz W.H., Stinivasan S.R., Barenson G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study // Pediatrics. – 1999. – Vol. 327. – P. 1175–1182.
12. Maffies C., Moghetti P., Grezzani A., Clementi M. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, №1. – P. 71–76.
13. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood cholesterol levels in children and adolescents, 1991.
14. Rizzo M., Berneis K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2007. – Vol. 23, №1. – C. 14–20.