

EFFECTS OF ATORVASTATIN ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH DIFFERENT DURATION OF THE DISEASE

G.A. Batrak^{1*}, S.E. Miasoedova¹, O.I. Kelesh²

¹ Ivanovo State Medical Academy. Engelsa prospect 8, Ivanovo, 153012, Russia

² Municipal Clinical Hospital №4. Shoshina ul 8, Ivanovo, 153005, Russia

Aim. To evaluate dynamics of endothelial vasoregulatory function in type 2 diabetic patients after 6 months of combined treatment with atorvastatin 20 mg/day depending on the disease duration and target lipid levels achievement.

Material and methods. The total of 161 type 2 diabetic patients with dyslipidemia were enrolled into non-randomized open-label study, of which 149 patients were assigned to a group of follow-up (group 1) and 12 – to a group of comparison (group 2). All the patients received combined antihypertensive and glucose-lowering therapy. Patients of group 1 were additionally receiving atorvastatin 20 mg/day. Parameters of glucose and lipid metabolism and reactive hyperemia test were assessed in all patients initially and 6 months later.

Results. Patients with newly diagnosed diabetes were more likely to restore endothelial vasoregulatory function as compared to the patients with 1-5 and 6-10 years of diabetes duration (56% vs 42% and 35%, respectively). Patients who reached target lipid levels as compared with those who didn't, more often revealed normalization of endothelial function (38% vs 33%, respectively). Atorvastatin benefited was more effective in newly diagnosed diabetic patients who had achieved target lipid levels.

Conclusion. Addition of atorvastatin to glucose-lowering and antihypertensive treatment can restore endothelial vasoregulatory function in 6 months in more than half of new-onset type 2 diabetic patients. Maximal effect of combined therapy with atorvastatin is obtained at early stages of diabetes mellitus and at target lipid levels achievement.

Key words: diabetes mellitus, endothelial vasoregulatory function, disease duration, atorvastatin.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):354–361

Эффекты аторвастатина в коррекции нарушения вазорегуляторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания

Г.А. Батрак^{1*}, С.Е. Мясоедова¹, О.И. Келеш²

¹Ивановская государственная медицинская академия. 153012, Иваново, просп. Ф. Энгельса, 8

²Городская клиническая больница №4. 153005, Иваново, ул. Шошина, 8

Цель. Изучить динамику вазорегуляторной функции эндотелия через 6 мес комбинированной терапии с применением аторвастатина в дозе 20 мг/сут у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от длительности заболевания и достижения целевых уровней липидов.

Материал и методы. В нерандомизированное открытое исследование включен 161 пациент с СД 2 типа и дислипидемией, из которых 149 пациентов составили группу наблюдения (группа 1), а 12 пациентов – группу сравнения (группа 2). Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную и гипогликемическую терапию. Пациенты группы 1 дополнительно получали аторвастатин 20 мг/сут. Всем пациентам исходно и через 6 мес проводилась оценка показателей углеводного и липидного обмена, проба с реактивной гиперемией.

Результаты. У пациентов с впервые выявленным СД чаще отмечалась нормализация вазорегуляторной функции эндотелия, по сравнению с пациентами с длительностью СД 1-5 и 6-10 лет (56% против 42% и 35%, соответственно). Пациенты с достижением целевого уровня липидов чаще имели восстановление вазорегуляторной функции эндотелия, чем пациенты без такового (38% против 33%, соответственно). Максимальный эффект отмечен у больных с впервые выявленным СД и целевыми показателями липидов.

Заключение. Назначение аторвастатина в дополнение к гипогликемическим и антигипертензивным препаратам способно восстановить вазорегуляторную функцию эндотелия через 6 мес более чем у половины больных с впервые выявленным СД 2 типа. Максимальный эффект комплексной терапии с применением аторвастатина отмечается на ранних стадиях развития СД при достижении целевых уровней липидов.

Ключевые слова: сахарный диабет, вазорегуляторная функция эндотелия, длительность заболевания, аторвастатин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):354–361

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): gbatrak@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus (DM) is an important social problem due to its high prevalence and progressive increase in number of patients with multivascular complications [1]. DM causes deterioration of cardiovascular diseases (CVD) course. Thus, mortality rate in type 2 DM patients with angina pectoris or after myocardial infarction is two-four times higher than in general population. Moreover, more aggressive course of ischemic heart disease (IHD) in DM patients requires special attention to the problem of its primary prevention [2].

Социальная значимость сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена высокой распространенностью заболевания, а также прогрессирующим ростом числа пациентов с множественными сосудистыми осложнениями [1]. При СД наблюдается усугубление течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, смертность больных СД 2 типа при стенокардии и инфаркте миокарда в 2-4 раза превышает соответствующий показатель у лиц в общей популяции, а более агрессивное течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД заставляет с особым вниманием относиться к возможностям ее первичной профилактики [2].

Author's information:

Galina A. Batrak – MD, PhD, Assistant of Chair of Therapy and Endocrinology, Ivanovo SMA

Svetlana E. Miasoedova – MD, PhD, Prof., Head of the same Chair

Olga I. Kelesh – MD, Department of Functional Diagnostics, MCH № 4

Сведения об авторах:

Батрак Галина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры терапии и эндокринологии ФДППО ИвГМА

Мясоедова Светлана Евгеньевна – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Келеш Ольга Ильинична – врач функциональной диагностики ГКБ №4

Vascular atherosclerotic lesions in type 2 DM are characterized by high prevalence, early onset and rapid progression. Chronic hyperglycemia, atherogenic dyslipidemia and hyperinsulinemia significantly accelerate atherosclerosis in DM patients [3]. Endothelial dysfunction is an early marker of atherosclerosis and cardiovascular risk. Loss of regulatory capacity of endothelium results in development of macrovascular complications of DM. Disturbances in endothelial vasoregulatory function are the earliest stage of atherosclerotic lesion of vessel wall; they appear at initial stage of DM and steadily increase in proportion to vascular complications progression. Endothelium implication in progression of vascular complications in DM necessitates the revision of possible methods of early and effective treatment. Lipid-lowering drugs, in particular inhibitors of cholesterol synthesis (statins), are ones of the most effective medications in atherosclerosis treatment. Russian randomized trial FARVATER has demonstrated beneficial effect of atorvastatin therapy on functional status of vessel wall [4]. Endothelium-mediated vasodilation (EMVD) was shown to increase by 40-51% after 3 months of the treatment regardless of the drug dose [4]. Another Russian trial, which evaluated clinical efficacy of lipid-lowering therapy with simvastatin in DM patients treated with combined antihypertensive therapy, has revealed beneficial effect of simvastatin on nitric oxide metabolism [5]. Additional administration of simvastatin 10-20 mg/day led to increase in stable nitric oxide metabolites content by 58.4% [5]. Atorvastatin was also shown to improve EMVD in type 2 DM patients with dyslipidemia [6]. However, data about statins effect on EMVD remain rather contradictory, for example, the DALI study revealed no positive influence of atorvastatin 10 and 80 mg/day on endothelial function in type 2 DM patients with dyslipidemia [7]; even achievement of target lipid levels at atorvastatin 80 mg/day intake during 4 weeks didn't improve EMVD [8]. Thus, results of studies, evaluating atorvastatin's influence on EMVD in type 2 DM patients with dyslipidemia, are not decisive. Such problems as impact of DM duration on atorvastatin treatment efficacy, value of target lipid levels in EMVD normalization and possibility of endothelial vasoregulatory function recovery at early stages of the disease, were not determined.

Aim of the study was to evaluate dynamics of endothelial vasoregulatory function in type 2 DM patients treated with combined therapy with atorvastatin depending on the disease duration and target lipid levels achievement.

Атеросклеротические поражения сосудов на фоне СД 2 типа характеризуются высокой распространенностью, ранним развитием и быстрым прогрессированием. Значительно ускоряют формирование атеросклеротических изменений у больных СД хроническая гипергликемия, атерогенная дислипидемия и гиперинсулинемия [3]. Ранним маркером развития атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистого риска является эндотелиальная дисфункция (ЭД). В основе формирования макрососудистых осложнений при СД лежит потеря регуляторной способности эндотелия. Нарушения вазорегуляторной функции эндотелия являются наиболее ранней фазой атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, возникают уже на начальной стадии развития СД и неуклонно нарастают по мере прогрессирования сосудистых осложнений. Участие эндотелия в развитии сосудистых осложнений при СД побуждает постоянно пересматривать возможность раннего и эффективного терапевтического воздействия. Одними из наиболее эффективных средств лечения атеросклероза и его осложнений являются гиполипидемические препараты, в частности, ингибиторы синтеза холестерина (статины). В российском рандомизированном исследовании ФАРВАТЕР показано положительное влияние терапии atorvastатином на функциональное состояние сосудистой стенки [4]. Через 3 мес лечения зарегистрировано увеличение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на 40-51% вне зависимости от дозы препарата [4]. В другом российском исследовании клинической эффективности гиполипидемической терапии simvastатином у больных СД, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, выявлено положительное влияние simvastатина на метаболизм оксида азота [5]. При дополнительном назначении simvastатина 10-20 мг/сут среднее значение содержания стабильных метаболитов оксида азота возросло на 58,4% [5]. Также подтверждено положительное влияние atorvastатина на ЭЗВД у больных СД 2 типа с дислипидемией [6]. Данные литературы, отражающие влияние терапии статинами на ЭЗВД, остаются достаточно противоречивыми, например, исследование DALI не выявило положительного влияния 10 мг и 80 мг atorvastатина на функцию эндотелия у больных СД 2 типа с дислипидемией [7] и даже достижение целевых уровней липидов на фоне приема atorvastатина 80 мг в течение 4 нед не улучшает ЭЗВД [8]. Таким образом, проведенные научные исследования влияния atorvastатина на ЭЗВД у больных СД 2 типа с дислипидемией не являются однозначными, в них не определено влияние длительности СД на эффективность проводимой терапии atorvastатином, значения целевых показателей липидов в нормализации ЭЗВД и возможность восстановления вазорегуляторной функции эндотелия на ранних этапах развития заболевания.

Цель работы – изучить динамику вазорегуляторной функции эндотелия на фоне комплексной терапии с применением atorvastатина у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания и достижения целевых уровней липидов.

Material and methods

The total of 161 type 2 DM patients with dyslipidemia were enrolled into a non-randomized open-label study, of which 149 patients were assigned to a group of follow-up (group 1) and 12 – to a group of comparison (group 2).

Inclusion criteria were as follows: compensated or subcompensated type 2 DM of moderate severity, arterial hypertension of 1-2 degrees, dyslipidemia of II B type. Exclusion criteria: secondary arterial hypertension, type 1 DM, severe and decompensated DM, acute or exacerbated chronic liver and kidney diseases, acute infection and oncologic diseases.

Glycated hemoglobin (HbA1c) was assessed in all patients by biochemical method with the Nycocard analyzer (the normal value for HbA1c was regarded as <6%) [9]. Total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) levels were evaluated by standard biochemical method, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was measured by enzymatic method after precipitation of low- (LDL-C) and very low-density lipoprotein (VLDL-C) cholesterol from blood serum with mixture of phosphowolframic acid and magnesium chloride. LDL-C level was estimated using the Friedewald's formula:

$LDL-C = TC - (HDL-C + TG / 2,2)$; a dyslipidemia type was defined by Fredrickson's classification. Lipid profile values we estimated in accordance with Russian guidelines for diagnosis and correction of lipid metabolism disorders [10].

Endothelial function was assessed by noninvasive ultrasound method using reactive hyperemia test [11] performed on the «Gems Vivid pro 3» system (USA) with vascular probe 10 MHz. The normal value of brachial artery diameter increment is $10 \pm 3,3\%$ [11]. To evaluate the influence of DM duration on endothelial vasoregulatory function (based on results of EMVD initially and after 6 months of the treatment) all the patients were divided into 4 groups according to DM duration: new-onset DM, DM of 1-5 years, 6-10 years and >10 years duration. All the patients by the time of enrollment into the study had been receiving combined antihypertensive treatment which included ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARB), calcium antagonists, cardioselective β -adrenoblockers, thiazide-type diuretics with achievement of target BP level in majority of them. By the start of the study the patients had also been receiving second generation sulfonylurea medications and metformin, insulin therapy was used when indicated. After enrollment into the study atorvastatin 20 mg/day was added to glucose-lowering and antihypertensive therapy for 6 months (group 1). Patients of the second group were prescribed only antihypertensive and glucose-lowering therapy.

Материал и методы

В нерандомизированное открытое исследование включены 161 пациент с СД 2 типа и дислипидемией, из которых 149 пациентов составили группу наблюдения (группа 1), а 12 пациентов – группу сравнения (группа 2).

Критерии включения в исследование: СД 2 типа средней степени тяжести в стадии субкомпенсации и компенсации, артериальная гипертензия (АГ) 1-2 степени, дислипидемия IIБ типа. Критерии исключения: вторичные АГ, СД 1 типа, тяжелое течение и декомпенсация СД, острые хронические заболевания печени и почек или их обострения, острые инфекционные, а также онкологические заболевания.

Всем пациентам определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) биохимическим методом на анализаторе Nycocard (в норме величина HbA1c составляет менее 6%) [9]. Уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) исследовали стандартным биохимическим методом, содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – ферментативным методом после precipitation из сыворотки крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) смесью фосфовольфрамовой кислоты с хлоридом магния. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридрихса:

$ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ / 2,2)$; тип дислипидемии определяли по классификации Фредриксона. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [10].

Функция эндотелия исследовалась ультразвуковым неинвазивным методом: ЭЗВД оценивалась по результатам проведения пробы с реактивной гиперемией [11] на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США) сосудистым датчиком 10 МГц. В норме величина прироста диаметра плечевой артерии составляет $10 \pm 3,3\%$ [11]. Для изучения влияния длительности СД на вазорегуляторную функцию эндотелия (по результатам ЭЗВД исходно и через 6 мес терапии) все пациенты в зависимости от продолжительности СД разделены на 4 группы: впервые выявленный СД, СД длительностью 1-5 лет, СД длительностью 6-10 лет и СД длительностью более 10 лет. Всем пациентам к моменту включения в исследование проводилась комбинированная антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонистами кальция, кардиоселективными β -адреноблокаторами, тиазидоподобными диуретиками с достижением у большинства из них целевого уровня АД. К моменту включения в исследование пациенты получали препараты сульфонилмочевины 2 генерации и метформин, по показаниям применялась инсулинотерапия. После включения пациентов в исследование к проводимой сахароснижающей и антигипертензивной терапии дополнительно назначали atorvastatin 20 мг/сут в течение 6 мес (группа 1). Пациенты группы 2 получали только комбинированную антигипертензивную и сахароснижающую терапию.

To estimate safety of the treatment alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity was monitored monthly during first 3 months and then once in 3 months. All the patients were trained in school of type 2 DM, informed about clinical signs of statins side effects and they all controlled glucose level and BP by themselves.

Statistical analysis was performed by the STATISTICA 6.0 program (Stasoft Inc.). Results were presented as $M \pm \sigma$ (M – average value, σ – standard deviation). To estimate significance of distinctions in mean values between the groups Student t-test and Mann-Whitney test were used. Distinctions were regarded as statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Initial clinical and demographic characteristics of the patients are presented in Table 1.

Table 2 demonstrates incidence of macro- and microvascular complications as well as major risk factors for atherosclerosis in the groups.

Both groups were comparable by gender, age, type 2 DM duration, incidence and severity of micro- and macrovascular complications.

After 6 months of the follow-up the patients of the group 1 showed significant improvement in indices of glycemia and lipid profile, at that 63 of 149 patients (42.3%) achieved target lipid levels at the atorvastatin intake (Table 3).

In 6 months EMVD in patients of the group 1 increased from $5.7 \pm 5.3\%$ to $8.2 \pm 5.4\%$ ($p < 0.0001$), while in patients of the group 2 decreased from $6.8 \pm 2.7\%$ to $5.8 \pm 1.8\%$ ($p = 0.0001$). 43% of the atorvastatin group patients restored their endothelial function unlike the group of patients who did not receive atorvastatin, in which EMVD normalization was not present ($\chi^2 = 3.671$, $p = 0.05$). After 6 months of treatment the DM patients with restored EMVD revealed negative correlation of EMVD increment with

Безопасность лечения контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) ежемесячно в первые 3 мес, затем 1 раз в 3 мес лечения. Все пациенты обучены в школе СД 2 типа, информированы о клинических проявлениях побочных эффектов статинов, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Stasoft Inc.). Результаты представляли в виде $M \pm \sigma$, где M – среднестатистическое значение, σ – стандартное отклонение. Для оценки значимости различия средних величин по группам использовался t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни; различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Исходная клиничко-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Частота макро- и микрососудистых осложнений и основных факторов риска развития атеросклероза в группах представлена в табл. 2.

Обе группы оказались сопоставимыми по полу, возрасту, длительности СД 2 типа, частоте и тяжести микро- и макрососудистых осложнений.

Через 6 мес наблюдения в группе 1 выявлено значительное улучшение гликемического контроля и липидных показателей, при этом у 63 из 149 пациентов (42,3%) на фоне терапии аторвастатином достигнуты целевые показатели липидов (табл. 3).

Через 6 мес в группе 1 наблюдалось увеличение ЭЗВД с $5,7 \pm 5,3\%$ до $8,2 \pm 5,4\%$ ($p < 0,0001$). В группе 2 выявлено снижение ЭЗВД с $6,8 \pm 2,7\%$ до $5,8 \pm 1,8\%$ ($p = 0,0001$). У 43% больных СД на фоне терапии с применением аторвастатина произошла нормализация вазорегуляторной функции эндотелия, в отличие от группы пациентов, не получавших аторвастатин, в которой нормализации ЭЗВД не выявлено ($\chi^2 = 3,671$, $p = 0,05$). Через 6 мес терапии у больных СД, достигших нормализации ЭЗВД, выявлена обратная корреляция данного показателя (разницы прироста ЭЗВД

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

Таблица 1. Клиничко-демографическая характеристика пациентов

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=149)	Group 2 / Группа 2 (n=12)
Men, % / Мужчины, %	15.3	16.0
Age, years / Возраст, лет	60.8±6.9	61.5±7.5
DM duration, years / Длительность СД, лет	5.8±4.9	6.4±3.9
Body mass index, kg/m ² / Индекс массы тела, кг/м ²	32.6±4.7	34.2±5.4
Waist size, cm / Объем талии, см	107.2±2.5	106.8±8.4
Waist-to-hip ratio / ОТ/ОБ	0.95±0.05	0.93±0.06
SBP, mmHg / САД, мм рт.ст.	136.7±15.8	142±12.3
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	81.7±6.9	84.5±10.9

SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure
ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

Table 2. Macro- and microvascular complications and major risk factors for atherosclerosis in type 2 DM patients
Таблица 2. Макро- и микрососудистые осложнения и основные факторы риска развития атеросклероза у больных СД 2 типа

Parameter / Параметр		Group 1 / Группа 1 (n=149)	Group 2 / Группа 2 (n=12)
Macrovascular complications Макрососудистые осложнения	IHD, angina pectoris of II-III Functional Class, % ИБС, стенокардия напряжения II-III функциональный класс, %	15.3	18.2
	History of MI, % / ИМ в анамнезе, %	9.5	9.0
	History of stroke, % / МИ в анамнезе, %	12.4	6.8
	Macroangiopathy of lower limbs, % Макроангиопатия нижних конечностей, %	33.3	41.0
Microvascular complications Микрососудистые осложнения	Retinopathy, % / Ретинопатия, %	29.3	33.2
	Nephropathy, % / Нефропатия, %	53.3	54.6
Polyneuropathy, % / Полинейропатия, %		77.3	77.2
1 degree arterial hypertension, % / АГ 1 степени, %		5.4	6.0
2 degree arterial hypertension, % / АГ 2 степени, %		94.6	94.0
Dyslipidemia, type II B, % / Дислипидемия II Б типа, %		100	100
Smoking, % / Курение, %		2.7	4.6
Family history of CVD, % / Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %		60	65
MI – myocardial infarction, CVD – cardiovascular diseases ИМ – инфаркт миокарда; МИ – мозговой инсульт; АГ – артериальная гипертония; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

Table 3. Dynamics of glucose and lipid metabolism indices

Таблица 3. Динамика показателей углеводного и липидного обмена

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=149)		Group 2 / Группа 2 (n=12)	
	Initially Исходно	6 months later Через 6 мес	Initially Исходно	6 months later Через 6 мес
HbA1c, %	7.0±1.0	6.6±0.8***	7.4±1.5	8.3±1.8
TC, mmol/l / ОХС, ммоль/л	6.60±1.10	4.65±0.80***	6.4±0.9	5.6±1.2**
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	2.94±1.30	1.68±0.60***	2.4±1.0	1.7±0.3**
Target level of TC, n (%) / Целевой уровень ОХС, n (%)	0	63 (42.3)	0	0
HbA1c – glycated hemoglobin, TC – total cholesterol, TG – triglycerides HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды **p<0.01, ***p<0.001 as compared to initial value in the same group **p<0.01, ***p<0.001 по сравнению с исходным значением в той же группе				

TC level ($r=-0.2$), uric acid ($r=-0.2$), C-reactive protein ($r=-0.2$), HbA1c ($r=-0.4$), proteinuria ($r=-0.3$) and positive correlation with ejection fraction ($r=+0.2$), ankle-brachial index ($r=+0.2$).

Positive dynamics of EMVD in the type 2 diabetic patients on the atorvastatin therapy for 6 months was associated with target lipid levels achievement (Table 4).

EMVD increment in the diabetic patients who had achieved target lipid levels in 6 months of the treatment was significantly higher ($p=0.001$) as compared with the one in the DM patients who did not receive atorvastatin (Table 4). 38% of the diabetic patients who had achieved target lipid levels, and 33% of the diabetics, who received atorvastatin but had not achieved target lipid levels, restored endothelial vasoregulatory function as opposed to the group of patients without atorvastatin intake, in which EMVD was not restored

с уровнем ОХС ($r=-0.2$), мочевой кислоты ($r=-0.2$), С-реактивного белка ($r=-0.2$), HbA1c ($r=-0.4$), протеинурии ($r=-0.3$) и прямая корреляция с фракцией выброса ($r=+0.2$), значением лодыжечно-плечевого индекса ($r=+0.2$).

Положительная динамика ЭЗВД у больных СД 2 типа на фоне применения аторвастатина в течение 6 мес была сопряжена с достижением целевых уровней липидов (табл 4).

Прирост ЭЗВД у больных СД, достигших целевых уровней липидов через 6 мес терапии, был значимо выше ($p=0.001$) в сравнении с величиной этого показателя у пациентов с СД, не получавших аторвастатин (табл. 4). У 38% больных СД на фоне достижения целевых показателей липидов и 33% больных СД, получавших аторвастатин, но не достигших целевых уровней липидов, произошла нормализация вазорегуляторной функции эндотелия, в отличие от группы пациентов, не получавших аторвастатин, в которой нормализации ЭЗВД не выявлено (табл. 4). Влияние

Table 4. Comparison of endothelium-mediated vasodilation (EMVD) in type 2 diabetic patients depending on target lipid levels achievement and atorvastatin intake

Таблица 4. Сравнительная характеристика эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных СД 2 типа в зависимости от достижения целевых уровней липидов и приема аторвастатина

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1		Group 2 / Группа 2 (n=12)
	Achievement of target lipid levels С достижением целевых уровней липидов (n=63)	No achievement of target lipid levels Без достижения целевых уровней липидов (n=86)	
Initial EMVD, % / ЭЗВД исходно, %	4.9±4.5	6.7±4.7	6.8±2.7
EMVD 6 months later, % / ЭЗВД через 6 мес, %	8.1±4.2***	8.1±4.2***	5.8±1.8***
Δ EMVD, % / ΔЭЗВД, %	3.1±3.0	2.0±2.8	-0.83±2.0 ^{††}
Patients with restored EMVD, n (%) Пациенты с нормализацией ЭЗВД, n (%)	24 (38)	28 (33)	0

***p<0.001 as compared to initial value in the same group; ††p<0.001 as compared to the patients of the group 1, who has achieved target lipid levels
***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе; ††p<0,001 по сравнению с пациентами группы 1, достигших целевых уровней липидов

(Table 4). The influence of atorvastatin treatment on EMVD was more significant in the diabetic patients who had achieved target lipid levels than in those who had failed to do so. (Table 4). At comparable share of the group 1 patients, who had achieved EMVD normalization, EMVD increment was significantly higher in the patients with target lipid levels ($p=0.03$).

We studied influence of type 2 DM duration on EMVD after 6 months of the follow-up (Table 5). Effect of combined 6-month treatment with atorvastatin on endothelial dysfunction was the most significant in the patients with new-onset DM ($p=0.0001$). EMVD indices were restored in majority of the patients of this subgroup (56%). Being prescribed in the same dose to the patients with 1-5 and 6-10 years of DM duration atorvastatin improved EMVD ($p=0.0001$), but its normalization was revealed in 42% and 35% of the patients, respectively. The patients with diabetes duration of more than 10 years had also shown the improvement of EMVD on the atorvastatin therapy ($p=0.003$), but normalization of endothelial function was detected only in 15% of the patients (Table 5).

Initial values of EMVD in patients with new-onset diabetes and diabetes of more than 10 years duration differed significantly ($p=0.001$). EMVD values achieved after atorvastatin treatment were also significantly distinct in these groups of patients ($p=0.005$; Table 5). The number of patients who had achieved EMVD normalization was significantly higher in the group of new-onset DM than in the group of >10 years of diabetes duration ($\chi^2=4.03$; $p=0.045$).

To evaluate correlation between target lipid levels and EMVD status in type 2 diabetic patients with different duration of the disease we compared EMVD indices in the patients with newly diagnosed diabetes and diabetes of more than 10 years duration who had

терапии с применением аторвастатина на ЭЗВД у больных СД, достигших целевых уровней липидов, выше такового при отсутствии достижения целевых уровней липидов (табл. 4). При сопоставимой доле пациентов группы 1, достигших нормализации ЭЗВД, разница прироста ЭЗВД оказалась значимо выше среди пациентов, достигших целевых уровней липидов ($p=0,03$).

Изучено влияние длительности СД 2 типа на динамику ЭЗВД через 6 мес наблюдения (табл. 5). Комплексная терапия с применением аторвастатина в течение 6 мес при СД 2 типа с целью коррекции ДЭ оказалась максимально эффективной у больных с впервые выявленным заболеванием ($p=0,0001$). У большинства больных (56%) данной подгруппы терапия позволила добиться нормализации показателей ЭЗВД. Лечение аторвастатином в той же дозе у пациентов с длительностью СД 1-5 лет и 6-10 лет улучшила ЭЗВД ($p=0,0001$), но нормализация ЭЗВД выявлена у 42% и 35% больных, соответственно. Лечение аторвастатином в той же дозе пациентов с длительностью СД >10 лет также улучшила ЭЗВД ($p=0,003$), но нормализация функции эндотелия выявлена только у 15% больных (табл. 5).

Исходные значения ЭЗВД у пациентов с впервые выявленным СД и длительностью заболевания более 10 лет значимо различались ($p=0,001$). Показатели ЭЗВД в этих группах пациентов, достигнутые на фоне терапии аторвастатином, также имели значимые различия ($p=0,005$; табл. 5). Число больных, достигших нормализации ЭЗВД в группе с впервые выявленным СД было значимо больше по сравнению с таковым при длительности СД более 10 лет ($\chi^2=4,03$; $p=0,045$). Для оценки связи целевых показателей липидов с состоянием ЭЗВД у больных СД 2 типа с различной длительностью заболевания сравнили показатели ЭЗВД при впервые выявленном СД и СД длительностью более 10 лет у пациентов, достигших целевых уровней липидов через 6 мес терапии аторвастатином. В обеих группах отмечено значимое увеличение ЭЗВД, более выраженное у больных с впервые выявленным СД (с $8,3\pm 4,8\%$ до

Table 5. Dynamics of endothelium-mediated vasodilation (EMVD) in type 2 diabetic patients with different disease duration after 6 months of combined treatment with atorvastatin

Таблица 5. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных СД 2 типа с различной длительностью заболевания через 6 мес комплексной терапии с применением atorvastatina

Parameter / Параметр	Diabetes duration / Анамнестическая длительность СД			
	Newly diagnosed Впервые выявленный	1-5 years / лет	6-10 years / лет	>10 years / лет
Initial EMVD, % / ЭЗВД исходно, %	8.3±4.2	4.9±5.6	5.0±5.2	4.2±5.5
EMVD 6 months later, % / ЭЗВД через 6 мес, %	10.4±3.7***	8.3±4.7***	8.2±5.1***	5.9±5.6***††
Patients with restored EMVD, n (%) / Пациенты с нормализацией ЭЗВД, n (%)	10 (56)	25 (42)	11 (35)	6 (15)

***p<0.001 as compared to initial value; ††p<0.01 as compared to the patients with newly diagnosed diabetes
***p<0,001 по сравнению с исходным значением; ††p<0,01 по сравнению с пациентами с впервые выявленным СД

achieved target lipid levels after the 6-month of atorvastatin therapy. Both groups demonstrated significant increase in EMVD which was more evident in the new-onset diabetic patients (from 8.3±4.8% to 9.8±4.0%; p=0.001) as compared with the patients with diabetes duration of more than 10 years (from 5.3±3.5 to 7.6±3.3%; p=0.001). At achievement of target lipid levels after the 6-month treatment EMVD was restored in 50% of the new-onset diabetic patients and only in 15% of the patients with more than 10-year duration of diabetes ($\chi^2=13.401$; p=0.001).

Discussion

Evaluation of brachial artery EMVD in dynamics for over then 6 months of follow-up has allowed to estimate the influence of combined therapy with atorvastatin on endothelial function in type 2 diabetic patients with different duration of the disease. The study has proved possibility of EMVD improvement in patients with long-term type 2 diabetes, as combined treatment with atorvastatin plays an important role at advanced stages of atherosclerosis in patients with the long-term disease. If not treated EMVD disorders result in vessel spasm, formation and subsequent rupture of atherosclerotic plaque. Combined treatment with atorvastatin in patients with long-term type 2 DM improved EMVD, but its effect was insufficient. Currently there are not enough scientific researches devoted to evaluation of influence of diabetes duration on EMVD in patients receiving atorvastatin. Low influence of atorvastatin on EMVD in diabetics in the DALI study may probably be explained by significant disease duration (11.5 years) in the group of follow-up [7].

The importance of target lipid levels achievement in prediction of EMVD normalization in type 2 diabetic patients with dyslipidemia is still understudied. In our study repeated assessment of EMVD in type 2 diabetic patients who had achieved target lipid levels at intensive atorvastatin treatment, revealed improvement of endothelial vasoregulatory function after 6 months of the follow-up. Short-term follow-up

9,8±4,0%; p=0,001) по сравнению с пациентами, имевшими длительность СД более 10 лет (с 5,3±3,5 до 7,6±3,3%; p=0,001). При достижении через 6 мес лечения целевых уровней липидов нормализация ЭЗВД наблюдалась у 50% больных с впервые выявленным СД и только у 15% пациентов с длительностью СД более 10 лет ($\chi^2=13,401$; p=0,001).

Обсуждение

В данном исследовании динамическое исследование ЭЗВД плечевой артерии через 6 мес наблюдения позволило оценить влияние комплексной терапии с включением atorvastatina на вазорегуляторную функцию эндотелия у больных СД 2 типа с различной продолжительностью заболевания. Исследование доказало возможность улучшения ЭЗВД у больных с продолжительным сроком СД 2 типа, так как комплексная терапия с применением atorvastatina играет важную роль и на поздних стадиях развития атеросклероза у больных с длительно текущим заболеванием. Нарушение ЭЗВД в отсутствие терапии способствует спазму сосуда, развитию и в дальнейшем разрыву атеросклеротической бляшки. Комплексная терапия с применением atorvastatina у больных СД 2 типа с длительным анамнезом заболевания улучшила ЭЗВД, но имела невысокую эффективность. В настоящее время научных исследований, отражающих влияние длительности СД на ЭЗВД у больных СД 2 типа, получающих atorvastatin, недостаточно. Низкая эффективность влияния atorvastatina на ЭЗВД у больных СД в исследовании DALI, возможно, объясняется именно значительной продолжительностью заболевания (11,5 лет) в группе наблюдения [7].

Мало изученной является роль достижения целевых показателей липидов в прогнозировании нормализации ЭЗВД у больных СД 2 типа с дислипидемией. В нашем исследовании динамическое исследование ЭЗВД у больных СД 2 типа, достигших целевых уровней липидов на фоне активной терапии atorvastатином, позволило выявить улучшение вазорегуляторной функции эндотелия через 6 мес наблюдения. Вероятно, коротким сроком наблюдения (4 нед) можно объяснить отсутствие влияния atorvastatina на ЭЗВД на фоне достижения целевых уровней липидов у больных СД 2 типа [8].

(4 weeks) is a probable reason for the absence of atorvastatin effect on EMVD in type 2 diabetic patients who had achieved target lipid levels [8].

Achievement of target lipid levels at atorvastatin treatment benefits endothelial vasoregulatory function. Influence of combined therapy with atorvastatin is expressed most in early stages of type 2 DM and it decreases in later stages due to exhaustion and destruction of endothelial cells at the disease progression. Evaluation of endothelial function in early stages of type 2 DM, search for best options for therapeutic correction of revealed disorders, including intensive lipid-lowering treatment with target lipid levels achievement, are most challenging in prevention and treatment of macrovascular complications in such patients. Being a key component of atherogenesis and macrovascular complications in type 2 DM endothelial dysfunction needs early diagnostics and new paradigms for treatment.

Conclusion

So, endothelial vasoregulatory dysfunction in type 2 diabetic patients can already be seen at the stage of the disease detection, while increase in the disease duration leads to significant loss of the endothelial function. Addition of atorvastatin 20 mg/day to glucose-lowering and antihypertensive treatment promoted recovery of endothelial vasoregulatory function in new-onset type 2 diabetic patients. At increase of diabetes duration efficacy of endothelial function correction reduces. Patients with the newly diagnosed disease and target lipid levels revealed the maximal effect of the treatment: recovery of endothelial function was achieved in a half of the patients.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Достижение целевых уровней липидов на фоне применения atorvastatina положительно влияет на состояние вазорегуляторной функции эндотелия. Наиболее выражено влияние комплексной терапии с применением atorvastatina на ранней стадии развития СД 2 типа и уменьшается при истощения и гибели эндотелиальных клеток при прогрессировании заболевания. Исследование функции эндотелия на ранних стадиях развития СД 2 типа, поиск оптимальных терапевтических возможностей выявленных нарушений, в том числе активная гиполипидемическая терапия с достижением целевых уровней липидов, являются наиболее перспективными в предупреждении и лечении макрососудистых осложнений у данной группы больных. Эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа, являясь ключевым звеном атерогенеза и развития макрососудистых осложнений, требует ранней диагностики и новых подходов к терапии.

Заключение

Таким образом, нарушение вазорегуляторной функции эндотелия у пациентов с СД 2 типа наблюдается уже на этапе выявления заболевания, а увеличение его продолжительности приводит к значительной потере функции эндотелия. Назначение atorvastatina в дозе 20 мг/сут дополнительно к антидиабетической и антигипертензивной терапии способствовало восстановлению вазорегуляторной функции эндотелия больных СД 2 типа с впервые выявленным заболеванием. С увеличением длительности СД эффективность коррекции вазорегуляторной функции эндотелия снижается. Максимальный эффект проводимой терапии отмечен у больных с впервые выявленным заболеванием и целевыми показателями липидов: у половины пациентов данной группы достигнута нормализация функции эндотелия.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

- Dedov I.I. Diabetes mellitus: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Sakharnyy Diabet* 2010;3(48):6-13. Russian (Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (планарная лекция). *Сахарный диабет* 2010;3(48):6-13).
- Aleksandrov A.A. Diabetes mellitus and coronary heart disease: an unsolved mystery sulfonamides. *Consilium Medicum* 2001;1(10):500-502. Russian (Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов. *Consilium Medicum* 2001;1(10):500-502).
- Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. The pathogenesis and mechanisms of development of angiopathy in diabetes. *Kardiologiya* 2000;40(10):74-87. Russian (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. *Кардиология* 2000;40(10):74-87).
- Susekov A.V., Rozhkova T.A., Tripoten' M.I. et al. FARVATER randomized study: Part II. The effect of atorvastatin on endothelial function, extensibility and stiffness of the vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007;6(3):68-75. Russian (Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть II. Эффект atorvastatina на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007;6(3):68-75).
- Karpov R.S., Koshel'skaya O.A., Zhuravleva O.A., et al. The study of clinical efficacy of lipid-lowering therapy with simvastatin in patients with diabetes treated with combination antihypertensive therapy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2005;13(26):1727-1730. Russian (Карпов Р.С., Кошельская О.А., Журавлева О.А., и др. Исследование клинической эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у больных сахарным диабетом, получавших комбинированную антигипертензивную терапию. *РМЖ* 2005;13(26):1727-1730).
- Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of Atorvastatin and irbesartan alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005 May 17;111(19):2518-24.
- Banga, J. D. Aggressive Lipid Lowering Does Not Improve Endothelial Function in Type 2 Diabetes: The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1211-1216.
- Van Etten RW, de Koning EJ, Honing ML, Stroes ES. et al. Intensive lipid lowering by statin therapy does not improve vasoreactivity in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(5):799-804.
- Algorithms specialized care to patients with diabetes mellitus. 5th edition. *Sakharnyy diabet* 2011; suppl 3: 1-72. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. *Сахарный диабет* 2011; Приложение 3: 1-72).
- Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Recommendation. IV revision. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009;8(6) suppl 3:1-52. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2009;8(6) приложение 3:1-52).
- Celermayer D.S. Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.

Received / Поступила: 25.06.2013

Accepted / Принята в печать: 27.06.2013