

А.М. МКРТУМЯН
МГМСУ, Москва

Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2

Целое поколение врачей хорошо помнит то недалекое время, когда лечение сахарного диабета типа 2 сводилось к смягчению клинических симптомов (сухость, жажда, полиурия, зуд) и предупреждению грозного метаболического осложнения — комы. В течение последних десятилетий, когда опасность острых осложнений сахарного диабета была преодолена, акценты сместились в сторону предупреждения поздних осложнений, включая сосудистые и невропатию. Естественно, что возрос интерес к пониманию механизмов развития сосудистых осложнений СД типа 2. Сердечно-сосудистые осложнения на сегодня являются основной причиной смерти пациентов СД типа 2.

Уместно отметить, что поражаются как крупные артерии, так и капилляры, чьи rareфикации и снижение тканевой перфузии приводят к нарушению микроциркуляции. Ограничение коронарного кровотока может быть обусловлено атеросклеротической бляшкой, стенозирующей просвет артерии. Если диаметр коронарной артерии сужен более чем на 50%, развивается ишемия, которая приводит

к ощущению либо напряжения, либо боли (стенокардия) за грудной (рисунок 1).

Однако боль не всегда сопровождает ишемию миокарда (немая ишемия). Разрыв и эрозия коронарной бляшки приводят к формированию тромба в коронарной артерии и развитию инфаркта миокарда. В зависимости от величины или области поражения миокарда может нарушаться частота и ритм сердечной деятельности, в результате которой развивается застойная сердечная недостаточность или внезапная смерть. По сообщению ВОЗ, ежегодно сердечно-сосудистая патология становится причиной 16,6 млн смертей (1). А каждый пятый с клинически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) страдает сахарным диабетом и практически те же 20% от всех больных, подвергающихся хирургическим вмешательствам на коронарных сосудах сердца, — лица с диабетом (2, 3). Риск возникновения острого инфаркта миокарда, а также острого нарушения мозгового кровообращения в 3-5 раз выше при сахарном диабете типа 2, чем у людей такого же возраста без диабета. Риск смертности от ИБС

у больного СД типа 2 соответствует риску больного без диабета, уже перенесшего инфаркт миокарда. Для диабета характерно системное поражение сосудов. Сахарный диабет типа 2 — одна из основных причин конечной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Один из трех пациентов на постоянном гемодиализе — это больной с СД. Естественно, напрашивается вопрос: «Что вызывает столь серьезные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы больных СД типа 2?». Исследование DECODE (4) однозначно называет фактором риска макроваскулярных осложнений нарушение углеводного обмена с периода нарушения толерантности к углеводам (НТГ) (рисунок 2).

Ставшее хрестоматийным исследование UKPDS выявило тесную корреляцию между уровнем HbA1c и микро- и макрососудистыми осложнениями (5) при СД типа 2 (рисунок 3).

Цепь событий, которые начинаются с действия такого фактора риска, как сахарный диабет, сопровождается нарушением функции эндотелия, что всегда приводит к развитию атеросклероза с последующим формированием клинических проявлений ИБС. Этому способствуют и такие, ассоциированные с нарушением углеводного обмена факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия. Этот процесс или прерывается внезапной смертью, или неизбежно приводит к необратимым изменениям миокарда,

Результаты исследования ADVANCE демонстрируют благоприятное соотношение пользы и риска при лечении Диабетоном MB, а также прокладывают путь для нового прагматического подхода к ведению пациентов с СД 2 типа, направленного на снижение риска тяжелых осложнений у этой сложной категории пациентов.

формированию хронической сердечной недостаточности и терминальному поражению сердца (рисунок 4). Распространенность нарушений углеводного обмена в период острого инфаркта миокарда (ОИМ) очень высокая и составляет 66% (6). При этом доля НТГ среди этих лиц составляет 35%. Через 3 месяца ОИМ ситуация мало в чем изменяется. Общее число лиц с нарушением углеводного обмена остается прежним, лишь доля НТГ возрастает до 40%. Из этого вытекает дерзкая мысль о том, что самой частой причиной развития инфаркта миокарда, видимо, является нарушение углеводного обмена, часто протекающее латентно.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА СОСУДЫ ВСЕМА МНОГОГРАННО

1. Подавляет регенерацию эндотелиальных клеток и замедляет восстановление эндотелия после повреждения. (Эксперимент А. Ceriello (7) по изучению степени повреждения клеток эндотелия в условиях гипергликемии при концентрации 5,0 ммоль/л, 20,0 ммоль/л и 5-20 ммоль/л в течение 14 дней). Из трех экспериментальных режимов (*in vitro*) наибольшее повреждающее воздействие на стенку сосудов оказывал режим прерывистой гликемии, то есть чередование нормального и резко повышенного уровней глюкозы (от 5 до 20 ммоль/л). Данный режим максимально соответствует реальности *in vivo*.

2. Повышает продукцию эндотелина – возможного маркера атеросклеротического поражения.

3. Гликирует белки, в том числе апопротеин В-100, входящий в состав липопротеинов низкой плотности (гликированные ЛНП легко окисляются и, имея большое сродство к рецепторам макрофагов, приводят к образованию «пенистых» клеток внутри артериальной стенки).

4. Нарушает систему гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена и факто-

ров V, VII и VIII, нарушение фибринолиза).

5. Активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы.

Таким образом, глюкозозависимые механизмы (инсулинорезистентность, активация полиолового пути утилизации глюкозы, неферментативное гликирование белков) лежат в основе сосудистой патологии при СД типа 2, ибо они изменяют осмотический, энергетический и электролитный статус в клетках, а также нарушают окислительный процесс, тем самым, изменяя структуру и функцию магистральных сосудов. На фоне хронической гипергликемии происходит снижение природных антиоксидантов организма и накопление свободных радикалов, повреждающих сосудистую стенку. Природные антиоксиданты организма распределены как во внеклеточной жидкости, так и в цитоплазме и в клеточной мембране. К ним относятся α -токоферол, убикиноны, α -липоевая кислота, витамин С, супероксиддисмутаза, трансферрин, лактоферрин, глутатион, пероксиддисмутаза и др. Оксидативный стресс индуцируется хронической гипергликемией и в свою очередь способствует развитию так называемого «активированного эндотелия». Активированный эндотелий продуцирует провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α), хемокины (моноцитарный хемосвязывающий фактор-МСР-1, IL-8), факторы роста (ф-р роста тромбоцитов-PDGF, ф-р роста фибробластов-FGF), являющиеся молекулами клеточной адгезии. Они стимулируют клеточную пролиферацию и тромбообразование, вызывают адгезию моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками (8). Все это приводит к снижению биодоступности оксида азота (NO), в связи с чем снижается вазорелаксация и повышается вазоконстрикция.

Существует ли гликемический порог для сердечно-сосудистых заболеваний? Этот вопрос не только гликемического порога, но и причинно-следственных взаимоотношений. На рисунке 5 представ-

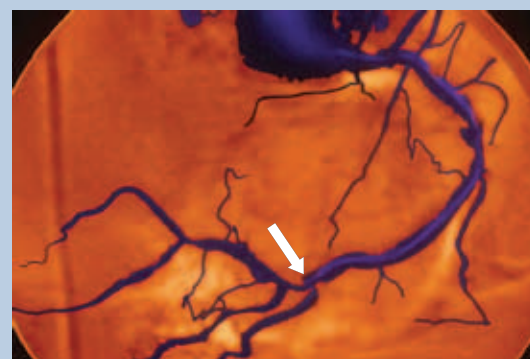
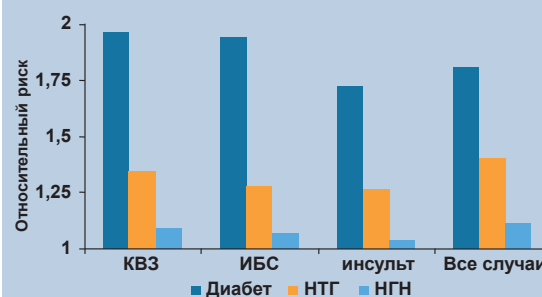


Рисунок 1. Стеноз правой коронарной артерии у больного сахарным диабетом типа 2 на коронарной ангиограмме



Adapted from: DECODE study group: Arch Intern Med 161: 397-404, 2001.

Рисунок 2. Роль нарушений углеводного обмена в развитии кардиоваскулярных осложнений

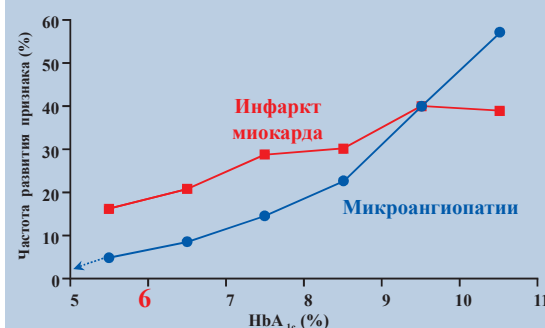


Рисунок 3. Уровень гликированного гемоглобина и сосудистые осложнения при СД типа 2

лен гликемический порог макро- и микрососудистого риска, как натощак, так и через 2 часа после еды.

Таким образом, значительная доля заболеваемости и смертности среди пациентов сахарным диабетом типа 2 связана не с прямыми последствиями этого заболевания, а с развитием сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений. В эпидемиологических и обсервационных исследованиях были



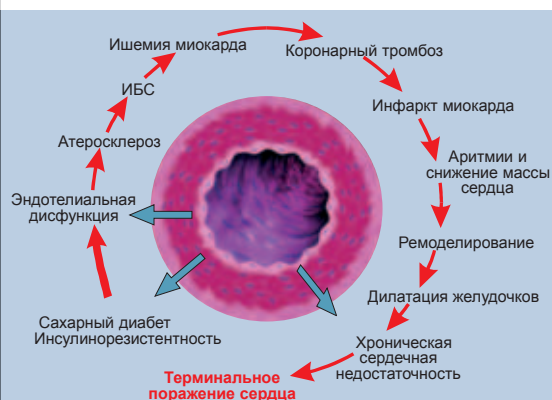


Рисунок 4. Основные этапы развития ССЗ у больных СД типа 2



Рисунок 5. Гликемический порог макро- и микрососудистого риска

получены многочисленные доказательства наличия корреляции между хронически повышенными уровнями глюкозы крови и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Достижение нормогликемии – необходимое условие профилактики и лечения сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2.

На конгрессе Американской диабетической ассоциации (ADA) в

Сан-Франциско и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) в Риме (2008) были представлены результаты исследования ADVANCE (9), крупнейшего исследования в области изучения сахарного диабета типа 2.

Осенью 2009 года на Конгрессе Международной Федерации Диабета (IDF) в Монреале обнародованы новые важные данные, касающиеся результатов сахароснижающей ветви проекта (10).

Результаты сахароснижающей ветви исследования ADVANCE, касающиеся применения интенсивной стратегии гликемического контроля, основанной на Диабетоне MB, по сравнению со стандартной терапией, были получены в наиболее активный период публикаций данных других крупных исследований заболеваемости и смертности у пациентов СД типа 2. Итоги исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) поставили под сомнение пользу интенсификации контроля гликемии. Данное исследование было преждевременно остановлено в связи с обнаружением более высоких уровней смертности в группе интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартной группой: произошло увеличение относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля на 22% и 35% соответственно.

В отличие от исследования ACCORD, результаты ADVANCE не подтвердили повышения смертности, а наоборот, они указывают на обнадеживающую тенденцию к снижению сердечно-сосудистой смертности в группе более строгого контроля гликемии.

При этом в исследовании ACCORD и ADVANCE снижение среднего уровня HbA1c было примерно одинаковым. Кроме того, при сравнении этих исследований не было установлено значимых различий по характеристикам включенных пациентов, в том числе и среднему уровню HbA1c на исходном этапе. Эти исследования существенно различались по стратегиям лечения, что позволяет объяснить расхождения в результатах, особенно по уровням сердечно-сосудистой смертности. В исследовании ACCORD использовали значительно более агрессивную стратегию гипогликемической терапии, которая приводила не только к более быстрому снижению уровней HbA1c, но и намного более высокой частоте развития эпизодов гипогликемии и прибавки массы тела.

Кроме того, имелись существенные различия и по применяемым сахароснижающим препаратам: в исследовании ACCORD намного больше пациентов получали тиазолидиндионы (глитазоны) или комбинацию инсулина и производного сульфонилмочевины (глимепирид).

С другой стороны, в ADVANCE была применена стратегия контроля гликемии, характерная для повседневной практики и основанная на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон MB), с целью достижения постепенной нормализации уровней гликемии, что привело к значительному улучшению первичных показателей. Таким образом, благодаря эффективности, простоте и безопасности, эта стратегия позволяет практикующим врачам наилучшим образом решить вопрос о тактике ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Интенсивный контроль гликемии, по сравнению со стандартным контролем, ассоциировался со снижением относительного риска

В исследовании ADVANCE была применена стратегия контроля гликемии, характерная для повседневной практики и основанная на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон MB), с целью достижения постепенной нормализации уровней гликемии, что привело к значительному улучшению первичных показателей. Таким образом, благодаря эффективности, простоте и безопасности, эта стратегия позволяет практикующим врачам наилучшим образом решить вопрос о тактике ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, КОТОРОЙ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ

ДИАБЕТОН® МВ

**Препарат сульфонилмочевины новой генерации
с однократным суточным приемом,
созданный на основе
гидрофильного матрикса**

- ✓ **Высокая
 β -клеточная
селективность**
- ✓ **Эффективный
метаболический
контроль**
- ✓ **Дополнительные
гемоваскулярные
свойства**

**Всестороннее метаболическое и сосудистое
лечение сахарного диабета 2 типа**

Рег. номер № 011940/01 от 29.12.2006

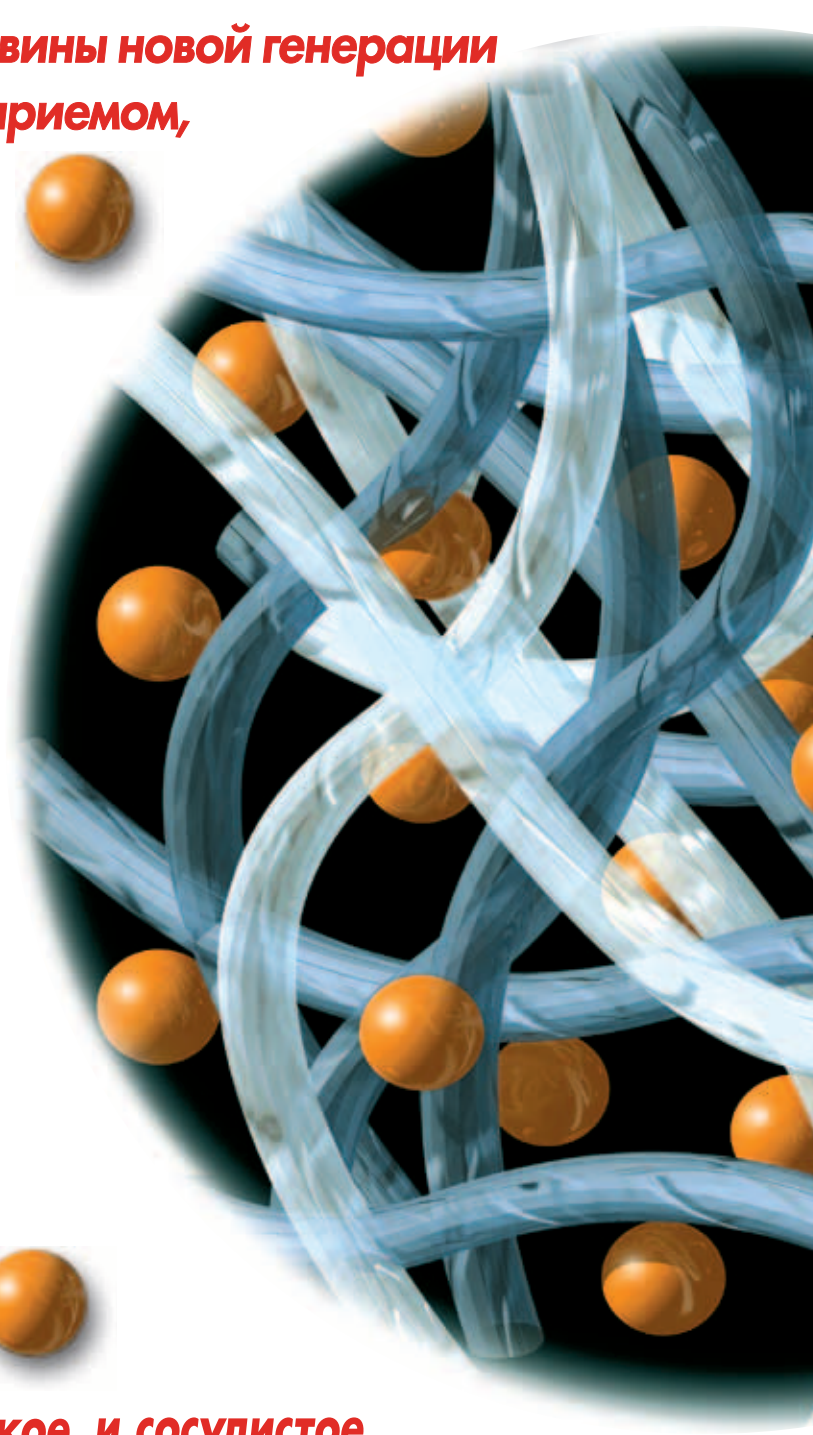


115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

2-4 таблетки*

во время завтрака

*для большинства пациентов



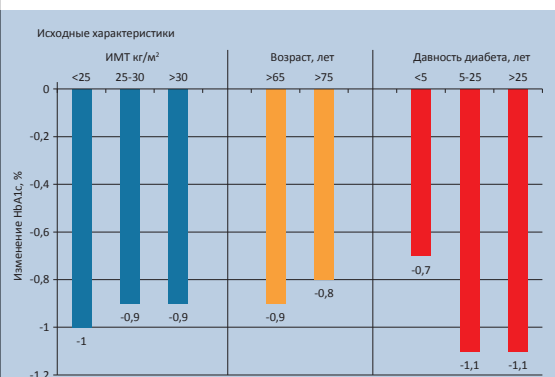


Рисунок 6. Снижение уровней гликемии в группе Диабетона МВ в зависимости от индекса массы тела, возраста пациента и давности диабета

комбинированной конечной точки, включавшей макро- и микрососудистые осложнения, на 10% ($p = 0,01$). Кроме того, интенсивный контроль гликемии улучшал почечные исходы: он приводил к достоверному снижению риска развития и прогрессирования нефропатии на 21% ($p = 0,006$), а также появления макроальбуминурии на 30% ($p < 0,001$), которая, как было убедительно показано, является маркером высокого сердечно-сосудистого риска. И, конечно, в исследовании была продемонстрирована положительная тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12% ($p = 0,12$).

Эти эффекты проявлялись независимо от характеристик пациентов и были очевидными даже у лиц пожилого возраста (старше 70 лет) и пациентов с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин). Эти выдающиеся характеристики безопасности можно объяснить обратимым связыванием Диабетона МВ с рецептором на β -клетках,

которое позволяет избежать развития гипогликемии и прибавки массы тела.

Исследование ADVANCE подтверждает целесообразность и возможность достижения целевого уровня HbA1c 6,5% в сочетании с низким уровнем побочных эффектов у пациентов с СД 2 типа, в том числе при наличии высокого сердечно-сосудистого риска, включая пожилой возраст, стаж заболевания, исходный уровень гликированного гемоглобина и индекс массы тела (рисунок 6).

Несмотря на то, что снижение риска макрососудистых осложнений, а также общей и сердечно-сосудистой смертности не достигало уровня статистической значимости, отмечалось четкое расхождение кривых выживаемости, начиная с 5-го года терапии и далее, которое указывало на пользу интенсивного снижения гликемии. Данное наблюдение позволяет предполагать, что интенсивный контроль гликемии связан с отложенными, отдаленными благоприятными эффектами, обуславливающими пользу лечения даже спустя многие годы после прекращения лечения, и объясняет, почему в группе интенсивного контроля гликемии благоприятные эффекты лечения на риск макрососудистых осложнений и смертности могут проявляться спустя несколько лет лечения.

В рамках дискуссии о том, почему в исследовании ADVANCE позднее расхождение кривых Каплан-Мейера для основных сердечно-сосудистых событий и общей смертности не было достоверным в течение периода

основного исследования, можно использовать результаты проспективного исследования UKPDS, демонстрирующие снижение риска фатальных и нефатальных макрососудистых осложнений. Учитывая длительный период наблюдения в этом исследовании, позднее расхождение кривых выживаемости свидетельствует о том, что на отдаленных этапах наблюдения влияние лечения на риски неблагоприятных событий может становиться статистически значимым. В этой связи, как и в исследовании UKPDS, было решено продолжить наблюдение пациентов из исследования ADVANCE в течение дополнительной обсервационной фазы – исследования ADVANCE ON. В эту фазу включены все пациенты, рандомизированные в исследование ADVANCE и наблюдавшиеся в течение 5 лет после их завершающего визита. Цель исследования ADVANCE ON с участием 11140 пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (популяция исследования ADVANCE) заключается в изучении отдаленных эффектов интенсивного снижения гликемии с помощью стратегии, основанной на Диабетоне МВ.

Таким образом, результаты исследования ADVANCE демонстрируют благоприятное соотношение пользы и риска при лечении Диабетом МВ, а также прокладывают путь для нового прагматического подхода к ведению пациентов с СД 2 типа, направленного на снижение риска тяжелых осложнений у этой сложной категории пациентов.

Литература

- Cardiovascular diseases – Prevention and Control. WHO CVD strategy. 2001-2002.
- Nolan J., Andrews R., Brooksby P. et al. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study // Eur. Heart J. 1997. 18 (Suppl.): 577.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998. 352: 854-865 (Erratum. Lancet. 1998. 352: 1558).
- DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999. 354: 617-621.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). BMJ. 2000. 321: 405-412.
- Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet. 2002. 359: 2140-2144.
- Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. Metabolism 2000. 49: 27-9.
- Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // Eur. Heart J. 1999. Vol. 1 (Suppl. T). P. 19-26.
- The ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation. N Engl J Med. 2008. 358: 2560-2572.
- The ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation. IDF Annual Meeting. 2009. Abstract.