



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Поликлиника  
Минэкономразвития  
России

# Состояние диастолической функции левого желудочка и эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян<sup>1</sup>, С.В. Подачина<sup>1</sup>, М.А. Свиридова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

*Авторами было проведено исследование с целью оценки диастолической и эндотелиальной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии эксенатидом. Применение эксенатида способствовало улучшению состояния углеводного обмена, а также показателей эндотелиальной и диастолической функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Полученные данные позволяют рекомендовать использование препарата для коррекции кардиоваскулярных нарушений, которые отмечаются у подавляющего большинства пациентов независимо от состояния углеводного обмена.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, кардиоваскулярные нарушения, эндотелиальная функция, диастолическая функция, эксенатид

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа – независимый фактор риска развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. Около 80% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что сердечная недостаточность встречается в 4 раза чаще у мужчин и в 8 раз чаще у женщин с СД 2 типа в возрасте 65 лет, чем в общей популяции [1]. Ежегодно сердечная недостаточность развивается у 3,3% больных СД 2 типа, не имевших признаков сердечной недостаточности изначально [2]. В исследовании SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction – Исследование дисфункции левого желудочка) диабет был определен как независимый фактор риска смерти [3]. В исследовании

DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction – Сахарный диабет, инфузии глюкозы с инсулином в острую фазу инфаркта миокарда) сердечная недостаточность оказалась наиболее частой причиной летального исхода среди больных СД 2 типа, перенесших инфаркт миокарда, и обусловила 66% смертельных случаев в год [4].

СД является независимым от возраста, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, гиперлипидемии предиктором развития хронической сердечной недостаточности [5]. По данным исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – Проспективное исследование сахарного диабета в Великобритании), частота встречаемости

хронической сердечной недостаточности у больных СД пропорциональна уровню гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и риск ее развития составляет около 3% в год [6]. Первым доклиническим признаком нарушения сердечной деятельности при СД 2 типа большинством исследователей признается диастолическая дисфункция левого желудочка [7, 8]. Важная роль отводится дисфункции эндотелия, которая, как правило, сопутствует СД и является одной из патогенетических основ развития осложнений. Все это обуславливает важность применения инструментальных методов исследования для выявления показателей диастолической и эндотелиальной дисфункции и применения препаратов, способных корректировать нарушения. В настоящее время в реальной клинической практике доступен такой метод функциональной диагностики, как эхокардиография с оценкой транзитрального кровотока. Возможно также проведение пробы с постокклюзионной гиперемией для оценки показателей диастолической функции левого желудочка и эндотелиальной функции. Для лечения СД в настоящее время используется большое количество препаратов, многие из которых имеют побочные действия: способствуют увеличению массы тела, повышают риск развития гипогликемии, не замедляют потерю функ-



циональной активности бета-клеток поджелудочной железы. Кроме того, несмотря на проводимое лечение, в результате применения комбинации препаратов двум третям пациентов не удается достичь целевого уровня гликемии и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Открытие инкретиновых гормонов привело к появлению нового класса сахароснижающих препаратов на основе эффекта инкретинов. Такие препараты могут использоваться не только в качестве альтернативы имеющимся сахароснижающим препаратам, но и как препараты, благотворно влияющие на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа, поскольку рецепторы инкретинов обнаружены в сердце, эндотелии сосудов, других органах и тканях [8].

### Цели и задачи исследования

Нами было проведено шестимесячное исследование с целью оценки диастолической и эндотелиальной функции у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии эксенатидом. Были определены следующие задачи:

1. Изучить диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СД 2 типа до и после терапии эксенатидом.
2. Изучить состояние эндотелиальной функции у наблюдаемых пациентов до и после терапии эксенатидом.
3. Изучить состояние углеводного обмена на фоне проводимой сахароснижающей терапии.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением в поликлинике Минэкономразвития России находились 70 пациентов с СД 2 типа в возрасте от 40 до 75 лет, индекс массы тела – 25,0–39,1 кг/м<sup>2</sup>, длительность диабета – от 3 до 20 лет. До начала исследования все пациенты прошли сахароснижающую терапию: 84% получали таблетированные сахароснижающие препараты (метформин в суточной дозе 2000 мг и препараты сульфонилмочеви-

ны), 16% – комбинированное лечение (инсулин и таблетированные сахароснижающие препараты).

Степень компенсации углеводного обмена оценивали по уровню HbA<sub>1c</sub>, который определялся в клиничко-диагностическом отделении поликлиники Минэкономразвития РФ методом иммунохроматографии на аппарате анализатора гликированного гемоглобина Glycomat DS – 5N11 (производство Drew Scientific, Великобритания). В обследуемой группе 52% пациентов имели уровень HbA<sub>1c</sub> до 7,5%, 48% пациентов – более 7,5%.

У всех пациентов отмечалась артериальная гипертония второй степени, в связи с чем больные получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в среднетерапевтических дозах.

Все пациенты прошли эхокардиографическое исследование с соотношением интервалов электрокардиограммы с фазами сердечного цикла (заведующая кабинетом функциональной диагностики А.О. Петросян).

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование сердца в отделении функциональной диагностики поликлиники врачом О.А. Новоселовой на аппарате Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd) датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхографических позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветового доплеровского картирования.

Трансмитральный кровоток оценивался в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Для оценки диастолической функции измерялись следующие скоростные и временные показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е, см/с), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (А, см/с), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого

желудочка (DT, мс), время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс) и соотношение Е/А. Диастолическую дисфункцию устанавливали при IVRT > 160 мс, DT > 220 мс, соотношении Е/А < 1. Кроме того, для оценки функционального состояния эндотелия проводилась проба с постокклюзионной реактивной гиперемией по классической методике, предложенной D.S. Celermajer, в модификации О.В. Ивановой. Исследование проводилось утром, натощак, в положении больного на спине после 10–15-минутного отдыха. На плечо накладывалась манжета сфигмоманометра. Для измерения диаметра сосуда использовался линейный датчик с частотой 7,5 МГц, снабженный доплеровской функцией. Изображение оценивалось в одно- и двухмерном режимах. Датчик располагали в продольном направлении ниже места наложения манжеты, на 2–10 см выше локтевой ямки. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемию в плечевой артерии, являлась пятиминутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое артериальное давление, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводились измерения диаметра на первой, второй и третьей минутах после реперфузии, в фазу диастолы. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне постокклюзионной реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия.

Одновременно оценивалась усредненная по времени скорость кровотока. Величина объемной скорости кровотока вычислялась как произведение площади поперечного сечения сосуда на усредненную

эндокринология

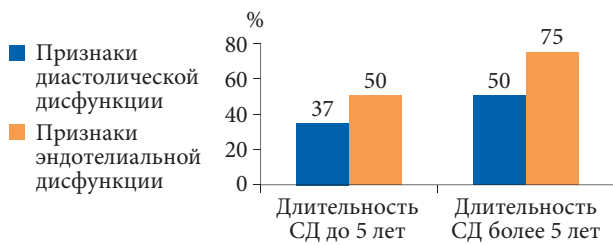


Рисунок. Диастолическая и эндотелиальная дисфункции у пациентов с разной длительностью сахарного диабета

по времени скорость кровотока. Исследование проводилось в отделении функциональной диагностики совместно врачами М.И. Свиридовой и О.А. Новоселовой.

После предварительного обследования пациенты были рандомизированы на две группы:

- основная группа (n = 50): к таблетированным сахароснижающим препаратам был добавлен миметик глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) эксенатид (Баета) в режиме двухкратных подкожных инъекций в дозе 5 мкг два раза в сутки в течение месяца, затем – 10 мкг два раза в сутки в течение пяти месяцев;
- группа сравнения (n = 20): пациенты продолжали получать предшествующую сахароснижающую терапию.

В течение полугода с пациентами обеих групп проводились бесе-

ды о необходимости соблюдения принципов питания с исключением легкоусвояемых углеводов, ограничением жиров, необходимости увеличения физической активности, проводился мониторинг дневников самоконтроля один раз в месяц с коррекцией сахароснижающей терапии.

Через шесть месяцев лечения в клиничко-диагностической лаборатории всем пациентам проведено повторное измерение уровня HbA<sub>1c</sub>, антропометрических показателей, повторно выполнены эхокардиография, электрокардиография, проведена проба с пост-окклюзионной реактивной гиперемией.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6. Для оценки достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента для рядов с нормальным распределением переменных. Различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Зависимость показателей оценивалась методом Спирмана с расчетом коэффициента корреляции. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где M – среднее арифметическое, SD – среднестатистическое отклонение.

## Результаты

Оценка состояния компенсации углеводного обмена по интегральному показателю HbA<sub>1c</sub> не показала наличия соотношения между имеющимися признаками диастолической и эндотелиальной дисфункции и степенью компенсации диабета. В обеих группах признаки диастолической дисфункции и эндотелиальной дисфункции были определены более чем у 70% пациентов независимо от уровня гликированного гемоглобина (у 72% пациентов с уровнем HbA<sub>1c</sub> < 7,5% и у 73% пациентов с уровнем HbA<sub>1c</sub> > 7,5%).

При помощи инструментальных обследований в отделении функциональной диагностики было изучено влияние длительности СД на состояние диастолической и эндотелиальной функции. Распространенность диастолической дисфункции и эндотелиальной дисфункции при длительности СД более 5 лет достоверно выше, чем при длительности заболевания менее 5 лет (рисунок).

Было проведено сравнение антропометрических показателей, скорости кровотока, состояния диастолической и эндотелиальной функций у пациентов основной группы (до и после завершения терапии эксенатидом) и пациентов контрольной группы (таблица).

В группе эксенатида отмечено снижение HbA<sub>1c</sub> по сравнению с группой контроля (основная группа – с  $8,2 \pm 1,2$  до  $7,4 \pm 1,1\%$ , контрольная – с  $7,6 \pm 0,7$  до  $7,4 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,0008$ ).

У пациентов, принимавших эксенатид, также зафиксировано уменьшение массы тела – в среднем на 6 кг, в группе сравнения этот показатель практически не изменился.

Соотношение E/A у пациентов, получающих лечение эксенатидом, увеличилось с  $0,8 \pm 0,2$  до  $0,9 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ), пик E вырос с  $68,2$  до  $73,9$  см/с,  $p < 0,09$ . В группе контроля, наоборот, отмечалось ухудшение соотношения E/A.

В основной группе при проведении пробы с окклюзионной гиперемией наблюдалась тенденция

Таблица. Сравнительная характеристика скорости кровотока, диастолической и эндотелиальной функции, антропометрических показателей основной и контрольной групп до и после лечения

Показатель	До начала терапии			После шестимесячного курса терапии		
	Баета (n = 50)	Контрольная группа (n = 20)	P	Баета (n = 50)	Контрольная группа (n = 20)	P
E, см/с	68,2 ± 17,1	67,8 ± 15,4	0,9	73,9 ± 16,9	66,7 ± 12,9	0,09
A, см/с	77,3 ± 12,3	77,4 ± 9,6	0,9	77,1 ± 12,0	78,9 ± 9,1	0,5
E/A	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,06	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,03
IVRT, мс	83,5 ± 34,9	87 ± 26,7	0,6	77,4 ± 25,6	88,2 ± 25,9	0,1
DT, мс	148,9 ± 48,3	151,8 ± 53,3	0,8	134,1 ± 45,2	156,3 ± 51,8	0,07
Изм. d, %	3,6 ± 6,8	4,8 ± 6,9	0,5	4,8 ± 4,9	2,5 ± 5,3	0,08
QT, мс	434,8 ± 20,3	419,2 ± 16,7	0,003	416 ± 23,2	416,2 ± 17,6	0,9
M тела, кг	100 ± 11,5	92 ± 11,40	0,01	94,1 ± 10,7	92 ± 11,4	0,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,1 ± 3,8	33 ± 3,1	0,2	31,8 ± 3,6	33 ± 3,1	0,2
HbA <sub>1c</sub> , %	8,2 ± 1,2	7,6 ± 0,7	0,04	7,4 ± 1,1	7,6 ± 0,7	0,4

E – максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения; A – максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы; E/A – соотношение максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения и максимальной скорости кровотока во время предсердной систолы; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Изм. d – изменение диаметра плечевой артерии по данным пробы с постокклюзионной гиперемией; M тела – масса тела; ИМТ – индекс массы тела; QT – длительность интервала QT по данным ЭКГ; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.



к увеличению изменения диаметра плечевой артерии, которое в среднем составило от 3,6 до 4,8% с вероятностью 0,3 (в группе контроля данной тенденции не выявлено). При анализе данных электрокардиографии изначально в обеих группах пациентов не отмечено удлинение интервала QTs. После лечения в течение полугода в обеих группах уменьшилась длительность интервала QTs.

### Обсуждение

У пациентов с СД 2 типа выявлена зависимость диастолической дисфункции и состояния эндотелиальной функции от длительности СД. Полученные результаты позволяют считать, что назначение эксенатида благотворным образом влияет на состояние углеводного обмена и улучшает показатели эндотелиальной функции у пациентов с СД 2 типа, в подав-

ляющем большинстве имеющих нарушения даже при небольшой длительности заболевания. Проба с окклюзионной гиперемией продемонстрировала увеличение диаметра плечевой артерии, которое было получено только в группе пациентов, получающих эксенатид, хотя улучшение показателей углеводного обмена достигнуто в обеих группах. Таким образом, можно сказать, что в основе улучшения эндотелиальной функции лежит не только улучшение углеводного обмена, но и дополнительное вазопротективное действие аналогов ГПП-1, рецепторы которых обнаружены в эндотелии сосудов, сердце и во многих других органах и тканях.

Вместе с тем в группе пациентов, получающих эксенатид, определены показатели, свидетельствующие и об улучшении диастолической функции у пациентов

с СД 2 типа. Так, было отмечено увеличение соотношения E/A, что позволяет говорить о кардиопротективном эффекте препарата уже в ходе шестимесячного курса лечения.

### Выводы

1. Применение аналога ГПП-1 (эксенатид) улучшает состояние углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа.
2. Применение эксенатида снижает массу тела тучных пациентов с СД 2 типа.
3. Получены данные об улучшении показателей эндотелиальной функции, диастолической функции пациентов с СД 2 типа, что позволяет использовать препарат для коррекции кардиоваскулярных нарушений, которые отмечаются у подавляющего большинства пациентов независимо от состояния углеводного обмена. ☺

### Литература

1. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study // JAMA. 1979. Vol. 241. № 19. P. 2035–2038.
2. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 9. P. 1614–1619.
3. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD investigators // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325. № 5. P. 293–302.
4. Malberg K., Ryden L., Efendic S. et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year // J. Am. Coll. Cardiol. 1995. Vol. 26. № 1. P. 57–65.
5. Аметов А.С., Гиляревский С.Р., Дикова Т.Е. и др. Коррекция ранних нарушений функции сердца у больных сахарным диабетом типа 2 // Сердце. 2008. № 1. С. 61–63.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
7. Schannwell C.M., Schneppegeim M., Perings S. et al. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy // Cardiology. 2002. Vol. 98. № 1–2. P. 33–39.
8. Cabou C., Campistrone G., Marsollier N. et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 10. P. 2577–2787.

### Profile of left ventricular diastolic function and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2

A.M. Mkrtumyan<sup>1</sup>, S.V. Podachina<sup>1</sup>, M.A. Sviridova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

<sup>2</sup> Polyclinic of the Ministry of Economic Development and Trade of the Russian Federation

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

*A study was conducted to assess diastolic and endothelial functions in patients with diabetes mellitus type 2 treated by exenatide. Administration of exenatide contributed to improved state of carbohydrate metabolism as well as parameters of endothelial and diastolic functions in patients with diabetes mellitus type 2. The data obtained allow to recommend exenatide to be used for correction of cardiovascular disorders found in the vast majority of such patients irrespective of state of carbohydrate metabolism.*

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular disorders, endothelial function, diastolic function, exenatide