

Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений

О.А. Кисляк, Т.О. Мышляева, Н.В. Малышева

Российский государственный медицинский университет

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения, так как при СД наблюдается снижение качества жизни, ранняя инвалидизация и высокая летальность. Во всех странах отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом. Численность больных сахарным диабетом в настоящее время приближается к 200 млн. человек, причем основную часть (90%) пациентов составляют больные с сахарным диабетом 2 типа. Согласно прогнозам, при сохранении таких темпов роста к 2010 г. численность больных сахарным диабетом на планете достигнет 221 млн. человек, а к 2025 г. сахарный диабет предположительно будут иметь уже более 300 млн. человек [1].

Сахарный диабет 2 типа характеризуется развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, приводящих к полной потере трудоспособности и преждевременной смертности. По данным исследования Cost of Diabetes in Europe – Type 2 (CODE-2), изучавшего распространенность различных диабетических осложнений у больных сахарным диабетом (средний возраст обследованных 67 лет), осложнения имели 59% больных, причем у 23% обследованных было 2, а у 3% – 3 осложнения сахарного диабета 2 типа. Сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, цереброваскулярная – у 12% больных. Установлено, что при имеющемся сахарном диабете 2 типа риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем в его отсутствие. Больные сахарным диабетом 2 типа имеют такую же степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие инфаркт миокарда без наличия сахарного диабета. В большинстве развитых стран мира сахарный диабет занимает 3–4-е место в общей структуре смертности, является ведущей причиной слепоты и снижения зрения у взрослого населения.

Несмотря на успехи медицины, сахарный диабет остается одним из приоритетных заболеваний, социальная и медицинская значимость которых очевидна. Основной причиной летальности при сахарном диабете являются сосудистые осложнения, в патогенезе которых основная роль принадлежит гипергликемии и ее метаболическим эффектам. Риск макро- и микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа прямо зависит от уровня гликемии [2]. Анализ результатов исследования United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS) показал, что повышение уровня гликированного гемоглобина только на 1% повышает риск смертности, связанной с диабетом, на 21%, инфаркта миокарда – на 14%, болезней периферических сосудов – на 43%, микрососудистых осложнений – на 37%, развитие катаракты – на 19% [3]. Частота возникновения любых осложнений сахарного диабета, включая смерть больных, увеличивается пропорционально среднему уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c}.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных сахарным диабетом 1 и 2 типов составляет 35 и 75% соответственно. Продолжительность жизни у больных сахарным диабетом 2 типа меньше, а смертность (с учетом возраста) почти в два раза выше, чем у больных, не имеющих этого заболевания.

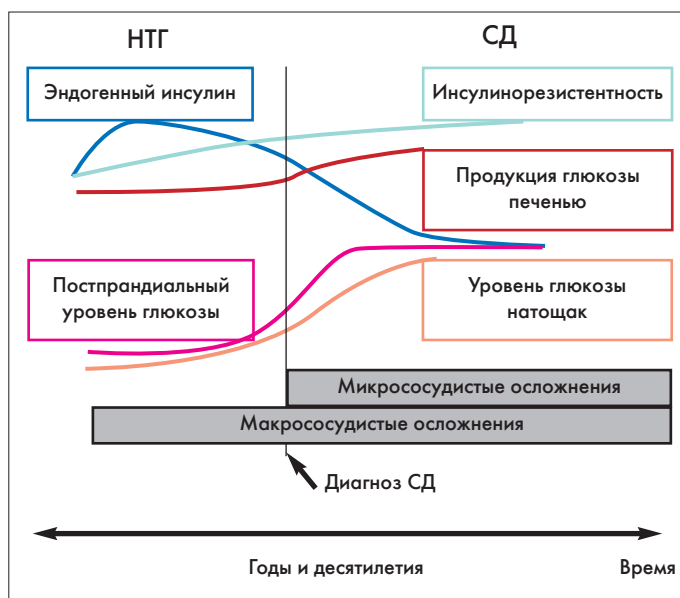


Рис. 1. Естественное течение СД

Высокий сердечно-сосудистый риск при СД обусловлен несколькими обстоятельствами. Во-первых, многие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеются у больных уже на стадии, предшествующей диабету (рис. 1). Как известно, в развитии сахарного диабета 2 типа ведущую роль играет инсулинорезистентность (ИР). В современной трактовке под инсулинорезистентностью следует понимать первичное селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (преимущественно скелетными мышцами) и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. В условиях инсулинорезистентности происходит снижение поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани (мышечная, жировая), повышение продукции глюкозы печенью, которые способствуют развитию гипергликемии. При адекватной способности β -клеток компенсировать повышение уровня глюкозы избыточной продукцией инсулина сохраняется состояние нормогликемии. Однако впоследствии при нарастании выраженности инсулинорезистентности происходит истощение инсулиносекреторной способности β -клеток и они перестают справляться с увеличивающейся нагрузкой глюкозой. Вначале это проявляется развитием гипергликемии в постпрандиальный (после приема пищи) период. Примером постпрандиальной гипергликемии является нарушенная толерантность к глюкозе. При дальнейшем прогрессировании нарушений секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и сохраняющейся инсулинорезистентности, нарушенная толерантность к глюкозе переходит в сахарный диабет 2 типа. Установлено, что ежегодно нарушенная толерантность к глюкозе переходит в сахарный диабет 2 типа у 4–9% пациентов. Таким образом, макрососудистые ослож-

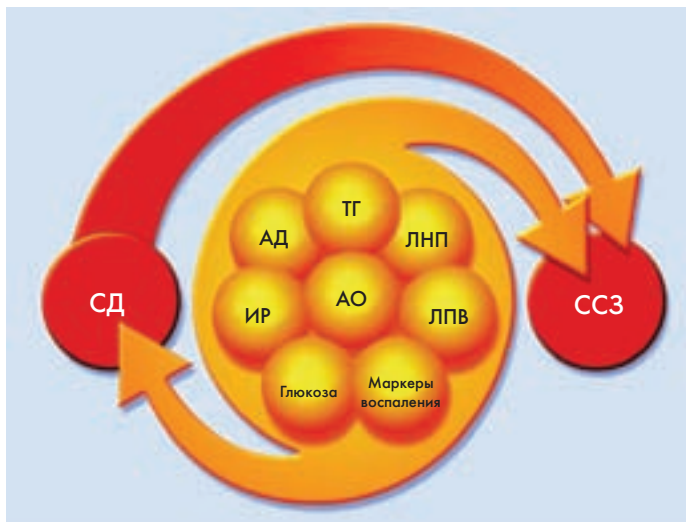


Рис. 2. Глобальный кардиометаболический риск

нения, являющиеся проявлением ССЗ, возникают значительно раньше развития полной картины СД.

Во-вторых, решающую роль в развитии осложнений сахарного диабета, обусловленного атеросклерозом, могут играть и такие факторы, как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия. Многие больные сахарным диабетом 2 типа еще до установления диагноза имеют несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая, помимо диабета, гиперлипидемию, артериальную гипертензию и избыточную массу тела. Так, у каждого второго больного сахарным диабетом выявляют дислипидемию, а избыточную массу тела имеют практически все больные этой категории. Этот «полигенный синдром», включающий в себя гипертриглицеридемию, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), нарушение гликемии натощак, как отдельное понятие впервые был введен в научный обиход под названиями «метаболический трисиндром», «синдром изобилия», а позднее как «метаболический синдром». Вначале возможная связь между составляющими этого синдрома многими игнорировалась, пока в 1988 г. G.M. Reaven и соавт. не выдвинули гипотезу об инсулинорезистентности как первопрочине развития так называемого метаболического синдрома. Большой интерес к проблеме метаболического синдрома в последнее десятилетие объясняется его широким распространением в популяции (до 20%), а также тем, что все его компоненты относятся к установленным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый коронарный синдром и инсульт. Возрастание суммарного индивидуального сердечно-сосудистого риска в несколько раз при сочетании его факторов обуславливает высокую медико-социальную значимость метаболического синдрома [4]. Более того, в настоящее время наличие метаболического синдрома рассматривают как основную причину высокого глобального кардиометаболического риска, объединяющего риск ССЗ и риск развития СД (рис. 2).

Наиболее часто у пациентов с сахарным диабетом 2 типа встречается артериальная гипертензия. Так, в исследовании UKPDS проанализировано, какими сердечно-сосудистыми заболеваниями уже были больны пациенты, у которых впервые был диагностирован сахарный диабет. Выяснилось, что артериальная гипертензия имела место почти у 65% больных, достаточно часто пациенты уже перенесли в прошлом инфаркт миокарда (34%) или имели

изменения на ЭКГ (33%). Заболевания периферических сосудов (макроангиопатия) регистрировались у 46% больных, а перенесенный инсульт – у 38% пациентов.

Артериальная гипертензия наблюдается примерно у 75–80% больных сахарным диабетом 2 типа и является причиной смерти более чем 50% больных. Доказанным является факт, что ассоциация сахарного диабета и артериальной гипертензии существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода у больных [5]. Сочетание этих заболеваний в определенной степени закономерно. Артериальная гипертензия и сахарный диабет патогенетически связаны. Частому их сосуществованию способствует взаимодействие общих наследственных и приобретенных факторов. Среди них как наиболее важные рассматривают следующие: генетическую предрасположенность к повышению артериального давления и сахарному диабету; задержку натрия в организме, а также ангиопатию и нефропатию, способствующие повышению артериального давления и развитию сахарного диабета; ожирению, особенно абдоминальному, которое может вызвать или усилить состояние инсулинорезистентности.

Анализируя причины возникновения и частое сосуществование гипертензии и диабета, многие исследователи обращали внимание на возможные общие механизмы их развития, а именно на сходный комплекс метаболических расстройств. В патогенезе артериальной гипертензии на фоне инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа принимают участие несколько факторов. В норме инсулин вызывает вазодилатацию, которая у здоровых лиц на фоне усиления симпатической активности, также обусловленной действием инсулина, не сопровождается изменением уровня АД. У больных с инсулинорезистентностью вазодилатирующий эффект инсулина блокируется, а развитие гиперинсулинемии активирует ряд механизмов, повышающих тоническое напряжение сосудистой стенки. Инсулинорезистентность сопровождается активацией симпатической нервной системы. Активация симпатической системы приводит к повышению контрактильности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Это сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и уровня артериального давления. В условиях гипергликемии увеличение фильтрации глюкозы в почечных клубочках сопровождается усилением ее обратного всасывания вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона. В результате возникает гиперволемия, приводящая к повышению ОПСС, сердечного выброса и уровня АД. Важную роль в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа играет дисфункция эндотелия. При гиперинсулинемии повышается продукция эндотелием вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина-1, тромбоксана А₂, и снижение оксида азота и простациклина, оказывающих вазодилатирующие эффекты. Кроме того, у больных сахарным диабетом повышена чувствительность к ангиотензину II и норадреналину, оказывающим сосудосуживающее действие. Эти изменения также могут быть связаны с недостаточной продукцией оксида азота. Полагают, что нарушение вазодилатации и усиление вазоконстрикции приводят к повышению тонуса сосудов, увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, к артериальной гипертензии. Активация метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса, индуцированная гиперинсулинемией, сопровождается повышением активности симпатических центров головного мозга. Кроме того, к повышению центральной активности симпатической нервной системы ведет подавление тормозящих

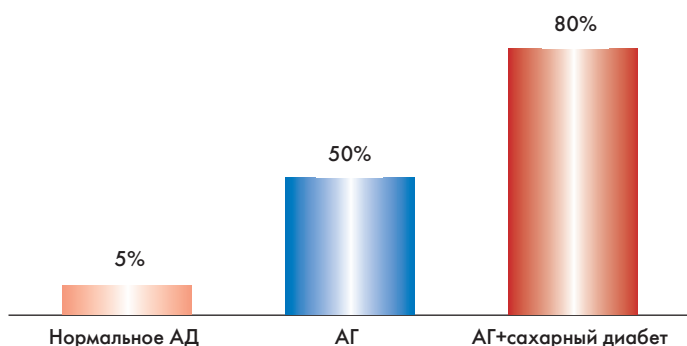


Рис. 3. Распространенность ГЛЖ в разных популяционных группах

воздействий со стороны барорецепторного аппарата крупных сосудов. Но, пожалуй, центральным звеном в патогенезе АГ при СД является высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [6].

Суточный профиль артериального давления у больных на фоне сахарного диабета имеет свои особенности и отличается от суточного профиля больных артериальной гипертензией без метаболических нарушений. Так, на фоне метаболических расстройств выявляется более высокий средний уровень как систолического, так и диастолического АД за сутки, в дневные и ночные часы. У достоверно большего числа пациентов наблюдается недостаточное снижение АД в ночные часы и ночная гипертензия. Еще одной особенностью суточного профиля АД у пациентов на фоне СД является повышение вариабельности систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы. Для больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией характерны также большая величина и скорость утреннего подъема АД. Независимо от среднего уровня АД, превышение вариабельности АД и более высо-

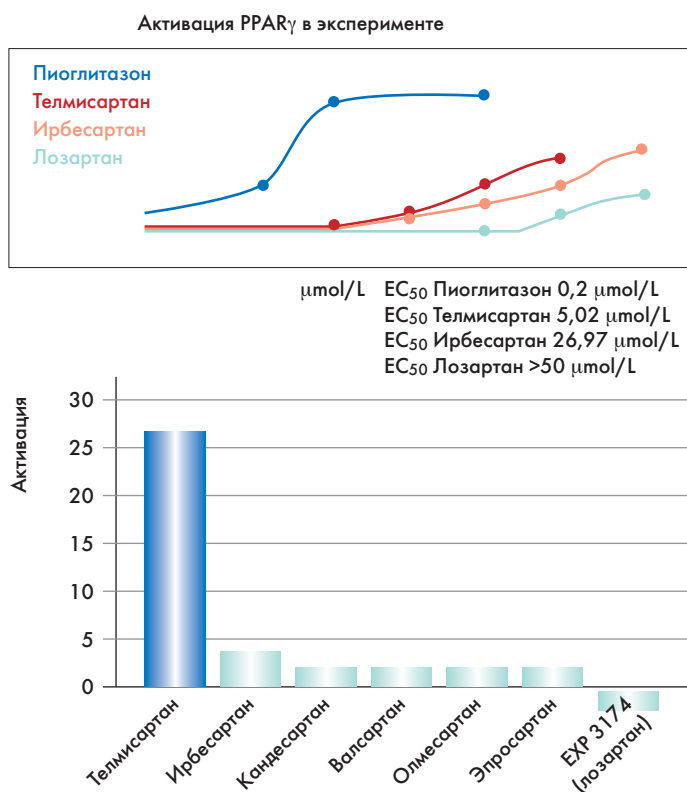
кая скорость утреннего подъема АД коррелируют с более тяжелым суммарным поражением органов-мишеней и рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией. С другой стороны, показано, что сахарный диабет (независимо от артериальной гипертензии и ожирения) сочетается с гипертрофией миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖ) и повышением жесткости артериальной стенки (рис. 3).

Частое сосуществование артериальной гипертензии и сахарного диабета, сопряженное с высоким риском сердечно-сосудистых событий, диктует необходимость определения принципов ведения пациентов с артериальной гипертензией и СД 2.

Во многих исследованиях показано, что важное значение для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД имеет жесткий контроль АД. Важность эффективного контроля АД для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом доказана во многих завершившихся исследованиях. По данным многоцентрового рандомизированного исследования UKPDS с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким уровнем АД, жесткий контроль гликемии достоверно снижает частоту микрососудистых осложнений, а жесткий контроль АД (менее 144/82 мм рт. ст.) значительно и достоверно снижает риск любых клинических осложнений, связанных с СД, на 24%; смертности, связанной с диабетом, на 32%; инсульта на 44%, диабетической ретинопатии и почечной недостаточности на 37%, снижения остроты зрения на 47%. Одним из наиболее важных выводов этого исследования является то, что риск летальности, развития микро- и макрососудистых осложнений СД в достоверно большей степени снижались при жестком контроле АД по сравнению с контролем уровня глюкозы крови [10, 12]. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) доказано, что достижение более низкого целевого АД (диастолическое АД менее 80 мм рт. ст.) у больных СД 2 сопровождалось дополнительным снижением сердечно-сосудистого риска на 51% [7]. Не менее впечатляющие результаты были получены в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation). Результаты исследования ADVANCE показали, что интенсивная антигипертензивная терапия на 14% снижает общую смертность и на 18% – риск сердечно-сосудистой смертности. Помимо этого, на 14% снижается вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений и на 21% почечных осложнений [8].

В настоящее время в рекомендациях по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г. сформулированы основные принципы ведения пациентов с АГ и СД [9]:

- У всех пациентов с СД, там, где это применимо, должны использоваться интенсивные немедикаментозные меры, с особым вниманием к снижению веса и уменьшению приема соли.
- Целевой уровень АД должен быть <130/80 мм рт. ст., и антигипертензивное лечение должно начинаться уже при высоком нормальном уровне АД.
- Для снижения АД могут использоваться все эффективные и хорошо переносимые препараты. Часто необходимы комбинации из двух и более лекарств.
- Имеющиеся доказательства подтверждают, что снижение АД оказывает защитное действие на возникновение и развитие нефропатии. Некоторая дополнительная нефропротекция может быть достигнута применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (антагонисты рецеп-

Рис. 4. Активация PPAR γ телмисартаном

Benson S.C. и соавт. Hypertension. 2004; 43: 993–1002

торов ангиотензина или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

- Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы должны быть основным компонентом комбинированной терапии и предпочтительны при монотерапии.

- Наличие микроальбуминурии требует использования антигипертензивной терапии уже при высоком нормальном исходном уровне АД. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы обладают выраженным антипротеинурическим эффектом, и их использование должно быть предпочтительным.

- Стратегия лечения должна быть направлена против всех факторов сердечно-сосудистого риска, включая применение статинов.

- Из-за множества случаев ортостатической гипотензии, измерение АД также должно проводиться и в вертикальном положении.

Таким образом, важнейшим принципом, который должен соблюдаться при выборе антигипертензивного средства при СД является назначение препаратов, блокирующих РААС. В настоящее время медикаментозное воздействие на РААС можно считать устоявшейся терапевтической методикой, применяемой для лечения артериальной гипертензии и профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и сердечно-сосудистой смертности (ССС). И ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), которые уменьшают эффекты ангиотензина II, доказали свою действенность в отношении контроля АД. При этом ИАПФ уменьшают эффекты АТII путем блокирования последнего этапа превращения ангиотензина I в АТII, а БРА (также известные как сартаны) не препятствуют образованию и циркуляции АТII, но специфически ингибируют связывание пептида с AT1 рецепторами. Помимо отчетливого гипотензивного эффекта оба этих класса препаратов обладают способностью оказывать органопротективное действие и предотвращать развитие новых случаев СД.

История создания БРА связана с уточнением роли различных рецепторов АТII, в связи с чем появились альтернативные по отношению к ИАПФ подходы к блокаде РААС через AT1 рецепторную систему. В настоящее время известно, что АТII реализует свои эффекты через два типа рецепторов – AT1 и AT2. Основными свойствами AT1 рецепторов являются медиация вазоконстрикции и повышение АД, реабсорбции натрия в почечных канальцах, пролиферации клеток, в том числе гладкомышечных клеток в сосудах и сердце, что приводит ко всем неблагоприятным эффектам в процессе сердечно-сосудистого континуума. Интерес представляют данные о том, что при абдоминальном ожирении и артериальной гипертензии наблюдается увеличение экспрессии генов рецепторов AT1, что, по видимому, способствует усилению отрицательных эффектов AT II.

Свойства AT2 рецепторов во многом противоположны. Их активация способствует дифференцировке клеток, регенерации тканей, апоптозу и возможно вазодилатации, подавляет клеточный рост. Поэтому применение БРА осуществляет блокаду AT1 рецепторов при сохранении способности циркулирующего ангиотензина II взаимодействовать с AT2 рецепторами, что способствует дополнительным органопротективным эффектам. Принципиальные отличия между БРА и ИАПФ заключаются именно в сохранении функции AT2 рецепторов. Поэтому эта новая группа препаратов заняла ведущее место в ряду антигипертензивных средств во многих странах и с каждым годом получает все более широкое распространение. Для этой группы препаратов в целом ряде клинических исследова-

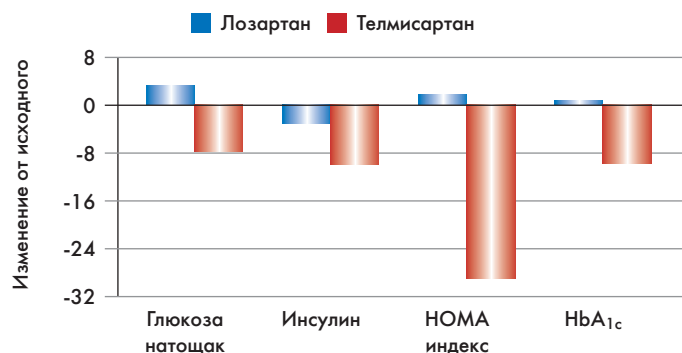


Рис. 5. Влияние телмисартана на показатели, связанные с инсулинорезистентностью
Vitale C. и соавт. *Cordiovasc Diabetol.* 2005; 4:6

ний (LIFE, RENAAL, DETAIL, AMADEO, IRMA-2 и др.) продемонстрированы выраженные органопротективные свойства, что проявляется в регрессе поражений органов-мишеней, ассоциированных с СД и метаболическим синдромом, таких, как гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия.

БРА не только являются эффективными, патогенетически обоснованными средствами для контроля АД при СД, но способны влиять не только на АД, но и на другие составляющие метаболического синдрома и СД (нарушение жирового и углеводного обмена). Данный эффект в той или иной мере характерен для большинства БРА. Известно, что процесс дифференцировки адипоцитов в огромной степени зависит не только от влияния АТII, но и от активности PPAR γ (рецепторов, активизируемых пролифератором пероксисом γ), которым в последнее время придается большое значение. Хорошо известно, что рецепторы, активизируемые пролифераторами пероксисом γ (PPAR γ) являются установленной терапевтической целью при лечении инсулинорезистентности, сахарного диабета и метаболического синдрома. В настоящее время при СД и метаболическом синдроме все чаще применяются агонисты PPAR γ рецепторов (пиоглитазон, розиглитазон). Установлена способность препарата из группы БРА телмисартан (Микардис) значительно активировать PPAR γ рецепторы. Он оказался единственным БРА, способным активировать PPAR γ рецепторы в физиологических концентрациях (рис. 4).

Последние исследования показывают, что телмисартан оказывает выраженное положительное влияние на инсулинорезистентность и характеристики углеводного обмена

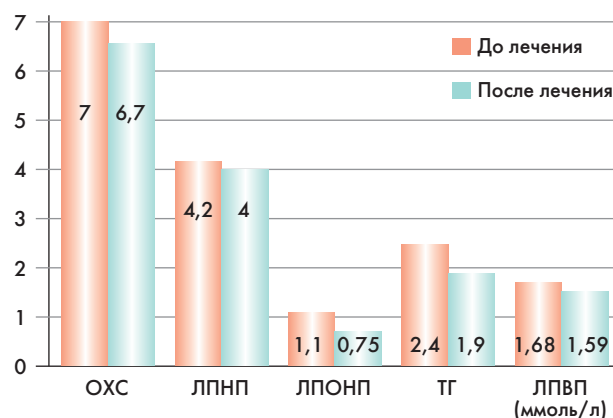


Рис. 6. Динамика показателей липидного обмена у пациентов с АГ и метаболическим синдромом на фоне лечения телмисартаном

(рис. 5). Имеются данные об отчетливом положительном влиянии телмисартана на липидный обмен. Так, в нашем исследовании эффектов телмисартана у пациенток с метаболическим синдромом было выявлено, что телмисартан в дозе 80 мг в течение 8 недель оказал выраженное влияние на показатели липидного обмена, а именно на уровень общего холестерина, ЛПОНП и, что особенно важно, на уровень триглицеридов (рис. 6). Если до начала исследования уровень ТГ > 1,69 ммоль/л определялся у 77% пациенток, то через 8 недель лечения телмисартаном повышенный уровень ТГ сохранялся только у 45% пациенток. Эти положительные метаболические эффекты телмисартана сопровождались его отчетливым и полноценным антигипертензивным действием. В проведенном нами исследовании было выявлено, что даже монотерапия телмисартаном в дозе 80 мг в сутки оказывала антигипертензивный эффект у

женщин как с мягкой, так и с умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Значительно снизились не только средние цифры САД и ДАД во все периоды суток, но и нагрузка давлением по показателю ИВ (индекс времени гипертензии), что, как известно, особенно важно в плане влияния повышенного АД на состояние органов-мишеней. И наконец, нами было выявлено достоверное и значительное уменьшение уровня микроальбуминурии у обследованных пациенток, что свидетельствовало о его выраженном органопротективном действии.

Программа ONTARGET, в которой исследуется влияние блокады РААС с использованием телмисартана на многие составляющие сердечно-сосудистого континуума, и окончание которой ожидается в 2008 г., позволит получить новые данные о результатах лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД.

Литература

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study (UKPDS 35). *BMJ* 321:405-412, 2000.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br. Med. J.*, 1998, 317, 705-713.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *MEDIA MEDICA*, Москва, 2004, 163 с.
5. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol.* 2005; 42:S17-S25.
6. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии. Под редакцией академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. *MEDIA MEDICA*, Москва, 2005, 415-433.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the HOT randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
8. ADVANCE trial study group rationale and design of the study: ADVANCE randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19: S21-S28.
9. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens* 2007, 25, 1105-1187.