

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: состояние проблемы

И.И. Дедов, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) стоит в первом ряду среди проблем медицинской науки и здравоохранения. Это заболевание, распространяясь со скоростью «эпидемии», подрывает здоровье населения практически всех наций и всех возрастов. Эпидемиологи Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют, что немногим более чем через 20 лет (к 2025 г.) численность больных СД 2 удвоится и превысит 300 млн. человек [17].

Сахарный диабет представляет собой классическую модель поражения микро- и макрососудистого русла, что проявляется в развитии типичных осложнений этого заболевания: **диабетической ретинопатии** у 80-90% больных, **диабетической нефропатии** у 35-40%, **атеросклероза магистральных сосудов** (сердца, мозга, нижних конечностей) у 70% больных. Столь масштабного поражения всего сосудистого русла не происходит ни при одном другом заболевании (иммунной или иной природы). Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД 2 является поражение сердечно-сосудистой системы – инфаркт, сердечная недостаточность, инсульт. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации [2] смертность больных СД 2 от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности составляет около 60%, что совпадает с данными мировой статистики [8]; смертность от инсульта в 1,5 раза превышает таковую в мире (17% и 12% соответственно) [2, 8]. При СД 2 частота развития сердечно-сосудистой патологии в 3-4 раза выше по сравнению с лицами без СД. Проспективное исследование, проведенное на большой популяции больных СД 2 в Финляндии, показало, что риск сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа, не имеющих ишемической болезни сердца (ИБС), идентичен таковому у лиц без СД, перенесших инфаркт миокарда [7]. В чем причина столь высокой предрасположенности больных СД к патологии сердечно-сосудистой системы? Для ответа на этот вопрос необходимо проанализировать возможные факторы риска развития атеросклероза у больных СД. Эти факторы условно можно разделить на **неспецифические**, которые могут встречаться у любого человека, имеющего или не имеющего СД 2, и **специфические**, которые выявляются только у больных СД (табл. 1).

Перечисленные неспецифические факторы при СД 2 приобретают бóльшую атерогенность по сравне-

Таблица 1

Неспецифические факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии	
Модифицируемые	Немодифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипертония • Дислипидемия • Ожирение • Курение • Гиподинамия 	<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст • Мужской пол • Менопауза • Наследственная отягощенность по ИБС

нию с лицами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе. По данным исследования MRFIT [11], при равной степени повышения систолического АД смертность от сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 в 2-3 раза превышает таковую у лиц без СД. В этом же исследовании продемонстрировано, что при равной выраженности гиперхолестеринемии сердечно-сосудистая смертность в 2-4 раза превышает таковую у лиц без СД. Наконец, при сочетании трех факторов риска (гипертонии, гиперхолестеринемии и курения) опять же смертность у больных СД 2 в 2-3 раза выше, чем у лиц без СД (рис. 1).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что неспецифические факторы риска атерогенеза сами по себе не могут объяснить столь высокой смертности при СД. По-видимому, сахарный диабет несет в себе дополнительные (специфические) факторы риска, которые либо имеют самостоятельное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, либо повышают атерогенность неспецифических факторов риска. К специ-

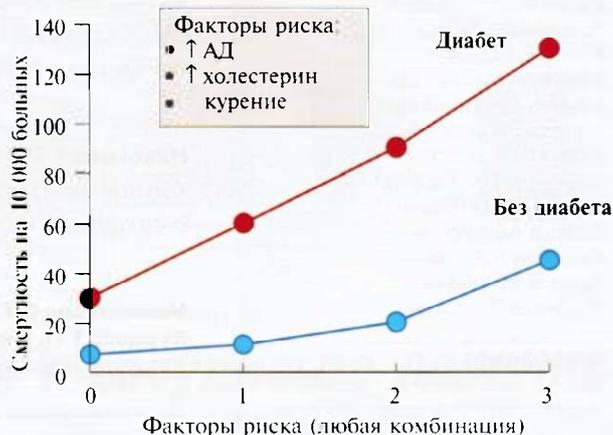


Рис. 1. Сердечно-сосудистая смертность и сахарный диабет.

фическим факторам риска атерогенеза при СД 2 относятся: гипергликемия; гиперинсулинемия; инсулинорезистентность.

Гипергликемия как фактор риска атерогенеза при СД 2 типа

В исследовании UKPDS [12] прослежена четкая прямая зависимость между качеством компенсации углеводного обмена (HbA_{1c}) и частотой развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 (рис. 2). Чем хуже метаболический контроль, тем выше частота сосудистых осложнений.

Статистическая обработка материала, полученного в исследовании UKPDS, показала, что изменение HbA_{1c} на 1 пункт (от 8 до 7%) сопровождается достоверным изменением частоты развития микроангиопатий (ретинопатии, нефропатии), но недостоверным изменением частоты развития инфаркта миокарда (табл. 2).

Таблица 2

Влияние качества компенсации углеводного обмена на частоту развития микро- и макроангиопатий при СД типа 2 (по данным UKPDS)

Осложнения	Снижение уровня HbA _{1c} на 1%	Повышение уровня HbA _{1c} на 1%
Микроангиопатии	На 25%	На 37%
Инфаркт миокарда	На 16% (НД)	На 14%

НД – недостоверно ($p > 0.05$).

Создается парадоксальная ситуация: повышение уровня HbA_{1c} приводит к достоверному увеличению частоты инфаркта миокарда, но снижение содержания HbA_{1c} не сопровождается значимым уменьшением сердечно-сосудистой патологии. Причина этого не вполне ясна. Можно предположить несколько объяснений.

1. Достижение уровня HbA_{1c} = 7% не является показателем достаточно хорошей компенсации угле-

водного обмена для того, чтобы снизить скорость прогрессирования атеросклероза.

2. Снижение уровня HbA_{1c} до 7% не означает нормализации других показателей углеводного обмена – гликемии натощак и/или гликемии после еды, которые могут оказывать самостоятельное независимое воздействие на прогрессирование атеросклероза.

3. Нормализации только углеводного обмена при сохраняющейся дислипидемии и артериальной гипертензии явно недостаточно для снижения риска атерогенеза.

Первая гипотеза подтверждается данными о том, что макрососудистые осложнения начинают развиваться при значениях HbA_{1c} гораздо меньших, чем 7%. Так, у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) при значениях HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ частота развития ИБС в 2 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 1.5 раза выше, чем у лиц с нормальным углеводным обменом [10]. Стартовавшее в мае 2001 г. международное исследование ADVANCE [18] поставило целью определить, можно ли при более жесткой компенсации углеводного обмена (при достижении уровня HbA_{1c} $< 6.5\%$) снизить риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа. Ответ будет получен через 4.5 года лечения.

Вторая гипотеза основывается на данных об атерогенном воздействии **постприандиальной гипергликемии, определяемой через 2 ч после еды**. Большую часть суток человек проводит в состоянии после еды. Если в норме повышение гликемии после еды не превышает 8 ммоль/л, то у больных диабетом постприандиальные пики гликемии могут достигать 15-20 ммоль/л и выше. Погашение этих пиков при СД типа 2 происходит крайне медленно, поскольку отсутствует быстрая фаза секреции инсулина [17]. В результате клетки всех тканей, в первую очередь эндотелиальные клетки сосудов, подвергаются многократным ежедневным перепадам гликемии (от нормальных значений перед едой до выраженной гипергликемии после еды). В ряде работ показано, что перепады гликемии от 5 до 20 ммоль/л оказывают более губительное действие на клетки эндотелия человека, чем стабильная гликемия на уровне 20 ммоль/л. Развивающаяся при этом дисфункция эндотелия стремительно ведет к развитию сосудистых осложнений СД. Клиническое исследование DECODE продемонстрировало, что повышение гликемии через 2 ч после пищевой нагрузки более 8-9 ммоль/л сопровождается двукратным риском, а выше 14 ммоль/л – трехкратным риском сердечно-сосудистой смертности [1]. Для выявления флюктуаций гликемии в течение суток не всегда следует ориентироваться на интегральный показатель компенсации углеводного обмена (HbA_{1c}), который может не превышать целевого значения 7% даже при ежедневных перепадах гликемии от 5 до 15 ммоль/л. Так, в ходе исследований установлено, что при значениях

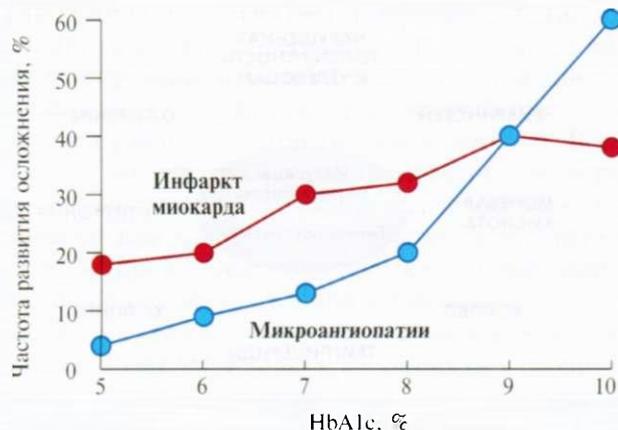


Рис. 2. Гипергликемия и риск сосудистых осложнений СД.

HbA1c в пределах 7% около 77% больных имеют постпрандиальную гликемию более 10 ммоль/л, несущую в себе высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Исходя из данных экспериментальных и клинических исследований [1], можно предположить, что для предупреждения сердечно-сосудистой патологии при СД 2 необходимо контролировать не только гликемию натощак и уровень HbA1c, но и устранять постпрандиальные пики гликемии.

Недавно появились препараты (секретагоги), способные быстро (в течение нескольких минут или секунд) стимулировать первую фазу секреции инсулина в ответ на прием пищи. К этим препаратам относятся репаглинид (Новонорм) – производное бензойной кислоты, и натеглинид (Старликс) – производное D-фенилаланина. Преимуществом этих препаратов является их быстрое и обратимое связывание с рецепторами на поверхности β -клеток поджелудочной железы, что обеспечивает кратковременную стимуляцию секреции инсулина, действующую только в момент приема пищи. Быстрый период полувыведения препаратов позволяет избежать опасности гипогликемических состояний.

Проверить гипотезу об атерогенном воздействии постпрандиальной гипергликемии можно только в проспективных рандомизированных исследованиях. В ноябре 2001 г. стартовало крупное международное исследование «NAVIGATOR», целью которого является оценка превентивной роли натеглинида в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Длительность исследования составит 6 лет.

Гиперинсулинемия как фактор риска атерогенеза при СД 2 типа

Гиперинсулинемия неизбежно сопутствует развитию СД 2 как компенсаторная реакция для преодоления инсулинорезистентности (ИР) периферических тканей. Существует немало клинических доказательств тому, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС у лиц, не имеющих СД 2 типа: исследования Paris prospective (около 7000 обследованных), Busselton (более 1000 об-



Рис. 3. Связь коронарной смертности и уровня инсулина плазмы.

следованных) и Helsinki Policemen (982 обследованных) (мета-анализ V.Balkau) [13]. Так, в Парижском исследовании [4] выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией инсулина плазмы натощак и риском коронарной смерти (рис. 3).

В последние годы аналогичная зависимость выявлена и для больных, уже имеющих СД 2 [3]. Этим данным есть экспериментальное обоснование. Работы R.Stout в 80-х годах и K.Naruse в последние годы свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза. Таким образом, гиперинсулинемия играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза как у лиц, предрасположенных к развитию СД, так и у больных СД 2.

Инсулинорезистентность (ИР) как фактор риска атерогенеза при СД 2

В 1988 г. G.Reaven первым предположил роль ИР в патогенезе целой группы метаболических нарушений, включающих нарушенную толерантность к глюкозе, дислипидемию, ожирение, артериальную гипертензию, и объединил их термином «метаболический синдром» [14]. В последующие годы понятие метаболический синдром расширилось и дополнилось нарушениями системы коагуляции и фибринолиза, гиперурикемией, дисфункцией эндотелия, микроальбуминурией и другими системными изменениями [5]. Все без исключения компоненты, входящие в понятие «метаболический синдром», в основе которого лежит ИР, представляют собой факторы риска развития атеросклероза (см. схему).



Как правило, в клинических исследованиях ИР определяют косвенным методом по уровню инсулина плазмы крови, считая гиперинсулинемию эквивалентом ИР. Между тем, наиболее точными методами выявления ИР являются расчеты тканевой чувствительности к инсулину в ходе эуликемического гиперинсулинемического клэмпса или при проведении внутривенного теста толерантности к глюкозе (в/в ТТГ). Однако работ, в которых изучалась взаимосвязь между ИР (измеренной точными методами) и риском сердечно-сосудистой патологии, крайне мало.

Недавно завершилось исследование IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), целью которого было оценить взаимосвязь между ИР (определяемой при в/в ТТГ) и сердечно-сосудистыми факторами риска в популяции лиц без СД и больных СД 2 [6]. В качестве маркера атеросклеротического поражения сосудов измерялась толщина стенки сонной артерии. В результате исследования была выявлена четкая зависимость между степенью ИР и выраженностью абдоминального ожирения, атерогенностью липидного спектра крови, активацией системы коагуляции, а также толщиной стенки сонной артерии как у лиц без СД, так и у больных СД 2 типа. Расчетными методами было показано, что на каждую 1 единицу ИР толщина стенки сонной артерии увеличивается на 30 мкм [9].

Учитывая несомненную роль ИР в развитии сердечно-сосудистой патологии, можно предположить, что устранение ИР окажет превентивное воздействие в отношении развития атеросклеротических осложнений при СД 2.

До недавнего времени единственным препаратом, направленным на снижение ИР (преимущественно печеночной ткани), был метформин из группы бигуанидов. Однако в конце 90-х годов появилась новая группа препаратов, способных снижать ИР мышечной и жировой тканей — тиазолидиндионы (глитазоны). Эти препараты воздействуют на рецепторы ядер клеток (PPAR γ -рецепторы), в результате чего в клетках-мишенях повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов. В частности, повышается активность переносчиков глюкозы в ткани (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4), глюкокиназы, липопротеинлипазы и других ферментов. В настоящее время зарегистрированы и активно используются для лечения больных СД 2 два препарата из этой группы: пиоглитазон (Актос) и розиглитазон (Авандия). Вопрос — смогут ли эти препараты оказать профилактическое воздействие на развитие сердечно-сосудистой патологии при СД 2 — пока открыт. Для ответа потребуется проведение клинических испытаний по всем правилам доказательной медицины.

В 2002 г. стартовало новое международное контролируемое исследование DREAM, в котором поставлена цель оценить превентивный эффект розиглитазона у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе в отношении риска развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты планируется оценить через 5 лет лечения.

Особенности патологии сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете

Сахарный диабет накладывает отпечаток и на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, затрудняя их диагностику и лечение. Клиническими особенностями коронарной патологии при СД 2 являются:

- одинаковая частота развития ИБС у лиц обоего пола: при СД женщины теряют свою природную защищенность от развития атеросклероза коронарных артерий;
- высокая частота безболевых (немых) форм хронической и острой коронарной недостаточности, влекущих за собой высокий риск внезапной смерти. Причиной безболевых форм инфаркта миокарда считают нарушение иннервации сердечной мышцы вследствие развития диабетической нейропатии;
- высокая частота постинфарктных осложнений: кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма;
- высокая постинфарктная смертность;
- низкая эффективность нитропрепаратов в лечении ИБС.

Трудность диагностики ИБС при СД диктует необходимость проведения активного скрининга патологии сердца у больных СД типа 2 в группах высокого риска даже при отсутствии клинической симптоматики. Диагностика ИБС должна базироваться на следующих методах обследования.

Обязательные методы: ЭКГ в покое и после физической нагрузки; рентгеноскопия грудной клетки (для определения размеров сердца).

Дополнительные методы (в условиях кардиологического или оснащенного необходимым оборудованием стационара): холтеровское мониторирование ЭКГ; велоэргометрия; эхокардиография; стресс-эхокардиография; коронарная ангиография; вентрикулография; сцинтиграфия миокарда.

Принципы лечения сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2

Принципы лечения ИБС при СД 2 основаны на коррекции специфических и неспецифических факторов риска: гипергликемии и инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений системы коагуляции. Обязательным компонентом в лечении ИБС и профилактике тромбообразования является применение аспирина в небольших дозах. При неэффективности лекарственной терапии рекомендуется хирургическое лечение ИБС — установка стентов, аортокоронарное шунтирование.

Эффективное лечение сердечно-сосудистой патологии при СД возможно только при комплексном контроле всех факторов риска. Согласно «Национальным стандартам оказания помощи больным сахарным диабетом» [17], основанным на международных рекомендациях, основными целями в лечении больных СД типа 2 являются: стабилизация углеводного обмена и поддержание показателей HbA1c $\leq 7\%$, гликемии натощак $\leq 5.5-6.5$ ммоль/л, гликемии через 2 ч после еды – $7.5-9.0$ ммоль/л; стабилизация уровня АД $\leq 130/80$ мм рт.ст.; коррекция дислипидемии и поддержание уровня общего

холестерина ≤ 4.8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≤ 3 ммоль/л, триглицеридов ≤ 1.7 ммоль/л.

Анализ качества медицинской помощи в крупных городах США показал, что только 3.2% больных СД 2 достигают совокупности указанных целей [18]. Соответственно немало усилий еще придется приложить национальным системам здравоохранения, чтобы обеспечить возможность предоставления необходимой помощи больным СД и добиться выполнения соответствующих рекомендаций как со стороны врача, так и со стороны пациента.

Литература

1. King H., Aubert RE., Herman WH. // *Diabetes Care.*-1998.-Vol.21.- P.1414-1431.
2. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. // *Сах. диабет* - 2001-№3 стр. 2-4
3. Pickup J., Williams G., eds. // *Handbook of Diabetes*, 2nd edition.-1999, Blackwell Science.
4. Mukamal KJ. et al. // *Diabetes Care.*-2001.-V.24.-P.1422-1427.
5. Stalmer J., Vaccaro O., Neaton JD., Wentworth D. // *Diabetes Care.*-1993.-Vol.16.- P.1414-1431.
6. Stratton I., Adler A., Neil H. et al. // *BMJ.*-2000.-Vol.321.-P.405-412.
7. Balkau B., Shipley M., Jarrett RJ., et al. // *Diabetes Care.*-1998.-Vol.21.- P.360-367.
8. ADVANCE Management Committee. // *Diabetologia.*- 2001.-Vol.44.- P.1118-1120.
9. Weyer C., Bogardus C., Mott DM, Pratley RE. // *J.Clin.Invest.*-1999.- V.104.-P.787-794.
10. The DECODE Study Group. // *Arch.Intern.Med.*-2001.-Vol.161.-P.397-405.
11. Balkau B., Eschwege E. // *Diabetes, Obesity & Metab.*-1999.- V.1(suppl.1).-P.S23-S31.
12. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N. et al. // *Diabetes.*-1991.-V.40.-P.796-799.
13. Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. // *Diabetologia.*-2000.- V.43.-P.148-155.
14. Reaven GM. Banting lecture 1988. // *Diabetes.*-1988.-V.37.P.1595-1607.
15. Siani A. // *Nutr. Metab. Cardiovasc.Dis.*-2001.-V.11.-P.217-220.
16. Haffner SM., D'Agostino RJ., Mykkanen L. et al. // *Diabetes Care.*- 1999.-V.22.-P.562-568.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом (Методические рекомендации). – М. Медиа Сфера.-2002.-88 с.
18. McFarlane SI., Jacober SJ., Winer N., et al. // *Diabetes Care.*-2002.- V.25.-P.718-723.