

Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Мкртумян А.М.

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва
(ректор — заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор О.О. Янушевич)

В статье рассматриваются основные аспекты патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний при нарушении углеводного обмена. Представлены результаты исследования ADVANCE, подтверждающие роль интенсивного контроля гликемии в снижении общего риска диабетических осложнений, а также в положительной тенденции к снижению риска сердечно-сосудистой смерти.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, сердечно-сосудистые заболевания

The level of glycemia as a risk factor of cardiovascular diseases

Mkrtumyan A.M.

Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow

The paper deals with the main aspects of pathogenesis of cardiovascular diseases in patients with disturbed carbohydrate metabolism. Results of the ADVANCE study are presented that confirm the importance of intensive control of glycemia for the reduction of the overall risk of diabetic complications and death from cardiovascular pathology.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, cardiovascular diseases

Целое поколение врачей хорошо помнит то недалекое время, когда лечение сахарного диабета 2 типа (СД2) сводилось к смягчению клинических симптомов (сухость, жажда, полиурия, зуд) и предупреждению грозного метаболического осложнения — комы. В течение последних десятилетий, когда опасность острых осложнений СД была преодолена, акценты сместились в сторону предупреждения поздних осложнений, включая сосудистые и невропатии. Естественно, что возрос интерес к пониманию механизмов развития сосудистых осложнений СД2. Сердечно-сосудистые осложнения на сегодня являются основной причиной смерти пациентов с СД2. При этом, уместно отметить, что поражаются как крупные артерии, так и капилляры, чьи rareфикация 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 за грудиной (стенокардия) (рис. 1).

Однако боль не всегда сопровождает ишемию миокарда (немая ишемия). Разрыв и эрозия коронарной бляшки приводят к формированию тромба в коронарной артерии и развитию

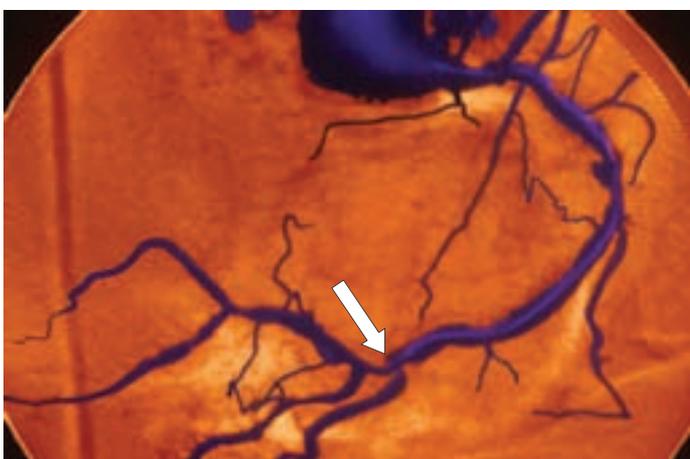


Рис. 1. Стеноз правой коронарной артерии у больного СД2 на коронарной ангиограмме

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 пациент с клинически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) страдает СД, и практически те же 20% 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 СД2, чем у людей такого же возраста без диабета. Риск смертности от ИБС у больного СД2 соответствует риску больного без диабета, уже перенесшего инфаркт миокарда. Для диабета характерно системное поражение сосудов. СД2 — 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 СД2?» Исследование DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria)

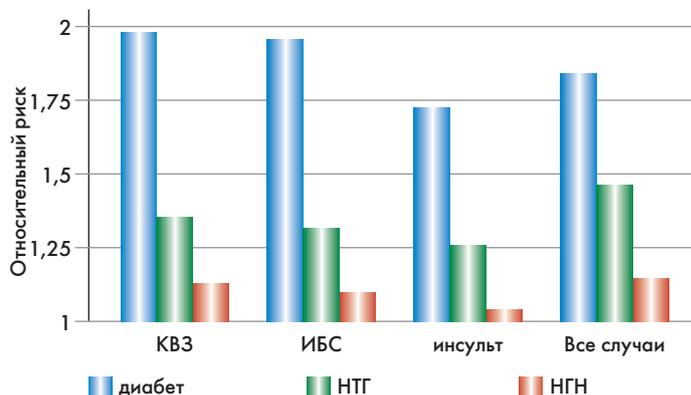


Рис. 2. Роль нарушений углеводного обмена в развитии сердечно-сосудистых осложнений (DECODE study group: Arch Intern Med 161: 397-404, 2001)

КВЗ — сердечно-сосудистые заболевания
НГН — нарушенная гликемия натощак

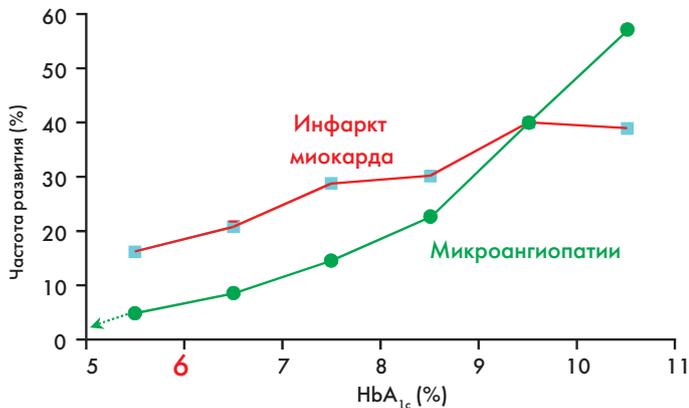


Рис. 3. Уровень гликированного гемоглобина и сосудистые осложнения при СД2

in Europe) [4] однозначно называет фактором риска макрососудистых осложнений нарушение углеводного обмена с периода нарушения толерантности к углеводам (НТГ) (рис. 2).

Ставшее хрестоматийным исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) выявило тесную корреляцию между уровнем HbA_{1c} и микро- и макрососудистыми осложнениями [5] при СД2 (рис. 3).

Цепь событий, которые начинаются с действия такого фактора риска, как СД, 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, формированию хронической сердечной недостаточности и терминальному поражению сердца (рис. 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 изменяется. Общее число лиц с нарушением углеводного обмена остается прежним, лишь доля НТГ возрастает до 40%. Из этого следует вывод, что самой частой причиной развития инфаркта миокарда, видимо, является нарушение углеводного обмена, часто протекающее латентно.

Влияние фактора гипергликемии на сосуды

1. Подавляет регенерацию эндотелиальных клеток и замедляет восстановление эндотелия после повреждения. (Эксперимент Ceriello A. [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 ЛПНП (гликированные ЛПНП легко окисляются и, имея большое сходство к рецепторам макрофагов, приводят к образованию «пенистых» клеток внутри артериальной стенки).
4. Нарушает систему гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена и факторов V, VII и VIII, нарушение фибринолиза).
5. Активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы.

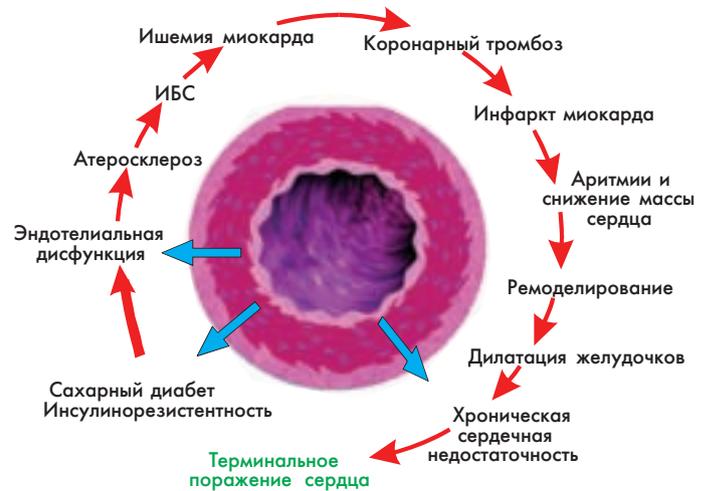


Рис. 4. Основные этапы развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2

Таким образом, глюкозозависимые механизмы (инсулинорезистентность, активация полиолового пути утилизации глюкозы, неферментативное гликирование белков) лежат в основе сосудистой патологии при СД2, ибо они изменяют осмотический, энергетический и электролитный статус в клетках, а также снижают 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, убихиноны, 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-MCP-1, IL-8), факторы роста (фактор роста тромбоцитов-PDGF, фактор 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 NO (оксида азота), в связи с чем снижается вазорелаксация, повышается вазоконстрикция.

Существует ли гликемический порог для сердечно-сосудистых заболеваний? Этот вопрос не только гликемического порога, но и причинно-следственных взаимоотношений. На рисунке 5 представлен гликемический порог макро- и микрососудистого риска, как натошак, так и через 2 часа после еды.

Таким образом, значительная доля заболеваемости и смертности среди пациентов с СД2 связана не с прямыми последствиями этого заболевания, а с развитием сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений. В эпидемиологических и обсервационных исследованиях были 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 СД2. Исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicon Modified Controlled Evaluation) было проведено с целью изучения эффективности режима интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида модифицированного высвобождения

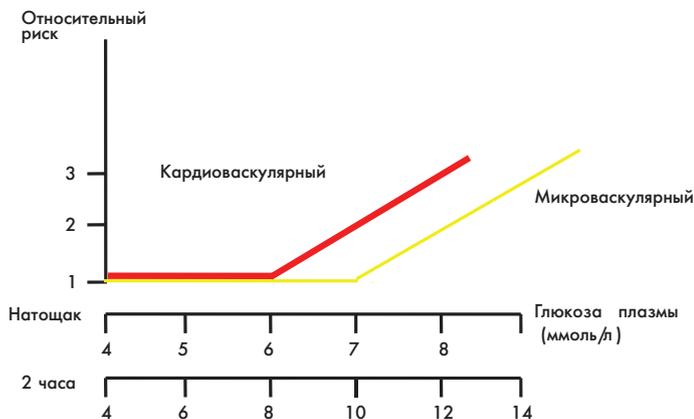


Рис. 5. Гликемический порог микро- и макроvascularного риска

(Диабетон МВ), а также эффективности антигипертензивной терапии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2.

Стратегия интенсивного контроля гликемии, основанная на применении Диабетона МВ, приводила к достоверному уменьшению риска развития первичной составной конечной точки, включавшей основные макро- и микрососудистые события. По сравнению со стандартным лечением в группе интенсивной терапии наблюдалось выраженное снижение относительного риска сосудистых осложнений на 10% ($p=0,013$). Стратегия лечения, основанная на применении Диабетона МВ, оказалась способной достоверно снизить относительный риск развития микрососудистых осложнений (на 14%; $p=0,014$), обусловленный, главным образом уменьшением риска развития или прогрессирования диабетической нефропатии на 21% ($p=0,006$). Диабетическая нефропатия — наиболее серьезное и инвалидирующее последствие диабета, являющееся причиной каждой пятой смерти среди пациентов с СД.

Кроме того, эти благоприятные сердечно-сосудистые эффекты были также ассоциированы со снижением на 30% риска развития макроальбуминурии ($p<0,001$), одного из достоверных маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений.

В группе интенсивного контроля гликемии наблюдалась положительная, хотя и не достоверная тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности (снижение относительного риска на 12%).

Результаты исследования ADVANCE выходят далеко за пределы имеющихся клинических доказательств, поскольку подтверждают, что интенсивный контроль гликемии, основанный на применении Диабетона МВ:

- позволяет безопасно контролировать уровни глюкозы крови и приводит к снижению уровня HbA_{1c} в среднем до 6,5%;
- достоверно уменьшает общий риск серьезных диабетических осложнений на 10%, в том числе риск развития или прогрессирования нефропатии на 21%, а также риск развития макроальбуминурии, которая является одним из сильных маркеров высокого сердечно-сосудистого риска на 30%.

В исследовании ADVANCE также наблюдалась положительная, хотя и статистически недостоверная тенденция к снижению риска сердечно-сосудистой смерти.

Главный руководитель исследования ADVANCE Стивен Мак Мэхон — профессор в области сердечно-сосудистой медицины и эпидемиологии в университете Сиднея и почетный консультант-эпидемиолог Королевского госпиталя им. принца Альфреда в Сиднее заявил: «Нам удалось достичь снижения среднего уровня HbA_{1c} — 6,5% при относительно низкой частоте побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости режима лечения, основанного на применении Диабетона МВ. В исследовании не наблюдалось какого-либо возрастания риска смерти вследствие более интенсивного контроля уровня глюкозы крови. Кроме того, лечение не приводило к значимой прибавке массы тела и, что особенно важно, частота эпизодов гипогликемии была очень низкой».

Литература

1. Cardiovascular diseases — Prevention and Control. WHO CVD strategy, 2001/2002.
2. 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.). — P. 577.
3. 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. — P. 854–865. [Erratum, *Lancet* 1998; 352: 1558.]
4. 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. — P. 617–621.
5. Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) // *B.M.J.* — 2000. — 321. — P. 405–412.
6. 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. — P. 2140–2144.
7. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation // *Metabolism.* — 2000. — 49. — P. 27–29.
8. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 1 (Suppl. T). — P. 19–26.

Мкртумян Ашот Мусаелович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва
E-mail: vagrashot@mail.ru