

# Кардиоваскулярная патология при сахарном диабете: патогенетические и клинические аспекты

Одной из наиболее широко обсуждаемых проблем диабетологии в последнее время являются сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета (СД). На 56-й научно-практической конференции с международным участием «Украинская школа эндокринологии» (17-18 мая, г. Харьков) этому вопросу было также уделено немало внимания. В частности, свой взгляд патофизиолога-эндокринолога на проблему кардиоваскулярной патологии при СД и возможности ее профилактики представила заведующая отделом экспериментальной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор **Виктория Витальевна Полторак**.



**В.В. Полторак**

— В настоящее время мы являемся свидетелями глобальной эпидемии СД. По оценкам Международной диабетической федерации (IDF), сегодня количество больных уже достигло 366 млн человек, а к 2030 г. согласно прогнозам экспертов этот показатель увеличится до 552 млн. При этом еще примерно у 400 млн человек будет отмечаться нарушение толерантности к глюкозе.

Крупный метаанализ, охвативший 97 проспективных исследований и 820 тыс. пациентов с СД, показал, что риск смерти от любой причины при диабете выше в 1,8 раза по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена соответствующего возраста (S.R. Seshasai et al., 2011). Соответственно, в популяции больных СД меньше прогнозируемая продолжительность жизни. Например, если человек заболевает СД в возрасте 50 лет, продолжительность его жизни уменьшается в среднем на 6,4 года. В настоящее время СД, а точнее его осложнения, занимает около 5% в структуре общей смертности, при этом львиная доля из этих 5% приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) — 50-80%.

В двадцатилетнем исследовании по оценке состояния здоровья медицинских работников Nurses' Health Study, проводившемся в США в период с 1976 по 1996 г. с участием 117 629 медсестер, было показано, что наличие диабета на момент включения в исследование в 5 раз увеличивало риск развития сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и инсульта) за указанный период времени по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. У пациентов, у которых СД был диагностирован уже в ходе исследования, относительный риск сердечно-сосудистых событий составил 2,82 до выявления диабета и 3,71 после (рис. 1). Эти данные поддерживают предположенную в 2005 г. A.I. Vinik гипотезу «тикающих часов», согласно которой риск кардиоваскулярных катастроф, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена, появляется гораздо раньше, чем диагностируется СД 2 типа. Иными словами, часовая бомба запускается задолго до клинических проявлений диабета. Также представленные данные согласуются с гипотезой «общей почвы»: СД и ИБС имеют общее генетическое прошлое и общие факторы риска, то есть они произрастают «из одной земли».

Сегодня уже понятно, что основным фактором, детерминирующим развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД, является инсулинорезистентность. Это убедительно демонстрирует исследование NHANES III, в котором изучали распространенность ИБС в популяции лиц старше 50 лет включая пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа. Было установлено, что у больных СД без метаболического синдрома (без выраженной инсулинорезистентности) кардиоваскулярная смертность сопоставима с соответствующим показателем в общей популяции. В то же время при метаболическом синдроме без СД 2 типа она в 1,5 раза выше, а при одновременном наличии метаболического синдрома и СД 2 типа более чем в 2 раза выше по сравнению с общей популяцией (рис. 2).

Факторы, способствующие развитию инсулинорезистентности, можно разделить на две группы — генетические и средовые. К первой группе относят изменение уровней экспрессии генов, кодирующих метаболические ферменты, инсулиновые рецепторы, пострецепторные инсулинсигнальные медиаторы и транскрипционные факторы, транспортеры глюкозы и жирных кислот. Факторы окружающей среды включают рацион питания, количество потребляемой пищи и малоподвижный образ жизни, провоцирующие ожирение, возраст, стресс, фертильный статус, различные гормоны и лекарства (например, гормон

роста и глюкокортикоиды), хронические инфекции, окислительный стресс, определенные патологические состояния (например, ВИЧ).

**Инсулинорезистентность клеток жировой ткани, мышц, печени и эндотелия сосудов является одним из ключевых звеньев в развитии гипергликемии, а также повышает кардиоваскулярный риск, причем посредством не только гипергликемии, но и других механизмов.** Установлено, что инсулинорезистентность приводит к повышению в крови уровней свободных жирных кислот, проатерогенных липидов и провоспалительных медиаторов (например, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), снижает продукцию антиатерогенных адипоцитокінов и уровень антиатерогенных липопротеинов (холестерина липопротеинов высокой плотности), усиливает синтез фибриногена и агрегацию тромбоцитов. Гипергликемия и повышение уровня свободных жирных кислот оказывают негативное воздействие на эндотелий, снижая синтез ключевого вазодилатора — оксида азота (NO) — и способствуя тем самым ускоренному развитию и прогрессированию атеросклероза. Гипергликемия усиливает окислительный стресс и способствует образованию в высоких концентрациях конечных продуктов гликозилирования, что также оказывает выраженное повреждающее действие на сосуды.

Глюкоза и свободные жирные кислоты, которые в нормальных уровнях являются основными энергетическими источниками обеспечения жизнедеятельности организма, в повышенных концентрациях обуславливают феномены глюко- и липотоксичности. Известно, например, что повышение уровня свободных жирных кислот сопровождается увеличением резистентности к инсулину, прежде всего мышечной ткани. Увеличение концентрации метаболитов жирных кислот в миоцитах (ацил-КоА, диацилглицерол и т.п.), связанное с повышенным поступлением и/или сниженным окислением жирных кислот в митохондриях, вызывает активацию каскада реакций, что

приводит к уменьшению стимулированной инсулином активности транспорта глюкозы.

В одной из экспериментальных работ изучали эффект долгосрочного повышения уровня свободных жирных кислот на вазодилатацию и образование NO в сосудах в ответ на четырехчасовую гиперинсулинемию при нормальном уровне глюкозы у инсулинчувствительных лиц. Было показано, что инфузия свободных жирных кислот и инсулина приводит к достоверно меньшему увеличению продукции NO и кровотока в нижних конечностях по сравнению с лицами, которым вводили только инсулин (H.O. Steinberg et al., 2000).

Исследование Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health с участием 3315 лиц с ИБС по данным коронарографии показало, что уровень свободных жирных кислот в крови является независимым предиктором общей и кардиоваскулярной смертности в этой когорте. У лиц со значительным повышением уровня свободных жирных кислот в крови относительный риск смерти от любой причины составил 1,58 ( $p=0,002$ ), кардиоваскулярной смерти — 1,83 ( $p=0,001$ ).

Исследование D.A. Manzello et al. (2001) продемонстрировало, что повышение уровня свободных жирных кислот в системном кровотоке у пациентов с СД 2 типа вызывает резкую стимуляцию симпатической нервной системы. Это повышает риск развития сердечных аритмий и является одной из причин внезапной смерти у данной категории больных. Снижение уровня свободных жирных кислот у пациентов с СД 2 типа оказывало противоположное действие.

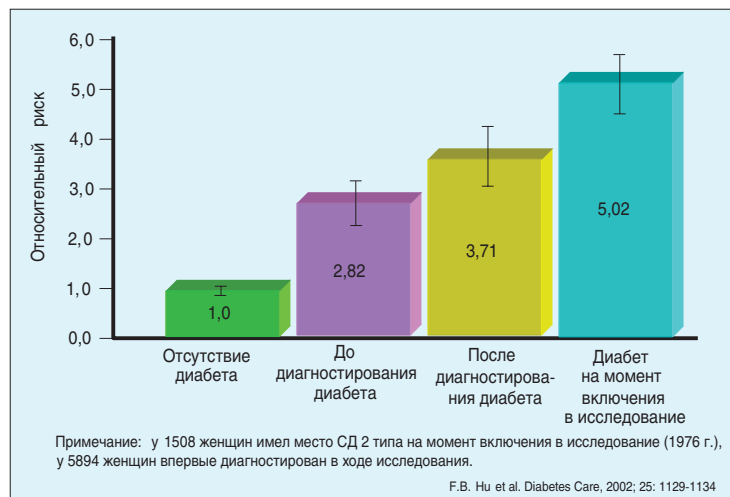
Оценку влияния уровня свободных жирных кислот на риск внезапной смерти и фатального инфаркта миокарда провели X. Jouven et al. (2001). В исследование включили 7746 лиц, не имевших сердечно-сосудистой патологии. У них проводили мониторинг уровня свободных жирных кислот в крови и наблюдали в течение более 20 лет. Оказалось, что

смертность среди лиц с наиболее высоким уровнем свободных жирных кислот ( $\geq 407$  ммоль/л) была достоверно выше по сравнению с лицами, у которых уровень свободных жирных кислот был наиболее низким ( $< 193$  ммоль/л). Таким образом, уровень свободных жирных кислот можно считать независимым предиктором общей и кардиоваскулярной смертности.

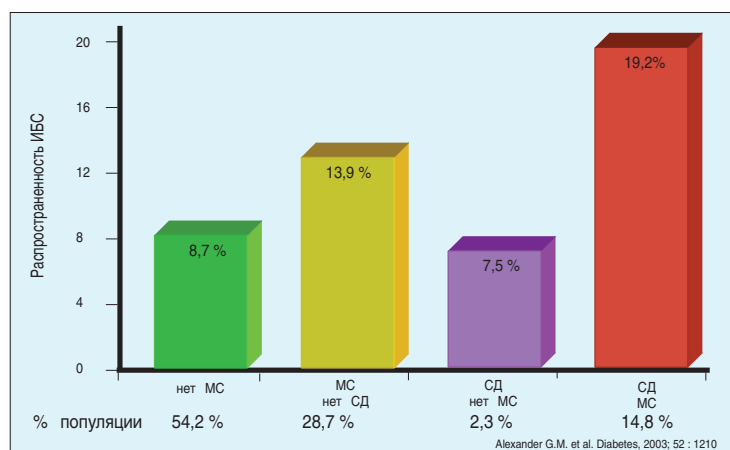
Одной из причин повышения уровня сердечно-сосудистой смертности у больных СД является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), развитие которой ассоциировано с плохим гликемическим контролем. КАН, сопровождающаяся нарушением вариабельности сердечного ритма, поражает около 20% пациентов с СД 2 типа и в 5 раз увеличивает риск их смерти, но в исследовании DCCT было показано, что нормализация гликемического контроля не снижает частоту развития и смертность от КАН. Эти данные послужили основанием для поиска других факторов, модуляция которых позволит улучшить прогноз КАН у больных СД.

В последнее время было показано, что важную роль в патогенезе диабетической нейропатии играет окислительный стресс, обусловленный повышенным образованием свободных радикалов и/или дефектами в антиоксидантной защите. **Образование активных форм кислорода сопровождается хроническим воспалением низкой интенсивности, которое является основным патофизиологическим и патоморфологическим фактором развития атеросклероза и других нарушений при диабете. Эти процессы приводят к усилению апоптоза, интенсивность которого в сердце больных СД может быть повышена более чем в 80 раз по сравнению с лицами без диабета.**

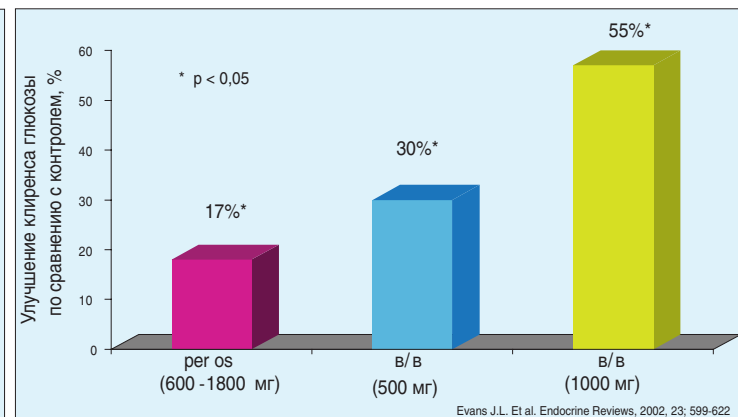
Известно, что жировая ткань играет большую роль в развитии сосудистых осложнений при СД (индуцирование и потенцирование



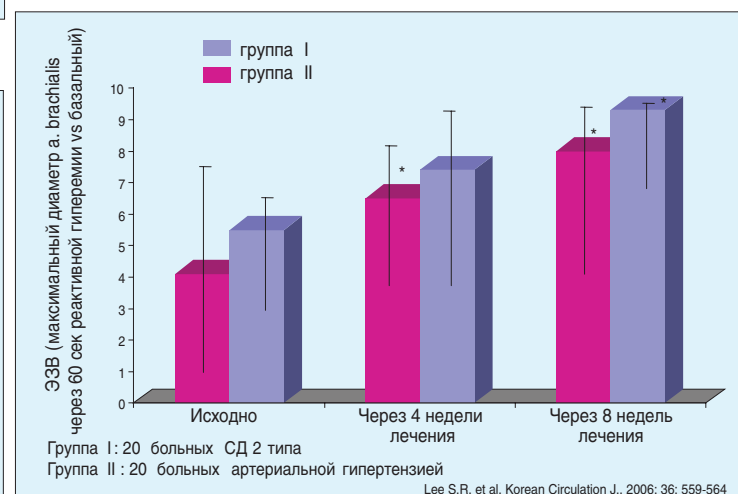
**Рис. 1. Относительный риск развития инфаркта миокарда или инсульта в зависимости от наличия СД (The Nurses Health Study, 1976-1996, n=117629)**



**Рис. 2. Распространенность ИБС в американской популяции >50 лет (NHANES III)**



**Рис. 3.  $\alpha$ -Липоевая кислота значительно повышает стимулированную инсулином утилизацию глюкозы у больных СД 2 типа**



**Рис. 4.  $\alpha$ -Липоевая кислота улучшает эндотелиальную функцию (периферическую эндотелий-зависимую вазодилатацию, оцененную с помощью ультразвукового тестирования) у больных СД и артериальной гипертензией**

последних при висцеральном ожирении). Однако жировая ткань оказывает не только негативное воздействие на течение этого заболевания. Установлено, что висцеральная жировая ткань продуцирует ряд адипоцитокинов, среди которых единственным адипоцитокином с установленными инсулинсенсбилизирующими и антиатеросклеротическими свойствами является адипонектин, количество которого уменьшается при висцеральном ожирении. Посредством адипонектина адипоциты оказывают влияние на большое число других тканей – печень, мышцы, мозг, репродуктивную и сосудистую системы. При недостаточном количестве адипонектина его антиатерогенное действие снижается. В исследовании K. Hotta et al. (2000) было продемонстрировано, что у пациентов с диабетом происходит снижение уровня адипонектина в плазме крови по сравнению со здоровыми лицами. При этом максимальное уменьшение уровня адипонектина отмечалось у больных СД с сопутствующей манифестной патологией коронарных артерий.

С учетом известных патогенетических механизмов развития диабетических осложнений при СД 2 типа лечение пациентов с данной патологией должно быть направлено не только на коррекцию гликемии и достижение целевых уровней HbA<sub>1c</sub>, но и нормализацию артериального давления, липидного профиля, снижение выраженности оксидативного стресса и др. То есть современная концепция лечения СД 2 типа заключается в уходе от глюкоцентричности к многофакторной комплексной терапии. В частности, целесообразным представляется включение в схемы лечения пациентов с СД 2 типа антиоксидантов.

**Антиоксиданты сегодня широко применяются для лечения такого диабетического осложнения, как нейропатия. В настоящее время единственным антиоксидантом, продемонстрировавшим в клинических исследованиях способность снижать выраженность как позитивных, так и негативных нейропатических симптомов, является α-липовая кислота. Следует подчеркнуть, что этот вывод был сделан на основании результатов больших клинических исследований (ALADIN 1, 2, 3, ORPIL, DEKAN, SYDNEY, SYDNEY 2, NATHAN 1) при изучении препарата Тиоктацид®, который с недавнего времени доступен и в Украине.**

α-Липовая кислота обладает целым рядом других положительных патогенетических и клинических эффектов при СД 2 типа.

Проведенное в 2002 г. J.L. Evans et al. исследование убедительно продемонстрировало, что α-липовая кислота значительно увеличивает стимулированную инсулином утилизацию глюкозы у больных СД 2 типа, то есть снижает инсулинорезистентность тканей (рис. 3).

Кроме того, α-липовая кислота улучшает эндотелиальную функцию. В исследовании S.R. Lee et al. (2006) назначение α-липовой кислоты больным с СД 2 типа и пациентам с артериальной гипертензией в дозе 600 мг/сут первые 4 недели и 1200 мг/сут последующие 4 недели существенно повышало эндотелиальную вазодилатацию, нарушение которой является одним из первых признаков развития атеросклероза (рис. 4). Кроме того, у больных СД 2 типа отмечалось достоверное снижение фибриногена через 8 недель терапии.

В подтверждение положительного влияния α-липовой кислоты на функцию эндотелия S.T. Rahman (2011) показал, что она потенцирует эффекты ингибитора АПФ квинаприла у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией. По сравнению с исходным периодом вазодилатация в группе квинаприла увеличилась на 58%, тогда как в группе квинаприл + α-липовая кислота – на 116% (рис. 2).

В исследовании J. Zhang et al. (2011) было показано, что α-липовая кислота, назначаемая в дозе 600 мг/сут внутривенно ежедневно в течение 2 недель, у тучных пациентов со сниженной толерантностью к глюкозе повышает чувствительность к инсулину и улучшает липидный профиль через уменьшение оксидативного стресса, хронического воспаления и повышение уровня адипонектина (табл.).

В исследовании, проведенном на базе ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» под руководством профессора Н.А. Кравчук изучали эффективность α-липовой кислоты в лечении больных СД 2 типа с симметричной нейропатией. Пациенты получали препарат

**Таблица. Влияние двухнедельной терапии α-липовой кислотой 600 мг/сут внутривенно на показатели липидного и углеводного обмена у тучных пациентов со сниженной толерантностью к глюкозе**

Параметры	Тучные лица с нарушенной толерантностью к глюкозе		Контрольная группа (нормальная толерантность к глюкозе)
	До	После	
8-Изо-простагландин (мкмоль/л)	97,62±9,63**	74,37±8,62*	72,46±7,14
ФНО-α (пг/мл)	3,62±0,46**	2,73±0,32*	2,59±0,32
ИЛ-6 (пг/мл)	2,58±0,26**	2,15±0,14*	2,13±0,11
ТГ (ммоль/л)	2,45±0,43**	1,34±0,36*	1,25±0,34
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,13±0,17**	1,47±0,26*	1,56±0,36
Оксисленные ЛПНП (мг/л)	1,23±0,17**	1,04±0,14*	1,0±0,21
СЖК (ммоль/л)	0,8±0,08**	0,58±0,05*	0,57±0,06
Адипонектин	6,34 ± 0,74 **	8,32 ± 0,848 *	9,87 ± 0,94

\* p<0,01 (после vs до терапии); \*\* p<0,01 (до vs контроль).

Тиоктацид в течение 3 недель внутривенно капельно. На фоне терапии Тиоктацидом помимо снижения уровня маркеров оксидативного стресса отмечалось уменьшение концентрации свободных жирных кислот в крови. При этом средний уровень свободных жирных кислот по окончании исследования был сопоставим с соответствующими показателями у здоровых лиц контрольной группы.

Как уже отмечалось, гипергликемия и развивающийся вследствие этого оксидативный стресс являются проапоптотическими стимулами, усиливающими активность апоптоза у больных СД примерно в 80 раз. Антиоксидантная терапия может предупреждать сигнальный рецептор апоптоза на уровне инициаторных каспаз. В экспериментальном исследовании J. Voijunga et al. (2004) активность каспаз в сердце диабетических крыс была достоверно выше по сравнению с животными контрольной группы (p<0,05). Антиоксидантная терапия с помощью α-липовой кислоты (100 мг/кг, 5 раз в неделю) начиная с пятого дня лечения подавляла активность каспаз до уровней у контрольных животных. Таким образом, с помощью α-липовой кислоты мы имеем возможность снизить активность каспаз, что может уменьшить апоптоз клеток у больных СД 2 типа, в том числе и клеток поджелудочной железы, тем самым замедлив прогрессирование заболевания.

Очень важным клиническим эффектом α-липовой кислоты является положительное влияние на течение КАН у больных СД 2 типа. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) было показано значимое улучшение электрофизиологических параметров сердечного ритма на фоне длительной терапии препаратом Тиоктацид (по 200 мг 4 раза в сутки перорально на протяжении 4 мес). Через 4 мес лечения у пациентов, получавших Тиоктацид, отмечалось достоверное повышение вариабельности сердечного ритма по сравнению с пациентами группы плацебо.

В заключение хотелось бы напомнить английскую поговорку, гласящую, что унция профилактики стоит фунта лечения. В отношении осложнений СД 2 типа это очевидная истина, не требующая особой аргументации. Таким образом, при выявлении пациента с СД 2 типа следует направить максимум усилий на предупреждение развития и прогрессирования его микро- и макрососудистых осложнений. При этом следует помнить, что только контроль гликемии для этого недостаточно, нужен многофакторный комплексный подход.

Подготовила **Наталья Мищенко**

3

## Новости

### Сравнение эффективности проведения бариатрических операций и интенсивной медикаментозной терапии у лиц с СД и ожирением

Проведенные ранее наблюдательные испытания показали улучшение гликемического контроля у пациентов с СД и ожирением после бариатрических операций. Американские ученые провели рандомизированное открытое моноцентровое исследование, целью которого было сравнить эффективность интенсивной медикаментозной терапии и комбинации медикаментозной терапии с бариатрической операцией (шунтирование желудка по Ру с Y-образной петлей или рукавная гастрэктомия) у 120 пациентов с ожирением и неконтролируемым СД 2 типа (из них женщины составили 66%, средний возраст больных – 48±8 лет, средний уровень HbA<sub>1c</sub> – 9,2±1,5%). Первичной конечной точкой исследования стала доля пациентов, достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> ≤6% через 12 мес после начала лечения.

Из 150 пациентов 12-месячный период наблюдения завершили 93%. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки, в группе медикаментозной терапии составила 12% (5 из 41 пациент), в группе шунтирования желудка – 42% (21 из 50; p=0,002), в группе рукавной гастрэктомии – 37% (18 из 49; p=0,008). Гликемический контроль улучшился во всех трех группах, при этом средний уровень HbA<sub>1c</sub> составил 7,5±1,8% в группе медикаментозной терапии, 6,4±0,9% в группе шунтирования желудка (p<0,001) и 6,6±1,0% в группе рукавной гастрэктомии (p=0,003). Снижение массы тела было более выраженным в группе шунтирования желудка и в группе рукавной гастрэктомии (-29,4±9,0 кг и -25,1±8,5 кг соответственно) по сравнению с таковым в группе медикаментозной терапии (-5,4±8,0 кг). Потребность в применении сахароснижающих, гиполлипидемических средств и препаратов для контроля артериального давления после проведения бариатрических операций достоверно снизилась, в то время как в группе, получающей только медикаментозную терапию, возросла. Индекс HOMA-IR достоверно улучшился после бариатрического вмешательства. Четыре пациента были подвергнуты повторной операции. Не было зарегистрировано ни одного случая смерти или жизнеугрожающего осложнения.

Таким образом, у больных с ожирением и неконтролируемым СД через 12 мес после бариатрической операции в комбинации с медикаментозной терапией был отмечен достоверно лучший гликемический контроль по сравнению с теми пациентами, которые применяли только медикаментозное лечение. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволят оценить устойчивость полученных результатов.

Schauer P.R. et al. N Engl J Med. 2012 Apr 26; 366 (17): 1567-1576.

### Сравнение эффективности и безопасности инсулина гларгин и НПХ-инсулина у лиц пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа: результаты объединенного анализа

Целью объединенного анализа рандомизированных контролируемых исследований со схожим дизайном было сравнение эффективности и безопасности инсулина гларгин и НПХ-инсулина при их добавлении к пероральным сахароснижающим препаратам у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Включенные в анализ исследования были проведены в 342 центрах 30 стран мира. В них принимали участие лица в возрасте ≤80 лет, с индексом массы тела ≤40 кг/м<sup>2</sup> и уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) от 7,5 до 12%. В группы инсулина гларгин были включены 1441 пациент, НПХ-инсулина – 1254 пациента. Среди всех участников исследования лиц в возрасте ≥65 лет было 604. Конечные точки анализа включали такие показатели: изменение уровня HbA<sub>1c</sub>, глюкозы крови натощак, доза инсулина, частота гипогликемий.

Как показал анализ, у пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших инсулин гларгин, было достигнуто более значимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> и глюкозы крови натощак по сравнению с теми, кто получал сопоставимые дозы НПХ-инсулина. В отличие от лиц пожилого возраста в когорте пациентов моложе 65 лет не были отмечены статистически значимые различия по степени снижения уровня HbA<sub>1c</sub> и глюкозы крови при применении инсулина гларгин и НПХ-инсулина. Частота эпизодов гипогликемии в дневное время была сопоставимой во всех группах, однако частота ночной симптомной и тяжелой гипогликемии была ниже при лечении инсулином гларгин по сравнению с НПХ-инсулином.

Добавление инсулина гларгин к пероральным сахароснижающим препаратам у пациентов пожилого возраста с неудовлетворительным гликемическим контролем позволяет достичь лучших показателей гликемии по сравнению с таковыми при добавлении НПХ-инсулина и характеризуется более низким риском развития эпизодов гипогликемии.

Lee P. et al. J Am Geriatr Soc. 2012, Jan; 60(1): 51-59.

Подготовила **Наталья Мищенко**

**Тиоктацид®**

**Ощущение жизни**

**Оригинальный препарат альфа-липовой кислоты для лечения диабетической нейропатии**

- Эффективность, доказанная исследованиями
- Лекарственные формы, обеспечивающие максимальную эффективность и безопасность

МЕДА Фармасьютикалз Свитселенд ГмбХ.  
Представительство в Украине и странах СНГ  
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 576, 6 этаж.  
Тел.: (044) 482 15 51, факс: 482 15 99

Р.П. UA/5289/01/01 Вид 25.11.2011  
Р.П. UA/6616/01/01 Вид 26.06.2007