

УДК: 616.379-008.64+616.1-08-06-008.9

ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ФЕРМЕНТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР)

Е.М.ВАСИЛЬЕВА

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, ул. Депутатская, д. 15, Воронеж, 394055, тел.: (4732)36-68-31

Аннотация: обзор посвящён изучению некоторых метаболических и ферментативных нарушений у больных на различных стадиях развития сахарного диабета и их роли в формировании сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболические нарушения, сердечно-сосудистые осложнения.

THE IMPORTANCE OF METABOLIC AND FERMENTAL DISORDERS IN THE ORIGIN OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS II TYPE (REVIEW)

E.M.VASILYEVA

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy

Abstract: review is devoted to the study of some metabolic and fermental disorders in the patients at different stages of development of diabetes mellitus II type and their role in the origin of cardiovascular complications.

Key words: diabetes mellitus II type, metabolic factors, cardiovascular complications.

Сегодня актуальность изучения проблемы *сахарного диабета 2 типа (СД 2)* не вызывает сомнения. Из всех болезней СД обуславливает самую раннюю инвалидизацию [1,4,7]. Число больных этим заболеванием в разных странах составляет более 285 млн. человек. Согласно данным статистики, каждые 10 сек. в мире умирает 1 больной СД и вновь заболевают 2 чел. Ежегодно умирают около 4 млн. больных [1,4,5,8,14].

Опасность СД состоит в том, что диагностируется он чаще всего на стадии микро- или макрососудистых осложнений [2,8,9,14]. Исследования Галстян Г.Р. показали, что в дебюте СД 2 около 50% больных уже имеют микро- и макрососудистые осложнения, и, возможно, это результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД и к моменту постановки диагноза они приводят к необратимым сосудистым изменениям [6,8].

СД II является гетерогенным заболеванием, развивающимся при тесном взаимодействии генетических и средовых компонентов. Ранней манифестации заболевания способствуют избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность, употребление высококалорийных продуктов питания, частая распространенность начальных патологических изменений углеводного обмена, курение, стрессовые состояния, повышенная активность свёртывающей системы крови, артериальная гипертензия, урбанизация, определенная этническая принадлежность, у детей масса тела при рождении менее 2500 г, физиологическая пубертатная *инсулинорезистентность*

(ИР) [1,6,7,9,19].

Основным патогенетическим фактором развития метаболического синдрома является первичная ИР и компенсаторная *гиперинсулинемия (ГИ)*. Именно эти два фактора рассматриваются в качестве основных причин ускоренного атерогенеза и высокой летальности от *ишемической болезни сердца (ИБС)* и инсультов у больных СД 2 [4,6,8,10,12,14]. Установлена генетическая предрасположенность к развитию ИР [4,20], которая относится к необратимым метаболическим проблемам при СД 2. Необратимыми являются генетически обусловленные, прогрессирующие рецепторные и пострецепторные дефекты на уровне печени, жировой и мышечной тканей, применительно к дефектам секреции инсулина – генетически обусловленные, прогрессирующие нарушения, способствующие снижению массы β -клеток, связанные с возрастом, наряду с деструкцией β -клеток и дефектами регенерации [4]. При отсутствии действия средовых факторов генетическая предрасположенность к ИР может и не реализоваться. А развивающаяся при этом компенсаторная ГИ, мнению Mitchell G.F. et. al., с одной стороны позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [2,8,14].

К настоящему времени опубликованы результаты более 10 клинических исследований с участием не менее 15000 человек, которые позволяют утверждать,

что ИР и сопутствующая ей ГИ являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Также достаточно клинических доказательств того, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС у лиц без СД 2-го типа: Paris prospective Study (около 7000 обследованных), Busselton (более 1000 обследованных) и Helsinki Policemen Study (982 обследованных). В последние годы это подтверждено и у больных с СД 2-го типа.

В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя различными путями, оказывая митогенное действие. Первый — это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2 и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K)). Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь — реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников, повышающих активность митогенактивированной протеинкиназы (MAPK), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. В условиях ИР первый механизм не работает — именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время второй механизм сохраняет свою высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся вследствие ИР (при метаболическом синдроме, СД 2 типа, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а напротив, оказывает гипертензивное и атерогенное действие. Более стабильным индикатором секреции инсулина является уровень С-пептида по сравнению с быстро меняющимся уровнем самого инсулина. У больного сахарным диабетом величина базального уровня С-пептида и особенно его концентрация после нагрузки глюкозой (при проведении глюкозотолерантного теста) позволяют установить наличие резистентности или чувствительности к инсулину, определить фазы ремиссии и тем самым скорректировать терапевтические мероприятия. При обострении сахарного диабета, особенно СД 1 типа, уровень С-пептида в крови снижается, что говорит о недостаточности эндогенного инсулина. Учитывая все эти факторы, можно сделать вывод, что исследование концентрации С-пептида позволяет оценить секрецию инсулина в различных клинических ситуациях [3,16,17,20].

Ведется активный научный поиск молекулярных механизмов биосинтеза адипопродуцируемых гормонов, их роли в развитии ожирения, ИР и связанных с ними сердечно-сосудистых заболеваний. Эта область медицинских исследований является перспективной и актуальной, поскольку полученные данные весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения, а также новых достоверных фактов,

которые могут лечь в основу новых диагностических и терапевтических стратегий при метаболических нарушениях у больных с сердечно-сосудистой патологией. Висцеральная или абдоминальная жировая клетчатка секретирует значительно более высокое количество гормонов, усиливающих проявление ИР (резистин и др.), причем в висцеральной клетчатке снижается секреция гормонов (адипонектин), влияние которых заключается в уменьшении степени выраженности ИР и замедлении прогрессирования сосудистых осложнений диабета [3,12,18,20].

К секретируемым жировой тканью гормонам и биологически активным пептидам относятся: лептин; пантофизин; резистин; фактор некроза опухолей β (ФНО- β); адипонектин; висфатин; внутриадипоцитные альтернативные белки (адипсин, С3, В); внутриадипоцитный белок 30 kD (ACRP30); липопротеиновая липаза (LPL); белок, переносящий эфиры холестерина; аполипротеин E (Аро E); белок, связывающий ретинол; сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF); интерлейкин-6 (ИЛ-6); ангиотензиноген; трансформирующий фактор роста β (TGF- β); фактор роста гепатоцитов; инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1); монобутирин; белки 1, 2 и 3 типа, разобщающие окислительное фосфорилирование; синтез индуцированного NO, который повышает уровень СЖК, ИР и гипертриглицеридемию; простагландин (PGI₂), белки острой фазы (гаптоглобин, α 1-кислый гликопротеин); белки внеклеточного матрикса (коллаген 1, 3, 4 и 6 типа, фибронектин; остеоонектин; ламинин; матриксные металлопротеиназы 2 и 9 типа); эстрогены (p450-ароматаза конвертирует андростендион в эстрон); 17- β -гидроксистероидная оксидоредуктаза; agouti сигнальный белок и др., большинство из которых усиливают степень выраженности ИР и проявлений АГ [13,17,18,20].

Кроме того, жировая ткань является местом секреции и других биологически активных веществ, к которым относятся ФНО- β и ИЛ-6, которые также могут влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома ИР, а указанные цитокины служат предикторами сосудистых осложнений ожирения. ФНО- β имеет молекулярную массу 17 кДа, и повышенное его содержание в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, ИР, увеличением концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6, а также ускорением апоптоза. ФНО- β является цитокином, и его ген экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты [3,6].

Если лептин и ФНО- α способствуют развитию инсулиновой резистентности и их содержание в сыворотке крови и тканях напрямую коррелирует со степенью выраженности ИР, то концентрация в плазме крови характеризуется отрицательной корреляцией с ИР. Это позволяет считать уровень цир-

кулирующего адипонектина маркером ИР и риска развития ангиопатий. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает кардиопротективными эффектами [12,16,19].

Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль регулятора основных функций эндотелия принадлежит эндотелиальному фактору релаксации, или NO. В настоящее время установлен и тот факт, что ИР и эндотелиальная дисфункция являются тесно ассоциированными состояниями. При этом происходит уменьшение инсулин-опосредованной и поражение эндотелийзависимой вазодилатации. В связи с этим, можно предположить, что эндотелиальная дисфункция является интегральным аспектом синдрома ИР и способствует ее усугублению, увеличению реактивности сосудов, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям [11,15].

В связи с этим особую актуальность приобретает разработка новых, более эффективных, патогенетически обоснованных подходов к ранней диагностике нарушений углеводного обмена, внедрению методов профилактики СД 2 типа и к терапии данной патологии.

Литературы

1. Аметов, А.С. Современные подходы к управлению сахарным диабетом 2 типа / А.С.Аметов // Терапевтический архив.– 2007.– Т.81.– №10.– С.20–27.

2. Балаболкин, М.И. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // Кардиология.– 2004.– №7.– С.90–97.

3. Белая, О.Л. Антиоксидантная система защиты и коррекция метаболических нарушений при стабильных формах ишемической болезни сердца: автореф. дис.... д-ра мед. наук / О.Л. Белая.– М., 2007.– 49 с.

4. Дедов, И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова.– М.: Универсум Паблишенг, 2003.– 455 с.

5. Дербенёва, С.А. Гомоцистеин как фактор коронарного риска / С.А. Дербенёва, А.В. Погожев // Вопросы питания.– 2003.– Т.72.– №5.– С. 43–48.

6. Доказательная эндокринология: пер. с англ.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.– С. 377–524.

7. Жестовских, С.С. Современное состояние проблем профилактики и лечения сахарного диабета / С.С. Жестовских // Тер. Архив.– 2007.– Т.79.– №10.– С.46–50.

8. Зверева, И.В. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений при метаболическом синдроме

и сахарном диабете 2 типа / И.В. Зверева, В.С. Лукьянчиков // Рус. мед. журнал.– 2009.– Т.17.– №10.– С. 717–719.

9. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете / В.З. Ланкин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2005.– Т.140.– №7.– С. 48–51.

10. Рудницкая, Т.А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при СД 2 типа: Дис... канд. мед. наук / Т. А. Рудницкая.– Барнаул, 2003.– 110 с.

11. Титов, В.Н. Оксид азота в реакции эндотелий зависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма / В.Н. Титов // Клиническая диагностика.– 2007.– № 2.– С. 23–39

12. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism / F. Lago [et al.] // Trends Biochem.Sci.– 2009.– Vol.34.– №10.– P.500–510.

13. Burnett, M.S. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika // J. Clin. Endocrinol.Metab.– 2006.– Vol.91(1).– P.64–68.

14. Dandona, P. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease / P. Dandona, H. Ghanim, D. Brooks // J Hypertens.– 2007.– 25.– №4.– P. 731–741.

15. Forstermann, U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace / U. Forstermann, T. Munzel // Circulation.– 2006.– 113.– P. 1708–1714.

16. Han, S.H. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies / S.H. Han, I. Sakuma, E.K. Shin, K.K. Koh // Progr. Cardiovasc. Dis.– 2009.– №52 (2).– P. 126–140.

17. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects / J.H. Lee [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2003.– Vol. 88.– P. 4848–4856.

18. Matsuzawa, Y. Adiponectin and Metabolic Syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2004.– Vol. 24.– P. 29–33.

19. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures / N. Shigemura [et al.] // Endocrin.– 2004.– Vol. 145.

20. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B.L. Wajchenberg [et al.] // Horm. Metab. Res.– 2002.– Vol. 34.– P. 616–621.