

# ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ

Э.Б. Ахмедова<sup>1</sup>, З.А. Тогузова<sup>2</sup>, М.Н. Мамедов<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия. 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

## Значение различного уровня глюкозы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений

Э.Б. Ахмедова<sup>1</sup>, З.А. Тогузова<sup>2</sup>, М.Н. Мамедов<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия. 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

Сахарный диабет (СД) является одной из медико-социальных проблем современного здравоохранения. Основной причиной смерти у больных СД являются макрососудистые осложнения. Для предупреждения развития осложнений рекомендуется интенсивная гипогликемическая терапия, которая может повысить риск развития тяжелой гипогликемии с последующим ростом смертности. Для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, тщательно обращать внимание на контроль нормогликемии и факторов риска. Рассматривают патогенез и распространенность СД, анализируют влияния уровня гликемии на его исходы.

**Ключевые слова:** гликемия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения.

**РФК 2013;9(1):74–78**

## Effect of different glucose blood levels on the development of cardiovascular diseases and complications

E.B. Akhmedova<sup>1</sup>, Z.A. Toguzova<sup>2</sup>, M.N. Mamedov<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> State scientific research centre of preventive medicine. 101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10.

<sup>2</sup> North Ossetian State Medical Academy. Pushkinskaya st. 40, Vladikavkaz, 362019 Russia

Diabetes mellitus (DM) is one of the health and social problems of modern health care. The main causes of death in patients with DM are macrovascular complications. Intensive hypoglycemic therapy is recommended to prevent complications; however it can increase the risk of severe hypoglycemia with subsequent growth rate of mortality. Glucose blood levels should be monitored to reduce the risk of cardiovascular disease and death, as well as control of normoglycemia and risk factors are needed. DM pathogenesis and prevalence are considered, and effects of glucose blood level on its outcomes are analyzed.

**Key words:** glycaemia, diabetes, cardiovascular complications.

**Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):74–78**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mmamedov@gnicpm.ru

## Введение

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) наряду с сердечно-сосудистыми (ССЗ) и онкологическими заболеваниями, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией является одной из приоритетных медицинских и социальных проблем. Еще в начале 70-х годов прошлого века эксперты прогнозировали, что СД может стать эпидемией XXI века [1].

Распространенность СД среди населения европейского региона в среднем составляет 8,1%. Согласно прогнозам, к 2030 г. этот показатель может увеличиться до 9,5%, что составит 64 млн. человек [2].

Согласно данным, приведенным в «Атласе сахарного диабета» МДФ, распространенность СД среди взрослого населения Российской Федерации (РФ) на 2011 г. составила 11,5%, это приблизительно 12593150 человек [3]. В «Атласе» прогнозируется рост этого по-

казателя до 13,9% к 2030 г. (табл. 1). По оценке экспертов, расходы на лечение СД в 2011 г. составили около 13,2% от общего бюджета здравоохранения [4].

Повышение уровня глюкозы в крови является непрерывным прогрессивным фактором риска развития ССЗ. Пациенты с нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе по данным Американской Диабетической Ассоциации (ADA, 2004) относятся к лицам, имеющим «преддиабет», что указывает на высокий риск развития СД у этих пациентов. Важно понимать, что преддиабет приводит к повышению риска развития в будущем как СД, так и ССЗ.

Рост заболеваемости СД 2 типа связан с изменениями в образе жизни, рационе питания и ожирением. СД является одной из основных причин ранней смертности от ССЗ, а также ведущей причиной потери зрения, ампутаций ног и хронической почечной недостаточности.

## Современные представления о патогенезе сахарного диабета

Существует много теорий о патогенезе развития СД 2 типа. Следует отметить, что СД типа 2 — гетерогенное заболевание. В настоящее время ключевыми звеньями патогенеза СД типа 2 считают инсулинорезистентность (ИР), нарушение секреции инсулина, повышение продукции глюкозы печенью. Роль наследственности в

### Сведения об авторах:

**Ахмедова Эсмеральда Биннатовна** — м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

**Тогузова Залина Асланбековна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии СОГМА

**Мамедов Мехман Ниязиевич** — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ХНИЗ отдела эпидемиологии ХНИЗ ГНИЦ ПМ

Таблица 1. Ключевые показатели по данным Атласа Сахарного Диабета МДФ на 2011 и 2030 годы [по 3].

| Показатель                                                                                              | Атлас МДФ<br>(2011)                 | Атлас МДФ<br>(прогноз на 2030 г) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Ключевая статистика</b>                                                                              |                                     |                                  |
| Оценка национального показателя распространенности СД<br>(% всего населения в возрасте от 20 до 79 лет) | 11,5%                               | 13,9%                            |
| Оценка числа больных СД, n                                                                              | 12593150                            | 14113090                         |
| Расходы на лечение СД (% от общих расходов на здравоохранение в 2011 г.)                                | 13,2%                               |                                  |
| <b>Политическая стратегия</b>                                                                           |                                     |                                  |
| Национальный план                                                                                       | Есть; Внедрен<br>в 1996 г на 15 лет |                                  |
| Нормативные документы                                                                                   | Есть                                |                                  |
| Национальный реестр                                                                                     | Есть                                |                                  |

развитии СД 2 типа не вызывает сомнения. Многолетние исследования показали, что у монозиготных близнецов конкордантность для СД 2 типа приближается к 100%. Гиподинамия и избыточное питание приводят к развитию ожирения, усугубляя тем самым генетически детерминированную ИР и способствуя реализации генетических дефектов, которые непосредственно отвечают за развитие СД 2 типа. Ожирение, особенно висцеральное (центральное, андроидное, абдоминальное), играет важную роль как в патогенезе ИР и связанных с ней метаболических расстройств, так и собственно СД 2 типа. Инсулинорезистентность, обычно имеющая место при СД 2 типа, представляет собой состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови. В настоящее время ИР в большей степени связывают с нарушением действия инсулина на пострецепторном уровне, в частности, со значительным снижением мембранной концентрации специфических транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-2, ГЛЮТ-1). Одними из важнейших последствий ИР являются дислипопропротеинемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия и гипергликемия, которые в настоящее время рассматриваются как главные факторы риска развития атеросклероза. Хроническая повышенная продукция глюкозы печенью является ранним звеном в патогенезе СД 2 типа, приводящим, в частности, к гипергликемии натощак [5].

В настоящее время патогенез СД 2 типа все еще остается предметом исследований. Однако вопрос о том, какое звено играет главенствующую роль, а какие являются лишь следствием, хотя и очень важным, и сейчас остается дискуссионным. Одним из самых противоречивых разделов патогенеза СД 2 типа остается вопрос о секреции инсулина  $\beta$ -клетками. Так, у больных СД 2 типа, преимущественно с избыточной массой тела, выявляется гиперинсулинемия, свидетельствующая о повышении риска развития СД 2. Помимо глюкозы, сти-

муляцию островковых клеток могут вызывать различные нейротрансмиттеры (ацетилхолин, нейрогормональный агонист холецистокинина и другие). Последние способны увеличивать инсулинсекреторную способность островков и при нормальном уровне глюкозы в крови и чувствительности к инсулину. С течением времени это может стать причиной хронической гиперинсулинемии и привести к снижению чувствительности тканей к инсулину, т.е. развитию инсулинорезистентности. Но снижение секреторной активности  $\beta$ -клеток возможно еще до развития сахарного диабета. Так, отмечено снижение инсулинового ответа  $\beta$ -клеток у нормогликемических лиц с НТГ, в популяции «худых» без НТГ и инсулинорезистентности, а также у детей без отягощенной наследственности. Установлено, что и инсулинсекреторный ответ поджелудочной железы, и чувствительность тканей к инсулину контролируются генетически и/или подвержены воздействию внутриутробных и неонатальных факторов. Несмотря на достаточно убедительные доказательства сторонников теории первичности дисфункции  $\beta$ -клеток, с точки зрения современных данных все большее значение имеет ранняя инсулинорезистентность периферических тканей, ее расценивают как главное и первичное звено в цепи нарушений, ведущих к развитию СД 2 типа. Тканевая инсулинорезистентность, следствием которой является нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы у больных СД 2 типа и НТГ определена еще 20 лет назад. У больных с инсулинорезистентностью периферических тканей поддержание нормальной толерантности к глюкозе зависит от способности  $\beta$ -клеток продуцировать инсулин, при этом инсулиновый ответ компенсаторно повышается. С течением времени инсулинпродуцирующая способность  $\beta$ -клеток истощается и нарастает гипергликемия. Но хроническая гипергликемия может самостоятельно вызывать структурные изменения островковых клеток и снижать секрецию ими инсулина. Кроме того, она способна уменьшать спо-

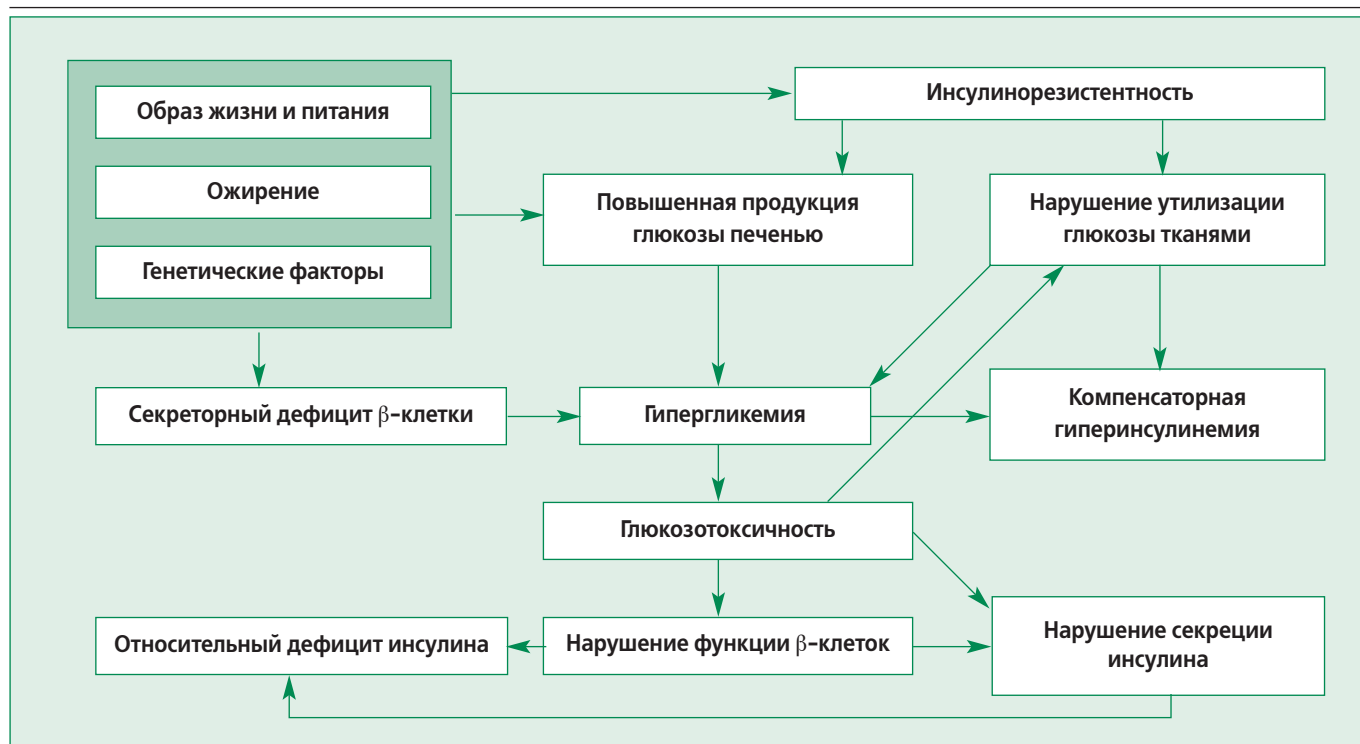


Рисунок 1. Патогенез сахарного диабета

способность инсулина стимулировать периферическую утилизацию глюкозы. Данный феномен получил название «глюкозотоксичности» [6].

Таким образом, суммируя изложенное, в настоящее время патогенез СД 2 типа можно представить в виде схемы (рис. 1).

## Гипогликемия и сердечно-сосудистые заболевания

Интенсивный контроль гликемии стал стандартом лечения при сахарном диабете. В то же время существует доказательство того, что гипогликемия может негативно повлиять на сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом. Это одно из возможных объяснений отсутствия профилактического эффекта в отношении сердечно-сосудистых заболеваний в испытаниях интенсивного контроля гликемии. Гипогликемия вызывает каскад физиологических эффектов, что, в свою очередь, способно вызывать окислительный стресс и нарушения ритма сердца, а также привести к внезапной сердечной смерти. Кроме того, гипогликемия является причиной ишемического повреждения головного мозга, а из-за острых и хронических эпизодов гипогликемии может увеличиться риск ССЗ.

Интенсивное лечение пациентов с диабетом увеличивает риск развития тяжелой гипогликемии с последующим развитием летального исхода в 4% случаев. Эти выводы, к сожалению, подрывают попытки достичь нормогликемии у больных СД. Предшествующие эпизоды гипогликемии являются основным фактором,

ответственным за притупление метаболических, нейроэндокринных и вегетативных реакций на последующие гипогликемические состояния. Диабетические пациенты с хорошим контролем гликемии оказываются не в состоянии распознать симптомы гипогликемии. Отсутствие симптомов гипогликемии при ее объективном наличии — часть синдрома гипогликемии, связанной с вегетативной недостаточностью.

Понимание патофизиологии этого синдрома станет основой для терапии, направленной на предотвращение тяжелой гипогликемии во время интенсивного метаболического контроля [7].

По данным недавнего мета-анализа исследований UKPDS, ADVANCE, VADT и ACCORD было показано, что интенсивная гипогликемическая терапия была связана с повышенным риском развития неблагоприятных гипогликемических событий [8–9].

По данным регистра 2009/2010 DiaRegis (Diabetes Treatment Pattern and Goal Achievement in Primary Diabetes Care), среди 3741 пациентов с СД 2 типа, в возрасте  $\geq 40$  лет, находящихся на пероральной моно- или комбинированной гипогликемической терапии (не получающих инъекционный инсулин или его аналоги), у 909 (24,3%) пациентов были выявлены сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС; 18%), инсульт/транзиторные ишемические атаки (4,7%) и заболевания периферических артерий (6,1%). При этом было установлено, что в повседневной клинической практике у пациентов с сосудистыми заболеваниями риск развития гипогликемии был увеличен [10].

## Нормогликемия и сердечно-сосудистые заболевания

В международном исследовании Eridream в течение в среднем 3,5 лет изучали взаимосвязь между уровнями глюкозы и частотой сердечно-сосудистых событий и смерти. В это исследование были включены лица в возрасте 30–85 лет, отобранные из 191 центра в различных странах Северной и Южной Америки, Европы и Азии с 1 июля 2001 г. по 2 августа 2003 г. В общей сложности из 25063 участников были отобраны 18990 (75,8%) мужчин и женщин, из которых 8000 (42,1%) имели нормогликемию, 8427 (44,4%) — нарушение гликемии натощак и/или НТГ, 2563 (13,5%) — СД 2 типа. Выявляли кардиоваскулярные события, требующие госпитализации, включая ИБС, инсульт и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), а также смерть. В результате у 491 участника выявлены регистрируемые события: ИБС (n=282), инсульт (n=54), ХСН (n=19) и смерть (n=164). По данным исследования установлено, что увеличение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л на 17% увеличивает риск будущих кардиоваскулярных событий или смерти. Средний уровень глюкозы среди лиц с нормогликемией составил 4,9 ммоль/л, по сравнению с 5,8 ммоль/л у лиц, имеющих высокую гликемию натощак и/или НТГ и 7,1 ммоль/л у лиц с впервые выявленным СД 2 типа [11].

## Гипергликемия и сердечно-сосудистые заболевания

По оценкам Sarwar N, et al. во всем мире 8–10% людей имеют нарушение гликемии натощак/НТГ или СД [12]. Нарушение гликемии натощак и НТГ в 2–3 раза повышают риск развития СД 2 типа, а также риск ССЗ и смерти. Известно, что у 2/3 пациентов с СД 2 типа причиной смерти являются макрососудистые осложнения, основными из которых являются инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт [13–15].

Данные о связи между ССЗ и СД 1 типа противоречивы и до конца не изучены. По данным литературы основной причиной развития осложнений и смертности среди лиц с СД 1 типа являются микроангиопатии, в частности, нефропатия.

В последние годы госпитальная и поздняя смертность от ИМ значительно снизилась, однако у больных СД эти изменения оказались менее значительными. По данным регистра GRACE, у больных СД, поступивших с острым коронарным синдромом (ОКС), у пациентов с ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией госпитальная смертность была выше (11,7; 6,3 и 3,9%, соответственно), чем у пациентов без СД (6,4; 5,1 и 2,9%, соответственно).

В течение первого года после ОКС смертность у больных СД достигала 15–34%, а в течение пяти лет — 43%. У женщин смертность была несколько выше, чем у мужчин [16].

СД и гипергликемия являются независимыми факторами риска развития мозгового инсульта. Увеличение толщины интима-медиа (ТИА) также является важным предиктором развития мозгового инсульта в течение 90 дней [17]. У больных СД 2 типа частота атеросклероза периферических артерий в 2–4 раза выше, чем в основной популяции, а снижение лодыжечно-плечевого индекса обнаруживают примерно в 15% случаев [18]. Клинические проявления поражения периферических сосудов включают в себя перемежающуюся хромоту и ишемию конечностей. Распространенность поражения периферических артерий зависит от возраста, длительности СД, а также наличия периферической нейропатии. Последняя может маскировать симптомы ишемии конечностей и затруднять своевременную диагностику. Ранняя диагностика поражения периферических артерий у больных СД имеет большое значение для профилактики прогрессирования таких осложнений и оценки общего сердечно-сосудистого риска.

В настоящее время рекомендуется проводить скрининг среди лиц с высоким риском выявления СД 2 типа. Для снижения риска макрососудистых заболеваний и смерти у больных СД требуется не только контроль уровня глюкозы, но и тщательный контроль нормогликемии. Важно воздействовать на модифицируемые факторы риска — артериальную гипертензию, гиперлипидемию, курение, малоподвижный образ жизни и нездоровое питание. Необходимо своевременно назначать лекарства с доказанным профилактическим действием, такие как аспирин и статины.

## Заключение

СД является пандемией, и ситуация продолжает ухудшаться во всем мире, что приводит к повышению распространенности микро- и макрососудистых осложнений, к числу которых относится ИБС, мозговой инсульт и периферический атеросклероз.

Анализируя влияние гликемического статуса на риск развития осложнений, можно полагать, что гипогликемия может увеличить риск развития ССЗ и смерти. Аналогичная ситуация отмечается у людей с нормогликемией, нарушенной гликемией натощак и/или НТГ, а также вновь диагностированным СД, при котором увеличение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л увеличивает риск будущих кардиоваскулярных событий или смерти.

Для снижения риска развития ССЗ и смерти необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, тщательно обращать внимание на контроль нормогликемии и факторов риска.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM: lessons from the South Pacific. *Diabetes Metab Res Rev* 1990; 6:91–124.
2. Ginter E, Simko V. Global prevalence and future of diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:35–41.
3. Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF Diabetes atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 2–3.
4. Arredondo A. Diabetes: a global challenge with high economic burden for public health systems and society. *Am J Public Health* 2013;103(2):e1–2.
5. Demidova I.Yu., Glinkina I.V., Perfilova A.N. Type 2 diabetes mellitus (pathogenesis and treatment). *Consilium-Medicum* 2000; 2(5): 34–41. Russian (Демидова И.Ю., Глинкина И.В., Перфилова А.Н. Сахарный диабет типа 2 (патогенез и лечение). *Consilium-Medicum* 2000; 2(5): 34–41).
6. Demidova T.Yu., Ametov A.S. Insulin dependent diabetes mellitus – a manifestation of heterogeneous disorders of glucose metabolism. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 1998; 6(12): 757–758. Russian (Демидова Т.Ю., Аметов А.С. Инсулиннезависимый сахарный диабет – проявление гетерогенных нарушений углеводного обмена. *Русский Медицинский Журнал* 1998; 6(12): 757–758).
7. Diedrich L, Sandoval D, Davis SN. Hypoglycemia is connected autonomic failure. *Clin Auton Res* 2002;12(5):358–65.
8. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298.
9. Dluhy RG and McMahon GT. Intensive glucemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630–2633.
10. Gitt AK, Bramlage P, Binz C, et al. (for the DiaRegis Study Group). Hypoglycaemia is more frequent in type 2 diabetic patients with co-morbid vascular disease: an analysis of the DiaRegis registry. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(4):765–72.
11. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Card Prev Rehab* 2012; 19(4):755–64.
12. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222.
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–7.
14. 2006 WHO/IDF Guidelines on the diagnostic criteria for diabetes and impaired glycaemic regulation. *Diabetes Medicine* 23 (Suppl 4); 2006: 570–576.
15. Healthcare in Russia. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat, 2009. Russian (Здравоохранение в России. Статистические сборник. М.: Росстат; 2009).
16. Lowel H, Koenig W, Engel S, et al. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218–226.
17. Johnston CS, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003; 28: 280–285.
18. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1998; 18: 185–192.

Поступила: 13.12.2012

Принята в печать: 28.01.2013