

Глава 1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

1.1. Патогенетические и клинические особенности кардиальных нарушений у больных сахарным диабетом

Основной причиной инвалидности и смертности среди больных СД являются сердечно-сосудистые заболевания, от которых погибают 75% больных, при этом на первом месте стоит смертность от инфаркта миокарда, на 2-м — от церебрального инсульта, на 3-м — от поражения периферических сосудов нижних конечностей и диабетической гангрены.

Анализ данных государственного регистра сахарного диабета в России показал, что развитие и прогрессирование осложнений СД находится в прямой зависимости от длительности заболевания и возраста больных. Установлено, что распространенность ретинопатии у лиц с длительностью СД 1 типа до 5 лет составляла 35,5%, 15 лет и более — 79%, нейропатии — 36,4 и 59,7% соответственно. В группе больных с продолжительностью СД более 15 лет обнаружено достоверное повышение распространенности стенокардии, атеросклеротического кардиосклероза и артериальной гипертензии. Минимальной распространенность указанной патологии была в возрастной группе 18-19 лет и максимальной — в группе 60 лет и старше. В этой же группе достоверно чаще наблюдались инфаркт миокарда и инсульт.

Ретроспективный анализ историй болезни 3469 больных СД 2 типа, находившихся на лечении в 10 медицинских центрах Китая, за период 1991-2000 годов, показал, что частота диабетической ретинопатии составила 31,5%, диабетической нефропатии — 39,7%, нейропатии — 51,1%, ИБС — 25,1%, гипертензии — 41,8%, нарушений мозгового кровообращения — 17,3%, сосудистых осложнений нижних конечностей — 9,3%. Факторами риска ИБС являлись: возраст > 45 лет, длительность диабета > 5 лет, уровень HbA1c > 7%, систолическое АД > 125 мм рт. ст., уровень ХС-ЛПНП > 3,12 ммоль/л.

Другим крупным ретроспективным анализом (24496 госпитализированных больных) в Китае на протяжении тех же лет было установлено, что частота хронических и макроваскулярных диабетических осложне-

ний достигает 73,2%, а факторами риска являются возраст, длительность диабета и систолическое АД.

Доказано, что сахарный диабет является самостоятельным и независимым фактором риска фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых нарушений наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией, курением, ожирением, гиподинамией и др. факторами.

Общепризнанным является мнение, что в основе частого поражения сердечно-сосудистой системы у лиц, болеющих СД, является раннее развитие атеросклероза сосудов той или иной локализации, связанное с наличием специфических патогенетических факторов риска, к которым относятся: инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперинсулинемия, нарушения коагуляционной системы крови и эндотелиальной функции сосудов.

Влияние повышенного уровня глюкозы в крови на риск развития ИБС доказано многими исследованиями. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о существовании связи между уровнем гликозилированного гемоглобина, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертельным исходом заболевания. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 10%.

В патогенезе атеросклероза и ИБС не менее важная роль принадлежит постпрандиальной гипергликемии. Исследованием DECODE доказано, что постпрандиальная гипергликемия (ПГ) является независимым фактором влияния на смертность от кардиоваскулярных осложнений, причем более значительным, чем уровень гликированного гемоглобина. Кроме того, исследованием DiS подтверждено, что уровень ПГ, а не уровень глюкозы крови натощак определяет частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Установлено также, что гипергликемические «пики», возникающие после приема пищи, являются следствием выпадения ранней фазы секреции инсулина у больных СД 2 типа и тесно коррелируют с частотой риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Гипергликемия через 2 часа после еды более чем в 2 раза увеличивает риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов старшей возрастной группы и обусловлена задержкой клиренса триглицериднасыщенных частиц после пищевой нагрузки жирами. Нарушение обратного транспорта липидов на фоне постпрандиальной гипергликемии (ПГ) ведет к усиленной мобилизации эфиров ХС в сосудистую стенку и формированию атерогенных пенных клеток. ПГ способствует раннему проявлению атеросклероза, в частности утолще-

нию комплекса интима-медиа (КИМ) у пациентов с СД. Толщина КИМ у больных СД без ИБС эквивалентна таковой у пациентов без диабета с симптомами ИБС.

Макроваскулярные осложнения начинают развиваться на этапе нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Установлено у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе глубокое угнетение эндотелиальной функции через 1 час после нагрузки 75 г глюкозой и ее улучшение только спустя 2 часа по сравнению со здоровыми лицами, у которых она восстанавливается. У больных СД 2 типа улучшения эндотелиальной функции через 2 часа после нагрузки глюкозой вообще не происходит.

Известно, что инсулин оказывает на сердце прямое и не прямое действие. Прямое действие состоит в увеличении поступления глюкозы и лактата в миокард и стимуляции их окисления. Инсулин увеличивает и стимулирует активность глюкозотранспортного белка 4 (ГТБ 4) и перенос им глюкозы в миокард, активирует гексокиназу и гликогенсинтазу и увеличивает образование гликогена в миокарде. Его не прямой эффект заключается в регулирующем влиянии уровня жирных кислот и кетовых тел в плазме крови, торможении липолиза и кетогенеза в печени (после еды). Инсулин снижает концентрацию жирных кислот и кетовых тел в плазме, подавляет их поступление в сердце. В условиях дефицита инсулина и инсулинорезистентности указанные механизмы инсулина нарушаются. Изменяется метаболизм глюкозы и жирных кислот, уменьшается количество и активность ГТБ 4 и перенос им глюкозы в клетки. В плазме крови повышается концентрация жирных кислот и снижается поступление глюкозы и лактата в сердце.

В последние годы на основе определения маркеров воспаления (С-реактивный белок; провоспалительные цитокины — интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли; сывороточный амилоид А, гаптоглобин, фибриноген) появились клинические и экспериментальные данные, подтверждающие, что одним из патогенетических механизмов атеросклероза является генерализованное или хроническое воспаление (Пархоменко А.Н., Mehta J.L., Nisson et al.). Прежде всего, изучается вопрос о влиянии воспалительного компонента на развитие атеросклероза у больных СД 2 типа на ранних стадиях его развития. Temelkova-Kurkischiev T. et al. обследовав 1139 больных СД 2 типа в возрасте 40-70 лет, выявили у них, как и у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам, значительное повышение числа лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка и фибриногена в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой и не зависящее от пола и возраста больных.

В крупном проспективном исследовании подтверждено также, что С-реактивный белок является независимым фактором риска ИБС при СД. По данным наблюдения за 1945 больными СД 2 типа на протяжении 7 лет, установлено, что повышенный уровень СРБ (3 мг/л) является предиктором смерти от ИБС независимо от возраста, пола, уровня холестерина, продолжительности диабета, гликемии, гипертензии, индекса массы тела (Soinio M., Marniemi J. et al., 2006).

На связь воспалительных реакций с нарушением функции эндотелия на ранних стадиях СД у детей и подростков указывают итальянские исследователи (Romano Mario et al.). Они у данного контингента больных с продолжительностью заболевания менее года отмечали в венозной крови повышение уровней фактора Виллебранда, фрагментов протромбина, фактора α -некроза опухолей, тканевого активатора плазминогена и С-реактивного белка. Нарушения эндотелия были выявлены у 75% детей. Причем после года заболевания у большей части пациентов отмечалось снижение уровней указанных показателей, а у меньшей части — нормализация.

В настоящее время кардиальная патология атеросклеротического генеза является основной причиной высокой летальности больных СД 2 типа. Проспективные исследования, проведенные в 14 районных диабетических центрах в Эрфуртской области (Германия) на протяжении 15 лет (1970-1985), показали, что смертность среди больных СД была в 2,1 раза выше по сравнению с таковой в контрольной группе того же возраста, пола, массы тела, но не болеющих СД. Причиной смерти у 69,9% больных был атеросклероз коронарных артерий. По данным авторов, прогноз течения заболевания определялся возрастом больного и выраженностью атеросклероза и не зависел от длительности СД (Полозова Л.Г.).

Высокий риск развития инфаркта миокарда подтвержден в дальнейшем и другими исследователями. Так, M. Uusitupa et al. 10-летним проспективным исследованием установили, что стандартизованная по отношению к возрасту распространенность острого инфаркта миокарда среди вновь выявленных больных СД 2 типа (у 18% женщин и у 17% мужчин) была достоверно выше, чем среди больных без диабета (у 10% мужчин и у 4% женщин). Также достоверно выше была частота первичного инфаркта миокарда у больных СД по сравнению с больными без диабета (соответственно у 27% и у 19%).

Международными исследованиями ВОЗ 4743 больных сахарным диабетом в течение 12 месяцев установлено, что АД, концентрация холестерина в сыворотке крови и протеинурия являются прогностическими