Ковалева О.Н. Глюкометаболические нарушения и сердечно сосудистый риск / О.Н. Ковалева // Українська школа ендокринології: Матеріали 58-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 5-6 червня 2014. – С.63-73.

**Глюкометаболические нарушения и сердечно сосудистый риск**

 Ковалева О.Н. . д. мед. наук, профессор,

Харьковский национальный медицинский университет.

**Концепция сердечно-сосудистого риска**

В последние годы мы являемся свидетелями появления новых фактов в области патофизиологии, диагностических критериев, прогностических маркеров, терапевтических стратегий сердечно-сосудистых заболеваний, которые занимают лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности населения в развитых странах и ответственны за одну треть смертей во всем мире. Даже в развивающихся странах распространенность кардиальной патологии достигает громадных размеров, что в целом ложится тяжелым бременем на популяцию.. Анализ, проведенный ВОЗ в 2001 году, установил причинную связь 6,6 млн. смертей с сердечно-сосудистой патологией. Если провести экстраполяцию этих данных на 2020 год, то показатели смертности могут достичь 22 миллионов.. В связи с этим, международные эксперты приходят к заключению, что мы стоим на пороге новой сердечно-сосудистой эпидемии третьего тысячелетия, так как сердечно-сосудистые заболевания вносят значительный вклад в инвалидизацию и смертность населения.

В историческом аспекте к этой проблеме привлечено внимание ведущих международных организаций и специалистов. Успешная борьба с этим печальным явлением базируется на интегрированной, мультидисциплинарной идентификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и научной оценке достоверности их прогностической значимости. Был проведен ряд проспективных эпидемиологических исследований, изучавших связь между экзогенными и эндогенными факторами, развитием в будущем у конкретного пациента различного спектра сосудистых поражений. Фремингемское исследование было первой успешной попыткой создания концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на основании длительного периода наблюдений и масштабности включенных различных этнических групп. В дальнейшем были продолжены подобные исследования на многих популяциях других стран, что позволило создать оценочную шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) с целью предсказания риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых без наличия известных в анамнезе или клинически манифестных заболеваний сердца атеросклеротического генеза.

Параллельно с этим, создавались регламентирующие документы, освещающие проблему кардиальной патологии. Начало этого направления было положено в 90-х годах, когда группа экспертов Европейского общества кардиологов, Европейского общества по изучению атеросклероза, Европейского общества по изучению артериальной гипертензии пришла к соглашению о создании рекомендаций для профилактики ишемической болезни сердца в клинической практике. Результатом этой совместной работы явились рекомендации, опубликованные в 1994 году. Пересмотр ранее опубликованных положений нашел отражение в рекомендациях 1998 года, подготовленных рабочей группой, в состав которой, наряду с ранее представленными обществами, входило Европейское общество общей практики/семейной медицины, Европейское общество сердца и международное общество социальной медицины. В 2003 году опубликован новый вариант рекомендаций, созданный экспертами восьми международных медицинских обществ, где дополнительно были представлены эксперты Европейской ассоциации по изучению диабета и международной федерации диабета. Эти рекомендации отличались от предыдущих некоторыми аспектами, среди которых следует отметить положение о глобальности сердечно-сосудистого риска. Аргументация этого фактора состоит в том, что этиология инфаркта миокарда, ишемического инсульта и заболеваний периферических сосудов имеет общее происхождение. Действительно, проведенные недавно интервенционные трайлы показали, что некоторые схемы лечения предупреждают не только коронарные события и необходимость проведения реваскуляризации, но и уменьшают частоту ишемических инсультов и заболеваний периферических сосудов. Следовательно, разработка превентивных мероприятий должна быть направлена не только на снижение случаев коронарных событий, но и на уменьшение поражений церебральных и периферических сосудов. В 2007 году был модифицирован алгоритм системы SCORE для оценки 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при этом следует отметить, что в состав рабочей группы вошли эксперты Европейского общества по изучению инсульта.. В настоящее время система SCORE приобрела всеобщее признание во всем мире и может быть использована как офисная основа для установления и стратификации индивидуумов с долгосрочным риском сердечно-сосудистых событий с целью интенсификации дополнительного тестирования и/или проведения профилактических вмешательств.

В системе SCORE основными факторами фатальных атеросклеротических конечных точек интегрированы следующие показатели: возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление, уровень общего холестерина или соотношение общий холестерин/липопротеиды низкой плотности. Вместе с тем, имеющиеся в распоряжении практических врачей и ученых факты, свидетельствуют о том, что этим перечнем не ограничивается весь тот арсенал агрессивных факторов, которые имеют атерогенный потенциал. Было обращено внимание на стабильное устойчивое сочетание «классических» факторов риска с метаболическими нарушениями, что нашло свое отражение в появлении таких терминов, как «синдром изобилия», «смертельный квартет», «смертельный секстет», «метаболический трисиндром». Медицинское сообщество пришло к заключению о присвоении кластеру метаболических нарушений термина – метаболический синдром. Однако количество компонентов этого синдрома постоянно варьирует, дополняется новыми, в связи с чем экспертами международных медицинских организаций были пересмотрены критерии его определения, т.е происходит определенная эволюция взглядов на составляющие метаболического синдрома..

Постоянно обновляющиеся данные требуют гибкой тактики с целью создания рекомендаций для клиницистов, поэтому вполне логично, что произошло объединение ведущих специалистов для интеграции имеющихся знаний и плодом этих усилий стали Европейские руководства, посвященные профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Очень важно, что тексты руководств пересматриваются и переиздаются. Версия руководства 2012 года отражает консенсус наиболее крупных профессиональных обществ: Европейского общества кардиологов, Европейского общества гипертензии, Европейского общества атеросклероза, Европейской ассоциации сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, Международной федерации по изучению сахарного диабета, Европейской организации инсульта, Международного общества социальной медицины, Европейского общества общей практики/семейной медицины.

Цель руководства: помочь терапевтам и другим медицинским работникам предупредить или снизить случаи коронарной болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических артерий, создавать и пересматривать рекомендации в отношении рациональной профилактики, приоритетов, оценки факторов риска и ведения больных на основании модификации стиля жизни и показаний для применения препаратов.

В руководстве представлена стратификация стран Европы, отличающихся по распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с системой SCORE. Страны с низким риском: Андорра, Австрия, Бельгия, Кипр, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Израиль, Италия, Люксембург, Мальта, Монако, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Сан-Марино, Словения, Испания, Швеция, Швейцария, Великобритания. Страны с высоким риском: Армения, Азербайджан, Белоруссия, Болгария, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Латвия, Литва, Македония, Молдавия, Россия, Украина, Узбекистан.

Примечательно, что в руководстве 2012 года подчеркивается новое положение по сравнению с руководством 2007 года, которое состоит в том, что в европейской популяции уменьшился сердечно-сосудистый риск, однако не указывается за счет каких стран.

По данным руководства 2012 года, к факторам ***очень высокого сердечно-сосудистого риска*** относятся:

\* сердечно-сосудистые заболевания, документированные на основании инвазивного и неинвазивного тестирования (коронарная ангиография, ядерно-магнитная визуализация, стресс-эхокардиография, каротидная бляшка при ультразвуковом исследовании, перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром), коронарная реваскуляризация (перкутанная коронарная интервенция или аорто-коронарное шунтирование) и другие процедуры артериальной реваскуляризации, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий, сахарный диабет (1 или 2 типа) с одним или более сердечно-сосудистым фактором и/или повреждением органов-мишеней (такие, как микроальбуминурия 30-300 мг/24 ч);

\* хронические заболевания почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м2;

\* риск SCORE ≥ 10 %

Наряду с этим существуют другие факторы, которые позволяют отнести индивидуума к определенной группе риска.

***К факторам высокого риска относятся:***

\* значительно выраженный единственный фактор риска, такой как семейная дислипидемия и тяжелая гипертензия;

\* сахарный диабет (1 и 2 типа) без факторов сердечно-сосудистого риска или повреждения органов-мишеней;

\* хронические заболевания почек со скоростью клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м2;

\* риск SCORE ≥ 5 % и < 10 %.

К группе с ***умеренным риском*** относят лиц с SCORE ≥ 1 % и < 5 %.

Категория ***низкого риска*** включает индивидуумов с SCORE < 1 %.

В руководстве подчеркивается, что сердечно-сосудистый риск может быть более высоким, чем указано в системе SCORE при наличии особых условий, а именно: гиподинамия и ожирение, особенно центрального типа; семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания; низкий уровень холестерина высокой плотности или высокий уровень триглицеридов; сахарный диабет (без других факторов риска или повреждения органов-мишеней) – у женщин риск в 5 раз выше, у мужчин в 3 раза выше в сравнении с лицами без сахарного диабета; асимптоматические лица с субклиническим атеросклерозом, по данным визуализации сонной артерии.

Обращает внимание, что маркером лиц с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском выступает сахарный диабет 2 типа, который встречается в популяции лиц старше 40 лет. Именно в этой возрастной группе отмечается аккумуляция кардиальной и цереброваскулярной патологии.

**Сахарный диабет как фактор риска сердечно -сосудистой патологии.**

В последнее время наметились подходы к комплексному решению многих медицинских проблем как в пределах одной специальности, так и в медицинских областях, которые на первый взгляд далеки друг от друга. Примером симбиоза двух специальностей служит кардиология и эндокринология, при которых связующим звеном выступает сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет.

Распространенность сахарного диабета – существенный фактор глобального роста сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования MRFIT (вмешательство во множественные факторы риска) было показано, что связь повышения артериального давления с сердечно-сосудистой смертностью была более отчетливой у больных с сахарным диабетом, чем в целом в популяции. Мужчины с сахарным диабетом 2 типа имели в 3 раза выше абсолютный риск сердечно-сосудистой смертности, по сравнению с мужчинами без диабета (169 по сравнению с 53 на 10000 человек-год, р <0,0001), даже после контроля возраста, уровня холестерина, артериального давления и курения . Ежегодное уменьшение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, характерное для общей популяции на протяжении последних 30 лет, практически отсутствует в популяции больных сахарным диабетом. Следующим неблагоприятным фактом этой категории больных служит уменьшение ожидаемой продолжительности жизни.

В зарубежной литературе появился термин «диабетические сердечно-сосудистые заболевания», которые включают в себя ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических сосудов, в патогенезе которых участвуют сосудистые осложнения сахарного диабета. Поэтому вполне оправдано утверждение о том, что должен быть мультидисциплинарный подход к этой проблеме, основанный на понимании сосуществования различных патологических состояний и их взаимного отягощения.

Знаменательным следует считать тот факт, что в 2013 году появилось руководство по диабету, пре-диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, подготовленное экспертами Европейской ассоциации по изучению диабета и Европейского общества кардиологов. В руководстве Европейского общества кардиологов по проблемам артериальной гипертензии имеется рубрика, посвященная особенностям терапии в специальных группах, в том числе у больных диабетом. Учитывая многочисленные макро- и микро сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, раннюю акселерацию атеросклероза с формированием клинических проявлений поражения различных сосудистых бассейнов, наличие диабетической дислипидемии, это заболевание следует признать на только эндокринной, но и сердечно-сосудистой патологией, поэтому вполне правомочно появление в зарубежной литературе термина « сердечно-сосудистая диабетология».

 Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Наиболее частой причиной смерти больных с сахарным диабетом является ишемическая болезнь сердца, что было обнаружено в когорте американской популяции при наблюдении с 1971 по 1993 год. Семилетнее наблюдение когорты финской популяции, состоящей из 1373 пациентов без сахарного диабета и 1059 больных с сахарным диабетом 2 типа показало, что как сахарный диабет, так и инфаркт миокарда в анамнезе ассоциировался с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда. Больные с сахарным диабетом без предшествующего инфаркта миокарда имели высокий сердечно-сосудистый риск, также как и больные без диабета с анамнезом инфаркта миокарда, в связи с чем, авторы приходят к выводу, что борьба с факторами риска у больных с диабетом должна быть столь же агрессивна, как и у больных без диабета, но имеющих в прошлом инфаркт миокарда.

Больные с сахарным диабетом с наличием ишемической болезни сердца, имеют более тяжелое клиническое течение и плохой прогноз, особенно при развитии острого коронарного синдрома как с подъемом S-T сегмента , так и без подъема S-T сегмента . Результаты Фремингемского исследования документируют более высокую смертность и частоту повторных инфарктов и сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом в острый период инфаркта миокарда и постинфарктный период

При наблюдении на протяжении 35 месяцев 85 больных с сахарным диабетом и острым инфарктом миокарда и сопоставлении клинического течения острого инфаркта миокарда у 415 больных без сахарного диабета, было установлено в первой группе больше осложнений как в госпитальный период, так и в более поздние сроки, что проявлялось большим количеством постинфарктной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности

Наиболее агрессивным сочетанием по отношению к сердечно-сосудистой смертности следует считать артериальную гипертензию и сахарный диабет, которые ухудшают жизненный прогноз больных. Комбинация артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивает общую вероятность кардиоваскулярных осложнений в 4 раза по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением. Согласно современным представлениям, артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом регистрируется чаще, чем в общей популяции без нарушений углеводного обмена. Эти показатели различаются, что связано с характеристикой исследованной популяции, а также критериями артериальной гипертензии. К началу 90-х годов отмечалось, что артериальная гипертензия встречается у лиц с сахарным диабетом 2 типа в 2 раза чаще, чем в общей популяции, а ее частота среди больных составляет 50 % . Позже были сформулированы более жесткие критерии нормальных показателей артериального давления, рекомендуемые ВОЗ, Американской Диабетической Ассоциацией, Национальным институтом здоровья США, в соответствие с которыми, артериальная гипертензия регистрируется у 70-80 % больных сахарным диабетом .

Установлен сочетанный неблагоприятный синергический эффект повышенного артериального давления и метаболических нарушений сахарного диабета на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Гипертензивные больные имеют больше, чем нормотензивные больные, случаев смерти, обусловленных диабетом, включая стенокардию, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, независимо от других факторов риска. По данным J.S. Stamler с соавторами (1993), смертность людей без диабета, у которых показатели артериального давления были от 160 до 179 мм рт.ст., составляли 56 на 10000 человек в год, в то время как у лиц, страдающих сахарным диабетом, с одинаковыми цифрами давления, показатель в 3 раза выше – 159 на 10000 пациентов в год. Сочетание повышенного артериального давления и сахарного диабета – неблагоприятный прогностический признак, так как представляет множественный фактор риска, который ассоциируется с ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, кардиальной смертью. В 1993 году проведено исследование 3648 больных с впервые установленным диагнозом сахарного диабета с целью выявления связи между артериальной гипертензией и другими факторами риска по влиянию на сердечно-сосудистые и диабетические осложнения (Hypertension in Diabetes Study Group). Больные с артериальной гипертензией имели более высокую частоту инфаркта миокарда, инсульта, гипертрофию левого желудочка, ЭКГ-признаки ишемической болезни сердца по сравнению с больными – нормотониками .У этих же больных была прослежена на протяжении 4,6 лет частота возникновения основных клинических осложнений, связанных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. У гипертензивных пациентов чаще выявлялись случаи смертности и заболеваемости, включая стенокардию, инфаркт миокарда, инсульт, независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых болезней. Отмечалось увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости у больных артериальной гипертензией по сравнению с нормотензивными больными с сахарным диабетом приблизительно в 2 раза. Наряду с этим, больные с диабетом имели двукратное превышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости при сопоставлении с лицами без сахарного диабета. Комбинация артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивает общую вероятность кардиоваскулярных осложнений в 4 раза по сравнению с нормотониками без сахарного диабета .

Сахарный диабет 2 типа рассматривается как гетерогенное заболевание, которое развивается в результате эндогенных и экзогенных факторов. Основной причиной его возникновения является инсулинорезистентность, как патофизиологический феномен это селективное специфическое нарушение действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы периферическими тканями (преимущественно скелетными мышцами), что в дальнейшем приводит к хронической компенсаторной гиперинсулинемии и нарушению толерантности к глюкозе.

Получены доказателства взмосвязи между инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией, некоторые исследователи представляют инсулинорезистентность как предиктор будущей гипертонической болезни.

Инсулинорезистентность препятствует реализации адаптационных способностей сердечно-сосудистой системы и, стимулируя глюкозотоксичность, липотоксичность, избыточную активацию симпато-адреналовой системы, воспаление, оксидативный стресс и процессы фиброза тканей, усугубляет повреждение миокарда, что нашло отражение в виде термин «инсулинорезистентная кардиомиопатия».

У представителей различных популяций, включая европейцев, китайцев, афроамериканцев, испано-американцев, обнаружена положительная ассоциация между каротидным атеросклерозом и инсулинорезистентностью**,** которая была определена с помощью различных индексов, в том числе индекса НОМА.

Небольшое количество когортных исследований было проведено с целью установления связи между инсулинорезистентностью и вероятностью развития инсульта. Результаты исследований неоднозначны, так в исследовании S.C.Wannamethee и соавт. (1999) показана J-образная зависимость между уровнем глюкозы плазмы, концентрацией инсулина и риском инсульта. Другие исследователи установили прямую зависимость между гиперинсулинемией и риском сердечно-сосудистой смерти, острыми коронарными и цереброваскулярными событиями у мужчин.

Таким образом, на основании эпидемиологических, клинических данных установлено, что сахарный диабет представляет собой значительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Прогнозы в отношении тренда этого заболевания не утешительны. Предполагается, что до 2030 года сахарный диабет будет у 552 млн людей. Однако почти 50% людей не подозревают о своем заболевании, поскольку достаточно много лет может отсутствовать клиническая симптоматика. Доказано, что значительная часть населения имеет повышенный уровень глюкозы крови, однако не столь высокий, чтобы поставить диагноз сахарного диабета. Это дало толчок для пристального вримания клиницистов к пограничным нарушениям обмена глюкозы, которые трансформировались в термин пре-диабет.

**Пре-диабет: биохимические критерии и клиническая диагностика**.

Предпосылкой для появления термина пре-диабет явились данные, представленные в докладе ВОЗ в 1980 году, в соответствии с которыми имеются пограничные уровни глюкозы, которые, однако, не всегда трансформируются в сахарный диабет 2 типа, но должны настораживать клиницистов.

Новый термин был реализован департаментом здоровья США в марте 2002 с целью привлечения внимания общественности к этой проблеме, которая приобрела социальное значение. В 2005 году Американская ассоциация по изучению диабета возродила термин пре-диабет, представив глюкометаболические нарушения, такие как, гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе, как самостоятельные факторы риска сахарного диабета 2 типа .Нарушенная толерантность к глюкозе выявляется с помощью методики, получившей название пероральный глюкозотолерантный тест, который состоит в нагрузке 75 г глюкозы или приеме пищи, и исследовании через 2 часа уровня глюкозы крови. С физиологической точки зрения, алиментарные нагрузки являются важной составляющей жизни человека. На протяжении суток большую часть времени человек находится в состоянии постпрандиальной гипергликемии и постпрандиальной гиперлипидемии, другими словами, человек – это «постпрандиальный субъект». Как было выявлено, если ориентироваться только на уровень глюкозы натощак и не проводить нагрузочный тест с глюкозой, то у 31% больных можно не выявить сахарный диабет. Поэтому был сделан вывод о том, что ранние стадии гипергликемии и асимптоматический сахарный диабет лучше всего диагностируются с помощью перорального глюкозотолерантного теста, при проведении которого определяется не только глюкоза натощак, но и уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки глюкозой.

В 2000 году эксперты ВОЗ вновь обратили внимание на нарушения обмена глюкозы и «вдохновили» исследователей на дальнейшее использование этих показателей. Вместе с тем, в связи с появлением ряда критических воззрений на термин пре-диабет, поскольку гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе не всегда завершаются сахарным диабетом 2 типа, была предложена иная трактовка – «промежуточная гипергликемия», однако этот термин не получил широкого признания. Другой предложенный термин пограничный диабет (borderline diabetes) также не рекомендуется в настоящее время, так как не имеет формального определения.

Представляет интерес использование термина пре-диабет в клинической практике. K.G. Alberti употребил этот термин для описания патологии в акушерской практике – большая масса тела новорожденного, многоводие, отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа у родильницы.

*Количественные критерии*, используемые в глюкометаболической классификации, были разработаны и впервые опубликованы в 1997 году национальной диабетической группой США (ADA) и ВОЗ (WHO) для диагностики сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена.

В 1999 и 2003 гг. эксперты ВОЗ и американской диабетической ассоциацией внесены изменения в категории глюкометаболических параметров, среди которых появились такие определения как нормальная регуляция глюкозы, гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушения гомеостаза глюкозы, сахарный диабет. Количественные критерии углеводного обмена представлены в таблице.

 Таблица

**Критерии, использующиеся в глюкометаболичных классификациях,**

**рекомендации WHO (1999) и ADA (1997, 2003)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Глюкометаболическая категория | Источник | Класификационные критерии, ммоль/л |
| Нормальная регуляция уровня глюкозы | WHO | ГН < 6,1; через 2 часа < 7,8 |
| ADA (1997) | ГН < 6,1 |
| ADA (2003) | ГН < 5,6 |
| Гипергликемия натощак  | WHO | ГН ≥ 6,1, но <7,0; через 2 часа < 7,8 |
| ADA (1997) | ГН ≥ 6,1, но <7,0 |
| ADA (2003) | ГН ≥ 5,6, но <7,0 |
| Нарушение толерантности к глюкозе | WHO | ГН < 7,0; через 2 часа ≥ 7,8, но <11,1 |
| Нарушение глюкозного гомеостаза | WHO | ГН ≥ 6,1, но <7,0; через 2 часа < 7,8 |
| СД | WHO | ГН ≥ 7,0; через 2 часа ≥ 11,1 |
| ADA (1997) | ГН ≥ 7,0 |
| ADA (2003) | ГН ≥ 7,0 |

**Примечание**: Приведенные значения соответствуют уровню глюкозы в плазме венозной крови. ГН ‑ уровень глюкозы в плазме крови натощак, через 2 часа ‑ уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузочной пробы.

В классификации AДA (2010) продолжает использоваться термин пре-диабет на основании критериев гипергликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе, однако, с учетом патогенеза и клинической значимости добавлен дополнительный индикатор такого состояния, как пограничный уровень гликолизированного гемоглобина – Hb11c, который является интегральным показателем плазматического уровня глюкозы /

Аргументом такого дополнения послужили заключения экспертов, представляющие такие организации, как AДA, Международная федерация по изучению сахарного диабета и Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета, рекомендующие показатель гликолизированного гемоглобина в качестве альтернативы для диагностики сахарного диабета 2 типа.

Таким образом, ведущими экспертами создана стратегия идентификации глюкометаболических параметров, которые можно классифицировать как нормальные показатели, а их превышение дает основание для выделения дисгликемии в виде пре-диабета (гипергликемия натощак, нарушение толерантность к глюкозе) и сахарного диабета, что наглядно представляет рисунок.

Классификация глюкометаболических параметров. Рисунок



**Примечание:** ПТТГ –пероральный глюкозотолерантный тест

Данные о распространенности пре-диабета достаточно ограничены. Имеются сведения о том, что около 57 млн. жителей США имеют пре-диабет. Предполагается, что к 2030 году количество людей с пре-диабетом составит 472 млн.

Прогностическая значимость пре-диабета достаточно неоднородна. Данные ВОЗ и AДA свидетельствуют о том, что у 27 % лиц с нормальными показателями глюкозы натощак может развиться пре-диабет и у 8 % – сахарный диабет, а при наличии предшествующей дисгликемии у 50% лиц появляются клинические признаки сахарного диабета, причем продолжительность периода трансформации колеблется от 3 до 10 лет.

*Возможна ли диагностика пре-диабета на основании клинической симптоматики?*

Необходимо учитывать, что в основе дисгликемии, также как и других метаболических нарушений – ожирения, дислипидемии, лежит единый патогенетический механизм – инсулинорезистентность, характеризующаяся гиперинсулинемией.

Безусловно, специфическим биохимическим признаком пре-диабета выступает соответствующий показатель глюкозы, тем не менее, имеются клинические эквиваленты синдрома инсулинорезистентности, которые опубликованы на медицинском сайте Американской ассоциации по изучению сахарного диабета и позволяют заподозрить начальные стадии диабета, даже в условиях отсутствия обследования пациента. К этим симптомам относятся следующие:

– постоянное ощущение голода, независимо от количества пищи, съеденной накануне;

– увеличение массы тела, несмотря на то, что пищевые привычки не изменились, в дополнение к этому, трудно уменьшить вес, даже если ограничивается пищевой рацион и увеличиваются физические нагрузки;

– постоянное ощущение усталости, не имеет значение продолжительность и степень сна, отдыха, физической нагрузки, человек чувствует усталость даже после сна и отдыха;

– после почти каждого приема пищи, у пациента появляется непреодолимое желание съесть что-либо сладкое, даже если он сыт;

– после еды наступает вялость, сонливость, даже если было достаточно времени для отдыха;

– если долгое время человек не употребляет пищу, он становится раздражительным, может быть озноб;

– головокружение, головная боль, особенно после сладкой пищи, что указывает на реактивную гипогликемию, возможно, в условиях гиперинсулинемии;

– косвенным признаком снижения уровня сахара является тошнота, ощущение холода, внезапное пробуждение ночью из-за сердцебиения;

– нарушение дыхания, как правило, ночью, что дает основание для диагноза – ночное апноэ;

– гингивиты, неприятный запах изо рта, хотя пациент ежедневно чистит зубы;

– боль по ходу пищевода, особенно в ночное время с типичными признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

– ухудшение зрения;

– метеоризм, диарея сменяется запорами;

– повторяющиеся мочеполовые инфекции.

– частые повторяющиеся инфекции, длительное заживление травм и порезов;

– постоянная боль в суставах и мышцах, утренняя скованность суставов;

– при длительном стоянии появляется боль в стопах и икрах;

– смена настроения, внезапное, без видимой причины, появление депрессии;

**Пре-диабет – новый маркер сердечно-сосудистого риска?**

Учитывая распространенность нарушений углеводного обмена, а именно сахарного диабета и пре-диабета, необходимо рассматривать эти состояния с точки зрения соотношения с риском сердечно-сосудистых осложнений. Чрезвычайно важно выявление сахарного диабета на стадии пре-диабета, так как именно в этой стадии установлено накопление факторов риска, которые запускают триггер патофизиологических проявлений с формированием атеросклероза коронарных, церебральных и периферических сосудов, что существенно увеличивает заболеваемость и смертность во всем мире.

Биохимические детерминанты пре-диабета представлены определенными количественными критериями нарушений углеводного обмена, классифицируемыми как

гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к углеводам, к которым в последние годы привлечено внимание исследователей.

Гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к углеводам отличаются по распространенности в популяции, фенотипу. В большинстве популяций гипергликемия натощак более распространена, чем нарушенная толерантность к углеводам. Установлены фенотипические различия и влияние пола на распределение частоты этих нарушений. Нарушенная толерантность к углеводам более часто встречается среди мужчин, а гипергликемия натощак незначительно чаще выявляется у женщин. Имеется тенденция к накоплению нарушенной толерантности к углеводам в среднем возрасте, в то время как частота гипергликемия натощак увеличивается в пожилом возрасте.

Установлено, что у 60% лиц, которые заболели СД, отмечались гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к углеводам на протяжении 5 лет и более. Изолированные гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к углеводам ассоциируются с такими сердечно-сосудистыми факторами, как артериальная гипертензия и дислипидемия, с максимальной аккумуляцией этих состояний при комбинации нарушений углеводного обмена. В исследовании DECODE установлена взаимосвязь между сердечно-сосудистой смертностью и показателями перорального глюкозотолерантного теста. Лица с нарушенной толерантностью к углеводам имеют в 3 раза выше риск каротидного стеноза даже после исключения других факторов риска по сравнению с лицами с нормогликемией. Постпрандиальные эффекты глюкозы могут служить детерминантой поражения артерий. Эффекты гипергликемии вызывают повреждения сосудов по типу “гипергликемической памяти”, поскольку механизмы, ведущие к гипергликемии, имеют необратимый характер, вызывая персистирующее повреждение сосудов. Феномен “гипергликемической памяти” объясняют продукцией необратимых конечных продуктов гликирования, оксидативным стрессом, метилированием специфических протеинов и нуклеотидов, изменением состояния коллагена, что приводит к долговременной жесткости сосудов.

Возникает вопрос - гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к углеводам – болезнь или маркеры заболевания? В соответствии с существующими данными, отсутствуют убедительные доказательства, что гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к углеводам могут быть классифицированы как болезнь, но они четко являются факторами риска и маркерам сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний

В статье E.S. Ford с соавт. (2010) приведен систематический обзор публикаций, посвященных взаимосвязи пре-диабета и сердечно-сосудистого риска. В соответствии с данными публикаций относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с гипергликемией натощак колебался от 0,65 до 2,50; суммарный риск составлял 1,20. По данным 8 сообщений, индивидуальный относительный риск у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе колебался от 0,83 до 1,34, при сочетанном нарушении дисгликемии суммарный риск составлял 1,10. Принимая во внимание, что пре-диабет вызывает повышение сердечно-сосудистого риска на 20 %, необходимо учитывать, что эти эффекты обусловлены не только прямыми эффектами гипергликемии. Проблема состоит в том, что у лиц с пре-диабетом, как правило, существуют другие коморбидные состояния, такие как ожирение, дислипидемия, гипертензия, т. е. компоненты метаболического синдрома. Вклад каждого из этих компонентов достаточно сложно разграничить. Важно, что для лиц с пре-диабетом характерны атерогенные процессы, такие как иммунновоспаление, протромботические состояния, эндотелиальная дисфункция, аналогичные таковым при сахарном диабете 2 типа, что служит прогностическим показателем макрососудистых осложнений.

Установлено, что степень кальцификации коронарных артерий у лиц с пре-диабетом в 6,7 раз выше, чем у здоровых. Результаты Mexico City Diabetes Study продемонстрировали, что толщина комплекса интима-медиа общей и внутренней сонной артерии была значительно больше у лиц с пре-диабетом, чем у лиц с нормальными показателями глюкозы.

В клинических трайлах получены подтверждения неблагоприятного влияния пограничных уровней глюкозы на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Еще в Фремингемском эпидемиологическом исследовании было обращено внимание на то, что у лиц обоего пола с толерантностью к глюкозе значительно чаще встречаются сердечно-сосудистые события, параллельно с повышением артериального давления, по сравнению с лицами с артериальной гипертензией и нормогликемией.

По данным исследования CHS (China Heart Study) только 34 % больных с острым инфарктом миокарда, поступившие в отделение, имели нормальные показатели глюкозы, у 35% выявлен пре-диабет, и у 31% – сахарный диабет. Пре-диабет существенно влияет на течение инфаркта миокарда, ухудшает клиническую картину и выживаемость больных, что было показано в исследовании GAMI (Glucose Tolerance in Patients with Myocardial Infaction). В этом исследовании выявлено, что за период наблюдения на протяжении 50 месяцев продолжительность жизни больных после коронарных событий была достоверно короче у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, по сравнению с изучаемым показателем у лиц с нормальными показателями углеводного обмена.

В исследовании DECODE (The Collabarative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) проведен сравнительный анализ влияния различных типов дисгликемий на частоту сердечно-сосудистой смертности. При этом отмечено значительное увеличение анализируемого показателя при обеих формах пре-диабета, однако более агрессивный эффект отмечен при нарушенной толерантности к глюкозе, по сравнению с гипергликемией натощак. Исследование Honolulu Heart Study, проведенное в течении 23 лет, показало, что постпрандиальная гипергликемия ассоциируется с увеличением частоты внезапной коронарной смертности.

Глюкометаболические нарушения представляют собой фактор риска цереброваскулярной патологии. Эксперты ВОЗ полагают , что к 2025 году количество больных инсультом возрастет на 30 %. Причиной таких устрашающих прогнозов: старение населения и наличие факторов риска, точкой патофизиологического приложения которых служат сосуды, как сердца, так и мозга. К общепринятым, убедительно доказанным факторам риска, таким как артериальная гипертензия, сахарный диабет, табакокурение, гиподинамия, дислипидемия, сравнительно недавно добавился новый фактор, повреждающий сосуды, – пре-диабет.

В статье Lee M. с соавт. (2012) представлен обзор 62 статей, в которых суммирован анализ 760925 участников из 15 проспективных когортных исследований. Девять исследований изучали общую популяцию, одно – представителей популяции старших возрастных групп, четыре – лиц с анамнезом коронарной болезни сердца, одно – лиц с анамнезом ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. В результате проведенного анализа установлено, что лица с пре-диабетом по данным гликемии натощак или наличия нарушенной толерантности к глюкозе имели умеренный риск будущего инсульта. Использование критериев гипергликемии натощак АДА (5,6-6,9 ммоль/л) показало отсутствие ассоциации с повышенным риском инсульта. Тем не менее, после исключения исследований, в которые были включены больные с диабетом или с гипергликемией натощак, или с комбинацией гипергликемии натощак и нарушенной толерантностью к углеводам, была выявлена связь глюкометаболических нарушений с инсультами. Данные результаты подтверждают положение о том, что постпрандиальные показатели глюкозы являются более строгим предиктором макрососудистых осложнений, чем уровень глюкозы натощак. Риск инсульта прогрессивно нарастает, начиная от гипергликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе до клинической манифестации сахарного диабета. Патогенетическую роль при этом играет не только постоянная гипергликемия, но и инсулинорезистентность, которая представляет собой спутник как сахарного диабета 2 типа, так и пре-диабета. Поэтому убедительным следует считать появление термина «церебральная инсулинорезистентность», в основе которой лежат такие патофизиологические процессы, как гиперинсулинемия, гипергликемия, генерализованный дефект системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста на рецепторном и клеточном уровне.

Клинические и молекулярные механизмы инсулинорезистентности аккумулируют другие повреждающие сосудистые факторы. Так, у лиц с пре-диабетом развивается дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, наличием атерогенных липопротеидов низкой плотности.

**Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с пре-диабетом.**

С целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с рекомендациями АДА необходимо проводить скрининг лиц старше 45 лет для выявления пре-диабета. Следует также осуществлять обследование в более молодом возрасте при наличии избыточной массы тела (ИМТ более 25) и дополнительных факторов, включая сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина, липопротеидов высокой плотности, малоподвижный образ жизни и семейный анамнез сахарного диабета (родители или братья, сестры). К группе риска относятся также женщины, которые родили крупного ребенка (более 4 кг); имели гестационный сахарный диабет; определенные этнические группы; лица с артериальной гипертензией; наличие маркеров инсулинорезистентности (синдром поликистозных яичников).

При выявлении пре-диабета следует ежегодно у пациента проводить пероральный глюкозотолерантный тест и выявление микроальбуминурии; дважды в год – уровень глюкозы натощак, гликолизированный гемоглобин и уровень липидов в крови. При диагностировании глюкометаболическеих нарушений, других компонентов метаболического синдрома, требуется более тщательное обследование. В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета скрининг уровня глюкозы натощак следует проводить уже с 30-45-летнего возраста и повторять, по крайней мере, каждые три года. Более ранний и частый скрининг желательно осуществлять у лиц высокого риска.

В практическом отношении, безусловно, важным направлением является стратегия ведения больных с пре-диабетом. Дискуссионным являются вопросы о целесообразности селекции лиц с начальными стадиями дисгликемии, какова практика превентивных мероприятий поведенческой направленности и аргументация назначения медикаментозной коррекции. До настоящего времени не разработаны четкие стандарты, которые указывают этапы наблюдения за лицами с пре-диабетом, но актуальна концепция, регламентирующая быстрое и интенсивное вмешательство с целью предотвращения прогрессирования этого состояния и трансформации в сахарный диабет.

Следует отметить, что концепция предупреждения всех форм дисгликемии была создана еще в 1921 году. В период с 1997 по 2006 годы был выполнен ряд исследований: the Swedish Malmo Feasibility, the Chinese Da Qing Study, the Finnish Diabetes Prevention, Тhe Diabetes Prevention Program и другие, в которых было показано, что модификация стиля жизни и/или медикаментозная терапия снижают вероятность перехода пре-диабета в диабет, при этом наилучший результат получен вследствие устранения факторов риска.

В последние годы разработаны рекомендации для лиц с пре-диабетом, позволяющие предупредить прогрессирование глюкометаболических нарушений. Рекомендации состоят в следующем: всем лицам с пре-диабетом рекомендуется модификация стиля жизни, которая эффективна и безопасна в улучшении гликемического профиля и снижения кардиоваскулярного риска. Пациентам рекомендуются регулярные, умеренной интенсивности физические нагрузки продолжительностью от 30 до 60 минут, по крайней мере, 5 дней в неделю. Диета должна содержать ограниченное количество жиров и адекватное количество клетчатки. Избегать чрезмерного употребления алкоголя и поваренной соли. Необходимо снизить массу тела на 5-10 %, поддерживать постоянно длительный период такой вес. Лицам с пре-диабетом и артериальной гипертензией следует достигать целевой уровень артериального давления, аналогичный больным с сахарным диабетом - менее 130/80 мм рт.ст.. Для лечения артериальной гипертензии у таких пациентов препаратами первой линии рекомендуются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина ІІ) и антагонисты кальция. У больных с пре-диабетом необходимо осуществлять постоянный мониторинг как биохимических показателей, так и факторов кардиоваскулярного риска.

Таким образом, глюкометаболические нарушения представляют собой триггеры сердечно-сосудистого риска. Необходима своевременная диагностика этих состояний, адекватная первичная и вторичная профилактика.