

Предикторы ангиопатий у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

И.А. Романенко, Т.С. Полятыкина, И.К. Томилова, В.Б. Гринштейн, Э.С. Акайзин

*Ивановская государственная медицинская академия
(ректор – проф. Р.Р. Шиляев) МЗ и СР РФ*

СТИ

Социальная значимость сахарного диабета (СД) определяется не только его большой распространенностью, но и тяжестью сосудистых осложнений. Эпидемиологические исследования представили неопровержимые доказательства тесной связи сахарного диабета 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний [1,10]. Не случайно в Национальной программе США по снижению уровня холестерина СД рассматривается как эквивалент ишемической болезни сердца (ИБС), а в России он считается важнейшим фактором риска ИБС, ускоряющим развитие атеросклероза коронарных артерий. Нарушение микроциркуляции в органах и тканях из-за развития диабетических микроангиопатий приводит к инвалидизации больных СД, лишая их зрения, нарушая работу почек и нервной системы. К сожалению, сосудистые осложнения СД нередко диагностируются тогда, когда они уже необратимы даже при условии адекватного лечения. В течение последнего времени появляются факты, свидетельствующие о том, что сроки развития сосудистых осложнений при СД 2 далеко не всегда укладываются в рамки «позднего диабетического синдрома». В связи с этим внимание исследователей привлекло состояние нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), непосредственно предшествующее СД 2 или, по мнению некоторых экспертов, являющееся его ранней стадией. НТГ не имеет клинических проявлений и диагностируется при проведении глюкозотолерантного теста в соответствии с критериями ВОЗ. Согласно данным проспективного популяционного исследования, проведенного в Москве, распространенность НТГ среди лиц в возрасте 30-64 лет составила в среднем 6,1%, у женщин – вдвое чаще, чем у мужчин [3]. НТГ не является стабильным состоянием и при адекватной коррекции вполне возможна его нормализация, однако процент перехода НТГ в СД 2 достаточно велик. Неопровержимым доказательством высокой предрасположенности лиц с НТГ к атеросклеротическому поражению сосудов является уровень смертности от ИБС, который у них вдвое превышает таковой у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе [3]. В литературе мало информации о состоянии микроциркуляции у пациентов с НТГ, но эпидемиологические исследования свидетельствуют о развитии у них в ряде случаев ретинопатии и нефропатии, которые считаются осложнениями СД. Сведения, касающиеся факторов, влияющих на состояние сосудистой стенки при НТГ, раз-

розненны и неоднозначны. Единое мнение о механизмах развития сосудистых осложнений при НТГ и СД 2, выявленном впервые, отсутствует.

Цель настоящей работы заключалась в комплексном изучении факторов, способных воздействовать на эндотелий сосудов (факторы риска ангиопатий, соотношение окислительных процессов и антиоксидантной защиты, система эндотелий – NO, реологические свойства эритроцитов) у пациентов с НТГ и СД 2, диагностированным впервые.

Объем и методы исследования

В исследование включены 247 человек. Выделено 3 группы: 1-я – 89 пациентов с НТГ, 2-я – 118 человек с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД 2 в.в.), находившихся на стационарном или амбулаторном обследовании в Областной клинической больнице г. Иваново. Контроль (3-я группа) представлен 40 здоровыми добровольцами с неотяженной по СД 2 наследственностью. Средний возраст всех пациентов составил $51,47 \pm 4,37$ года. Из обследованных лиц с нарушениями углеводного обмена было 76,8% женщин и 23,2% мужчин; группа контроля сопоставима с группами обследования по возрасту и полу.

У всех пациентов оценивали степень метаболических нарушений. Диагностика СД, НТГ, идентификация МС осуществлялись в соответствии с критериями ВОЗ [13]. Для выяснения состояния углеводного обмена проводили стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ГТТ), исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), оценивали гликемический профиль.

Липидный обмен характеризовали по индексу массы тела (ИМТ). О типе распределения подкожножировой клетчатки судили по отношению объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Определяли липидный профиль крови по уровню общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Всем пациентам измеряли уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), оценивали состояние глазного дна, делали ЭКГ-исследование, реовазографию нижних конечностей.

Процессы перекисного окисления липидов регистрировали по показателям диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах и плазме крови. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали по активности каталазы (каталазное число) капиллярной крови и по показателям восстановленного глутатиона цельной крови.

Для определения содержания нитрат-ионов в эритроцитах и плазме применяли потенциометрический (кондуктометрический)

метод. В качестве электрода сравнения использовался хлорсеребряный электрод, индикаторный электрод – ионселективный (НИИ химии СПбГУ, Санкт-Петербург). Концентрацию нитрат-ионов определяли по величине электродвижущей силы (прямо пропорциональная зависимость) с использованием калибровочной кривой. Измерение концентрации L-аргинина в плазме проводилось методом тонкослойной ионообменной хроматографии. Реологию эритроцитов оценивали по выраженности спонтанной агрегации, средним размерам агрегатов, наличию неагрегированных эритроцитов, поверхностной архитектонике эритроцитов, эластичности эритроцитарных мембран. Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) определяли по методу Hladovec (1978).

Из числа обследованных исключались лица с явной острой патологией или обострением хронических заболеваний, больные ИБС и с наличием ассоциированных с гипертонической болезнью (ГБ III стадии) состояний.

Результаты

Мы проанализировали выраженность риска развития ангиопатий у больных с нарушениями углеводного обмена (табл. 1).

Выявлено, что у больных СД 2, диагностированным впервые, большинство анализируемых показателей может быть отнесено к высокому риску развития ангиопатий, концентрация ХС ЛПВП отражает умеренный риск развития сосудистых осложнений. У пациентов с НТГ наименее опасными в плане риска повреждения сосудов оказались гликемия натощак, содержание в крови ХС ЛПВП и триглицеридов, находящиеся на границе с нормальными параметрами. Процентное содержание HbA1c и концентрация общего ХС перешли рубеж безопасности, регистрируя наличие средней степени риска развития ангиопатий. Наибольшую опасность в плане возникновения сосудистых осложнений в этой группе пациентов представляли уровень постпрандиальной гликемии, содержание в крови ХС ЛПНП и артериальная гипертония, определяющие высокую степень риска развития ангиопатий.

При корреляционном анализе обнаружено, что при

клинической манифестации СД 2 прослеживаются положительные связи между процентом HbA1c и концентрацией ХС ЛПНП ($r = 0,62$), гликемией натощак и содержанием ТГ в циркуляции ($r = 0,57$); у пациентов с НТГ обращает на себя внимание прямая связь показателей постпрандиальной гликемии и уровня АД ($r = 0,67$) и обратное соотношение концентрации глюкозы крови натощак и содержания ХС ЛПВП ($r = -0,59$).

Таким образом, факторы риска развития сосудистых осложнений у больных с нарушениями углеводного обмена связаны между собой и, находясь в сложных причинно-следственных отношениях, взаимно усугубляют друг друга. Наряду с этими традиционными факторами риска повреждения сосудов современные источники приводят фактические данные о существенном вкладе в формирование ангиопатий при СД 2 как окислительных процессов, так и нарушений системы эндотелий – NO [2, 5-8, 11, 12]. Не располагая методами исследования, позволяющими непосредственно выявить уровень окислительного стресса, мы определяли у пациентов продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). Уровень малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) плазмы и эритроцитов позволяют косвенно судить о происходящих свободнорадикальных процессах. Результаты, полученные нами при изучении ПОЛ у лиц с нарушениями углеводного обмена, представлены в табл. 2.

Показатели МДА плазмы и эритроцитов в обеих группах пациентов с нарушениями углеводного обмена достоверно превышали таковые у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). У больных с клинической манифестацией СД 2 изменения МДА оказались более значимыми, чем у обследованных с НТГ. Уровень ДК плазмы и эритроцитов был самым низким у лиц контрольной группы и наиболее высоким у больных с впервые выявленным СД 2 ($p < 0,05$). Достоверные различия в 1-й и 2-й группах обследованных зафиксированы лишь в отношении ДК эритроцитов ($p < 0,05$).

Таким образом, процессы ПОЛ активируются у больных с НТГ задолго до клинической манифеста-

Таблица 1

Показатель	НТГ (n=83)	СД 2 в.в. (n=111)	Контроль (n=40)
HbA1c, %	<u>6,77±0,63</u>	8,81±0,77	5,23±1,17
Гликемия натощак, ммоль/л	<u>5,58±0,37</u>	9,28±1,23	4,35±0,97
Гликемия после еды, ммоль/л	9,66±1,14	11,73±0,29	6,69±0,41
Общий холестерин, ммоль/л	<u>5,87±0,29</u>	6,99±0,17	4,21±0,46
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,12±0,41	4,74±0,79	2,64±0,33
ХС ЛПВП, ммоль/л	<u>1,19±0,12</u>	<u>1,06±0,19</u>	1,58±0,21
Триглицериды, ммоль/л	<u>1,71±0,13</u>	2,49±0,35	1,25±0,18
АД, мм рт.ст.	153,7±3,09/ 93,9±1,93	168,47±4,39/ 95,98±2,87 9	123,06±4,76/ 82,85±2,67

Примечание. Подчеркнутые значения показателей – умеренный риск ангиопатий; выделенные значения показателей – **высокий риск ангиопатий** (согласно критериям Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», 2003 и European Diabetes Policy Group 1998-1999).

ции СД 2, достоверно превышая аналогичные показатели у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Активность антиоксидантной системы оценивалась по активности и уровню каталазы и восстановленного глутатиона. В табл. 3 представлены показатели системы антиоксидантной защиты у больных СД 2, при НТГ и у здоровых лиц.

Активность каталазы возрастает при НТГ, а к началу клинической манифестации СД 2 она значительно истощается. Уровень восстановленного глутатиона также увеличивается при НТГ, а при СД 2 он достигает максимальных значений. Подобные изменения отражают напряжение антиоксидантной системы у лиц с НТГ. При манифестации СД 2 уровень восстановленного глутатиона продолжает нарастать параллельно с ПОЛ, а активность каталазы уже не может противостоять повреждающему действию окислительного стресса.

Большую часть форменных элементов крови составляют эритроциты, размеры которых сопоставимы с диаметром микрососудов. Реологические свойства этих клеток небезразличны для интимы сосудов и текучести крови на уровне микроциркуляторного русла. Показатели агрегации эритроцитов и средний размер их агрегатов у пациентов с НТГ и СД 2 в.в. превышали значения контрольной группы при снижении доли неагрегированных эритроцитов в общей циркуляции ($p < 0,05$). У обследованных 1-й и 2-й групп измененные формы эритроцитов, способность которых к продвижению по капиллярам затруднена, встречаются в 2-3 раза чаще, чем у здоровых лиц. У пациентов с НТГ жесткость эритроцитарных мембран, определяемая в виде соотношения в них холестерина и фосфолипидов, была более выраженной не только по сравнению с данными контроля, но и по сравнению с показателями больных СД 2 в. в. ($8,55 \pm 0,38$ против $3,58 \pm 0,12$ и $5,73 \pm 0,86$ соответственно).

Принимая во внимание важную роль оксида азота в регуляции функционирования сосудов, мы определяли в плазме и в эритроцитах пациентов с нарушениями углеводного обмена содержание ста-

бильных конечных метаболитов NO – нитратов в сочетании с уровнем L-аргинина. При исследовании системы NO-эндотелий мы не могли исключить возможности того, что повышенная продукция оксида азота приведет к накоплению в клетках токсического пероксинитрита, повреждающего эндотелий.

Нами оценивался уровень циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, отражающий конечный этап нарушения функции эндотелия – снижение его жизнеспособности и деструкцию (см. рисунок).

Исследование содержания стабильных конечных метаболитов оксида азота – нитратов плазмы и эритроцитов выявило повышение их концентрации при нарушении углеводного обмена. У пациентов с НТГ уровень этих показателей достоверно превышал таковой у здоровых лиц ($p < 0,05$), больших значений показатели нитратов плазмы и эритроцитов достигли при СД 2 в.в. ($p < 0,05$). Наиболее жизнеспособными клетки эндотелия сосудов были в контрольной группе, где количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов было минимальным. У пациентов с НТГ концентрация циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов достоверно превышала показатели здоровых лиц ($p < 0,05$), что свидетельствует о воздействии на эндотелий повреждающих факторов. Очевидно, одновременно с клинической манифестацией СД 2 интенсивность повреждающих воздействий на интиму сосудов увеличивается, так как показатель циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов существенно возрастает по сравнению с пациентами с НТГ. При исследовании L-аргинина плазмы самые высокие показатели обнаружены у обследованных с НТГ ($4,11 \pm 0,39$ мкмоль/л). Они существенно отличались как от показателей контрольной группы, так и от группы больных с СД 2 в.в. ($p < 0,05$). Концентрация L-аргинина плазмы при СД 2 была вдвое ниже, чем у практически здоровых лиц ($1,16 \pm 0,19$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с доклиническими нарушениями углеводного обмена выявлены признанные индикаторы опасности ангиопатий, определяющие преимущественно умеренную и высокую степеней рис-

Таблица 2

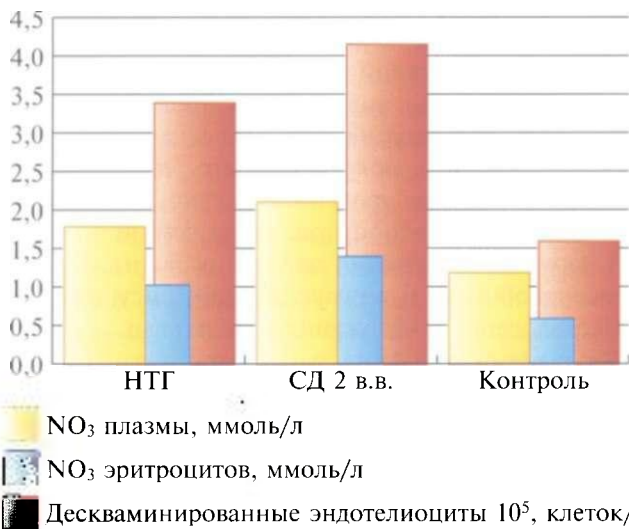
Показатели перекисного окисления липидов у пациентов с нарушениями углеводного обмена (М±m)			
Показатель	НТГ (n=89)	СД 2 в.в. (n=118)	Контроль (n=40)
МДА плазмы, нмоль/л	$6,43 \pm 0,18^{**}$	$7,04 \pm 0,25^*$	$4,69 \pm 0,29$
МДА эритроцитов, нмоль/л	$7,66 \pm 0,21^*$	$8,38 \pm 0,20^*$	$6,65 \pm 0,19$
ДК плазмы, ед/мг	$2,28 \pm 0,12^*$	$2,79 \pm 0,19^*$	$1,57 \pm 0,16$
ДК эритроцитов, ед/мг	$3,73 \pm 0,32^*$	$4,52 \pm 0,23^*$	$2,23 \pm 0,22$

Примечание. МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты. * Различия достоверны относительно контроля ($p < 0,05$); ** $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели антиоксидантной защиты у пациентов с нарушениями углеводного обмена (М±m)			
Показатель	НТГ (n=89)	СД 2 в.в. (n=118)	Контроль (n=40)
Глутатион, мг%	$11,17 \pm 0,96$	$12,39 \pm 0,79^*$	$9,23 \pm 0,74$
Каталаза, ед	$10,87 \pm 0,67^*$	$7,37 \pm 0,46^*$	$9,07 \pm 0,63$

Примечание. * Различия достоверны относительно контроля ($p < 0,05$).



Показатели нитратов плазмы и эритроцитов, циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

ка сосудистых осложнений (процентное содержание HbA_{1c}, уровень постпрандиальной гликемии, концентрация ХС ЛПНП, показатели артериального давления).

Не только у больных с СД 2 в.в., но и у пациентов с НТГ обнаружена активация процессов ПОЛ. Уровень продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов у обследованных с НТГ превышает показатели здоровых лиц ($p < 0,05$). Учитывая, что ДК относятся к токсическим метаболитам, разрушающим мембраны эритроцитов и эндотелий сосудов [4], а при воздействии МДА модифицируется ХС ЛПНП, инициируются аутоиммунные процессы, изменяются структура и свойства сосудов [9], вполне логично предположить участие этих факторов в повреждении сосудистой стенки. Активация ПОЛ вызывает напряжение антиоксидантной системы уже на стадии НТГ. При мани-

фестации СД 2 одни показатели (восстановленный глутатион) продолжают нарастать параллельно с перекисным окислением липидов и гиперпродукцией NO, а другие (каталаза) не могут противостоять повреждающему действию окислительного стресса. У больных с клинической манифестацией СД 2 продукты ПОЛ присутствуют в больших концентрациях по сравнению с таковыми у пациентов с НТГ ($p < 0,05$). Это свидетельствует о нарастании окислительного стресса от субклинической к клинической стадии болезни и позволяет предположить вклад ПОЛ в прогрессирование нарушений углеводного обмена.

У пациентов с НТГ возрастает агрегационный потенциал крови, увеличивается общее число измененных форм эритроцитов, мембраны эритроцитов теряют эластичность и способность к деформации, повреждая интиму сосудов и нарушая микроциркуляцию.

У обследованных 1-й и 2-й групп обнаружено повышение уровня стабильных конечных метаболитов NO-нитратов в плазме и в эритроцитах. Возможно, что увеличение нитратов связано с компенсаторной реакцией организма на метаболические сдвиги в виде гиперпродукции NO, обусловленной повышенной синтетической активностью клеток эндотелия [8]. Однако избыток NO может быть источником токсического пероксинитрита, оказывающего неблагоприятное воздействие на сосудистую стенку, которое отражается на жизнеспособности эндотелиоцитов.

Высокая степень риска сосудистых осложнений, активация окислительных процессов, несостоятельность факторов антиоксидантной защиты, изменение реологии крови приводят к повреждению эндотелия сосудов и к увеличению числа циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов. Эти процессы отражают у больных с клинической манифестацией СД 2 пик обменных нарушений, которые начинаются у пациентов с НТГ, на субклинической стадии болезни.

Литература

- Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // *Consilium medicum*. – 2003. – Т.5, №9. – С. 509 – 513.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // *Проблемы эндокринологии*. – 2000. – №6. – С. 29-34.
- Дедов И.И., Чазова Т.И., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета. Москва, 2003-С.45-52.
- Ефимов А.С., Науменко В.Г. Перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетическими ангиопатиями. *Пробл. эндокринологии*. 1985, №1- С.6-9.
- Никифоров О.Н., Сазонова О.В., Суханова Л.Я., Князькова Л.Г. и др. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии*. – 1997. – №5. – С. 16-19.
- Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т.9, №9. – С. 352-353.
- Тихазе А.К., Ланкин В.З., Михин В.Н. и др. Антиоксидант пробукол как регулятор интенсивности процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в крови больных коронарным атеросклерозом // *Терапевтический архив*. – 1997. – Т.69, №9. – С. 35-41.
- Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т.9, №2.-С.88-90.
- Fogelman A. M. et al. Malonaldehyde alteration of LDL leads to cholesterol ester accumulation in human monocytes\ macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1980, 77, 2214-2218
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. For the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
- Mohamed A K Bierhaus A Schikofer S et al The role of oxidative stress and NF kappa B activation in late diabetic complications // *Biofactors* - 1999 -Vol. 10 2-№3 P 157-67.
- Mercuri F Quagliaro I Ceriello A Oxidative stress evaluation in diabetes // *Diabetes Technol Ther* – 2000/-Vol. 2 – №4 -P 589-600.
- World Health Organization: Report of a WHO Consultation Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva, World Health Organization, 1999.