

УДК 616.379-008.64:616.1-071-08:612.015.36

ПОЛТОРАК В.В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

ОКО ЯК ПРОВІСНИК КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (Патогенетичний аспект та клінічна реалізація)

Резюме. Зроблено огляд літератури щодо підвищеної частоти кардіоваскулярної хвороби та смертності в пацієнтів із цукровим діабетом за умов недостатнього глікемічного контролю. Доведена можливість визначення групи кардіоваскулярного ризику задовго до клінічної маніфестації за скринінгом ретинопатії, що разом із наявністю аналогів інсуліну з більш фізіологічною дією та зменшеною спроможністю індукувати небажані гіпоглікемії становить підґрунтя для оптимізації алгоритму ранньої діагностики та профілактичного/реабілітуючого втручання, що спрямоване на збереження/підвищення здоров'я нації.

Ключові слова: цукровий діабет, ретинопатія, кардіоваскулярна хвороба, інсулінотерапія.

Глобальна поширеність цукрового діабету (ЦД) досягла 6,6 % (366 млн хворих) у 2011 р. і, як очікується, становитиме 7,8 % у 2030 р. (IDF Diabetes Atlas, 2012, Fifth Edition). Серед пацієнтів із хворобами коронарних судин частота ЦД вища, ніж у популяції, а частота кардіоваскулярної патології вища у хворих на ЦД (Pyorala K., Laakso M., Unsitupa M., 1987; Libby P., Ridker P.M., Maseri A., 2002; Ford E.S., 2011). Ключовою кардіоваскулярною зміною, що спостерігається з підвищенням віку (старінням), особливо на тлі ЦД, є зміна функції васкулярного ендотелію, яка часто верифікується як знижена ендотеліальна вазодилатація у відповідь на фізіологічні або фармакологічні стимули.

Ендотеліальні клітини відіграють критичну роль у підтриманні судинного гомеостазу (Moncada S. et al., 1991; Shore A., 1996), а погіршена функція судинного ендотелію механічно залучається до ініціації та розвитку атеросклерозу (Vita J.A., Keaney J.F. Jr, 2002; Davignon J., Gans P., 2004; Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J., 2007) і є прогностичною для подальшої кардіоваскулярної хвороби (Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M., 2000; Suwaidi J.A. et al., 2000; Halcox J.P. et al., 2002). У зв'язку з цим судинна ендотеліальна дисфункція за фізіологічних умов (старіння) та патофізіологічних станів (у першу чергу ЦД або гіпертензія) широко досліджується як потенційний механізм, що впливає на збільшення кардіоваскулярного ризику. Доречно наголосити, що у хворих на ЦД 2-го типу у 2–6 разів збільшується ризик атеросклеротичного ураження коронарних, мозкових та периферичних судин порівняно з особами без діабету (Kannel W.B., McGee D.L., 1979). Інсулінорезистентні стани, такі як метаболічний синдром, предіабет та маніфестний ЦД 2-го типу асоційовані з унікальним прискоренням (передчасним) атеросклерозом — атеросклеропатією

(Hayden M.R., Tyagi S.C., 2002). Зрозуміло, що своєчасна діагностика, інформативний моніторинг та адекватна терапія являють собою перспективний напрямок для зменшення глобального ризику кардіоваскулярних хвороб, пов'язаних із фізіологічним та патофізіологічним старінням. У переважній більшості досліджень васкулярної ендотеліальної функції був зроблений акцент на провідних артеріях та резистентних судинах (передплічна модель). Вони довели ключову роль оксиду азоту (Celermajer D.S. et al., 1994), прозапально-го фенотипу та оксидативного стресу у зниженні ендотеліальної функції за умов старіння в осіб без ЦД і при його наявності (Taddei S. et al., 2001; Donato A.J. et al., 2007). Завдяки мікроциркуляції в малих артеріолах, капілярах та венулах відбувається обмін нутрієнтами та відходами між кровотоком та тканинами. Нормальна мікроциркуляція є життєво важливою для здоров'я тканин, у той час як її порушення асоційовані із хворобою. Разом із тим зміни мікроциркуляції (структурні й функціональні), пов'язані із старінням та патологічними станами, стали об'єктом підвищеного інтересу тільки в останні роки (Tooke J.E., Morris S.J., Shore A.C., 1996; Levy B.Y. et al., 2001; Serne E.H. et al., 2001; 2007). Це частково пов'язано із доведеним суттєвим внеском мікроциркуляції до розвитку кардіоваскулярної та метаболічної хвороб, а також із значною товщиною ендотелію, що вистилає мікросудини.

На мікроваскулярну функцію впливають біологічні чинники та стиль життя. Зокрема, старіння, що визначає структуру популяції в багатьох країнах, пов'язано із приростом маси тіла (Scals D.R., Gates P.E., 2005), і фенотип із надмірною масою тіла та ожирінням являє

© Полторака В.В., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

собою головне навантаження для сучасної охорони здоров'я. Із віком залучення капілярів та ендотеліязалежної вазодилатації погіршується в осіб із надмірною вагою порівняно з особами з нормальною масою тіла в базальних умовах та впродовж експериментальної гіперінсулінемії (de Jongh R.T. et al., 2004). Обмежена вазодилатація нутритивних мікросудин у відповідь на інсулін може брати участь у розвитку інсулінорезистентності та порушенні відкладення глюкози й у такий спосіб формувати важливу частину патофізіології інсулінорезистентності (de Jongh R.T. et al., 2004) та гіпертензії (Serne E.H. et al., 2001). Вісцеральне ожиріння справляє особливо пошкоджуючу дію на функцію мікросудин, імовірно, за рахунок прозапального стану (de Jongh R.T. et al., 2006). Рівні вільних жирних кислот у циркуляції можуть також впливати на мікрovasкулярну функцію (de Jongh R.T. et al., 2004).

Зокрема, тяжкість мікроальбумінурії (непрямий маркер мікрovasкулярних пошкоджень нирок) асоційована із частотою інсультів, інфаркту міокарда та смерті, обумовленою кардіоваскулярною хворобою у хворих на ЦД 2-го типу та у чоловіків і жінок без діабету (Miettinen H. et al., 1996). Подібно до цього ретинопатія, що є показником мікрovasкулярної хвороби, асоційована із триразовим збільшенням ризику серцевої недостатності та є незалежним предиктором серцевої недостатності навіть в осіб без коронарної хвороби серця, ЦД або гіпертензії на час верифікації ретинопатії (Wong J.Y. et al., 2005).

Не викликає сумніву, що мікроциркуляція являє собою граничну зону взаємодії («інтерфейс») між кардіоваскулярною системою та дихаючими клітинами, тканинами та органами. Вона бере незалежну участь у пошкодженні органів-мішеней та асоційована із хворобами або залучена до їх патофізіології.

Сьогодні доведена асоціація діабетичної ретинопатії із хворобою серця, її предикторне значення для розвитку макросудинних ускладнень, у першу чергу кардіоваскулярних, і в такий спосіб обґрунтовано використання скринінгу ретинопатії в діабетичній популяції з метою верифікації асимптоматичних пацієнтів із високим кардіальним ризиком (детекція субклінічної дисфункції лівого шлуночка) для активного раннього терапевтичного втручання щодо запобігання прогресуванню до маніфестної серцевої недостатності.

Більше як 20 років тому дослідники Framingham Heart та Eye Study довели, що діабетична ретинопатія була асоційована із хворобою серця. Дослідження визначило, що за наявності діабетичної ретинопатії суттєво збільшувався ризик кардіоваскулярної хвороби (відношення шансів становило 14,3; 95% довірчий інтервал коливався від 2,7 до 101,9) і кінцевих подій, що включали коронарну хворобу серця (ішемічну хворобу серця — ІХС), переміжну кульгавість та інсульт (Hiller R. et al., 1988). Фінське (Miettinen H. et al., 1996), міланське (Faglia E. et al., 2002) та американське (Klein R. et al., 1999; Cheung N. et al., 2007) дослідження засвідчили дуже високий ризик коронарної хвороби серця у хворих на ЦД за наявності ретинопатії

порівняно з тими, хто не мав ретинопатії. Однак у цих дослідженнях не оцінювали асоціацію діабетичної ретинопатії із серцевою недостатністю. Разом із тим серцева недостатність є головною причиною захворюваності, тривалості госпіталізації та смертності в діабетичній популяції (Nuchols G.A. et al., 2001; Bell D.J., 2003; Bertoni A.G. et al., 2004). Незважаючи на те що епікардіальний коронарний стеноз та гіпертензія дуже споріднені з ризиком серцевої недостатності в загальній популяції, серце в пацієнта з діабетом може вийти з ладу навіть за відсутності хвороби епікардіальних коронарних судин та інших чинників ризику. Цей феномен являє собою діабетичну кардіоміопатію — комплекс процесів, що останнім часом пов'язують із дисфункцією коронарної мікроциркуляції (Galderisi M., 2006; Bondina S., Abel E.D., 2007). Підтвердженням цієї гіпотези є дослідження, що верифікували мікрovasкулярну патологію як найбільш поширену в діабетичному міокарді за наявності мікроаневризму (Factor S.M., Okun E.M., Minase J., 1980) та кількісно доведених дефектів перфузії (зменшення резерву коронарного кровотоку) (Akasaka J. et al., 1997; Galderisi M., 2006).

Гіперглікемія також асоційована із зрушеннями мікрovasкулярного гомеостазу в міокарді (апоптоз ендотеліальних клітин) (Di Carli M.F. et al., 2003; Miura H. et al., 2003; Yoon Y.S. et al., 2005), що може призвести до міокардіальної дисфункції за відсутності хвороби епікардіальних коронарних судин або системної гіпертензії (Kannel W.B., Hjorland M., Castelli W.P., 1974; Schaffer S.W., Jan B.H., Wilson G.L., 1985).

Для практичної охорони здоров'я особливо важливим є доведене репрезентативними довгостроковими дослідженнями прогностичне значення діагностованої ретинопатії щодо ризику розвитку застійної серцевої недостатності, особливо в діабетичній популяції (Wong J.Y. et al., 2005; Juutilainen A. et al., 2007; Cheung N. et al., 2008). Так, за результатами 18-річного спостереження за фінською популяцією хворих на ЦД 2-го типу (425 чоловіків і 399 жінок, які не мали ІХС у початковий період) доведено, що наявність проліферативної ретинопатії була предиктором загальної смертності, смертності від кардіоваскулярної хвороби та хвороби коронарних судин (Juutilainen A. et al., 2007). Більше того, 7-річна кумулятивна частота серцевої недостатності в дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) становила 5,4 % (492 події). При цьому особи з ретинопатією у початковий період мали суттєво вищу частоту серцевої недостатності порівняно з особами без ретинопатії (15,1 vs 4,8 %, $p < 0,001$). Слід наголосити на репрезентативності дослідженої популяції ($n = 11\ 612$ осіб із чотирьох американських комун) (Wong J.Y. et al., 2005). У діабетичній популяції дослідження ARIC, що включала 1021 хворого на ЦД 2-го типу без клінічної ІХС та серцевої недостатності з нормальною функцією нирок у вихідний період, за результатами 9-річного амбулаторного спостереження доведено, що в осіб із ретинопатією у початковий період ризик розвитку серцевої недостат-

ності збільшувався у 2,5 раза порівняно з особами без ретинопатії (відносний ризик — HR — 2,71; 95% довірчий інтервал 1,46–5,05) (Cheung N. et al., 2008).

Ця асоціація залишалася значущою після подальшого корегування за глікемічним контролем, атеросклерозом а.сагітіс та сироватковими маркерами ендотеліальної дисфункції (HR 2,20; 95% довірчий інтервал 1,08–4,47). У такий спосіб засвідчено внесок мікровазулярної хвороби в розвиток серцевої недостатності у хворих на ЦД, а також спільність патогенетичного підґрунтя мікро- та макровазулярної патології в діабетичній популяції, що відрізняється від чинників ризику кардіовазулярної хвороби за відсутності ЦД. Зокрема, компоненти ендотеліальної дисфункції, запалення, неоваскуляризація, апоптоз та гіперкоагуляція є патофізіологічними ланками як діабетичної ретинопатії, так і атеросклерозу (Moreno P.R., Fuster V., 2004). Разом із тим за наявності ЦД до розвитку судинних ускладнень залучаються й інші патогенетичні ланки: індукований гіперглікемією оксидативний стрес (надлишкова продукція супероксиду мітохондріями), інсулінорезистентність, притаманна ЦД 2-го типу та тривало існуючому ЦД 1-го типу, що зумовлює високий рівень вільних жирних кислот, що, у свою чергу, індукує надлишкову продукцію мітохондріями реактивних видів кисню та активує протеїнкіназний шлях (протеїнкіназа C) і зрештою призводить до утворення кінцевих продуктів подальшого глікування.

Вищевикладене акцентує увагу на подальшому дослідженні шляхів реалізації зв'язку діабетичної ретинопатії та макроциркуляторної хвороби, обґрунтовує репрезентативність скринінгу діабетичної ретинопатії як предиктора кардіовазулярної захворюваності та смертності, включаючи серцеву недостатність, а також перспективність раннього превентивного/реабілітуючого втручання щодо зазначених патологій у групах ризику.

Гіперглікемія — головна детермінанта ризику мікросудинних ускладнень ЦД. Клінічні дослідження у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів довели, що підтримання

глікемічного контролю в межах, близьких до нормальних значень, знижує ризик мікровазулярних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія (DCCT Research Group, 1993; 1995; UKPDS Group, 1998; Stratton M. et al., 2001; Holman R.R. et al., 2008). У той же час докази щодо гіперглікемії як основного чинника ризику макроциркуляторних ускладнень цієї хвороби більш обмежені (UKPDS Group, 1998; Nathan D.M. et al., 2005). Разом із тим сьогодні доведено зниження загальної смертності та числа кардіовазулярних подій у хворих на ЦД 2-го типу за умов раннього інтенсивного глікемічного контролю на тлі перманентного зниження мікровазулярних ускладнень, перш за все ретинопатії (Nathan D.M. et al., 2005; Holman R.P. et al., 2009). У зв'язку з вищезазначеним на особливу увагу заслуговують результати 10-річного спостереження за учасниками відомого в діабетології дослідження (UKPDS), що засвідчило ефективність інтенсивного глікемічного контролю в пацієнтів із ранніми стадіями захворювання відносно суттєвого зниження частоти кардіовазулярних подій (феномен «метаболічної пам'яті»), а також загальної та кардіовазулярної смертності (Holman R.P. et al., 2008; Turnbull F.M. et al., 2009). Подібні результати були отримані і при тривалому спостереженні (9 років) за хворими на ЦД 1-го типу (DCCT-EDIC), вони засвідчили статистично значиме ($p < 0,02$) зниження частоти кардіовазулярних подій у групі інтенсивного глікемічного контролю (на 42 % — кардіовазулярних подій та на 57 % — нефатального інфаркту міокарда, інсульту й кардіовазулярної смерті) порівняно з групою на стандартній терапії, що не забезпечувала достатньої компенсації глюкозного гомеостазу на ранніх етапах захворювання (Nathan D.M. et al., 2005). Доцільно згадати результати 18,5-річного амбулаторного спостереження за когортою хворих на ЦД 1-го типу, залучених до дослідження DCCT, що засвідчили незалежну асоціацію довготривалого метаболічного контролю (HbA1c) та мікровазулярних ускладнень (ретинопатія, нефропатія) із зменшенням когнітивної функції (психомоторної ефективності) (Jacobson A.M., 2011).

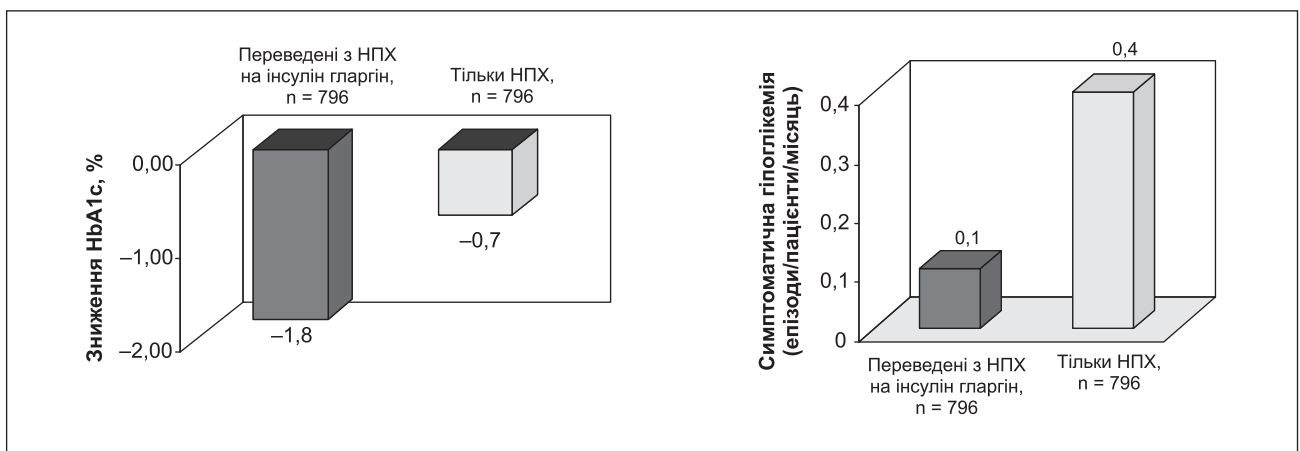


Рисунок 1. Переведення хворих на ЦД 2-го типу з терапії інсуліном НПХ на інсулін гларгін призводить до суттєвого зниження рівнів HbA1c, глюкози крові натще із меншим ризиком розвитку гіпоглікемії (Шестакова М.В., Глинкіна І.В. // ADA. — 2009. — Abstract 2060-PO)

З огляду на природну еволюцію ЦД 2-го типу (від відносної до абсолютної інсулінової недостатності) та неминучість інсулінотерапії на пізніх стадіях захворювання, патофізіологічну обгрунтованість та клінічну доцільність раннього використання інсуліну (переважно базального) відповідно до сучасного алгоритму забезпечення глікемічного контролю (Standards of Medical Care in Diabetes 2013 // *Diabetes Care.* — 2013. — 36, Suppl. 1. — S11-66) аналоги інсуліну оцінюються сьогодні як ефективний інструмент для зниження частоти тяжких гіпоглікемій. Численні клінічні та обсерваційні дослідження засвідчують меншу частоту гіпоглікемій при застосуванні інсуліну гларгін порівняно з інсуліном НПХ (нейтральний протамін Хагедорна) та комбінованими інсулінами за умов переважаючого глікемічного контролю (рис. 1, 2).

У такий спосіб уможлиблюється більш безпечно досягнення цільового рівня HbA1c, що сприяє суттєвому зниженню частоти мікро- та макросудинних ускладнень, підвищує тривалість та покращує якість життя хворих на ЦД (слід, зокрема, наголосити на зростанні частоти відшарування сітківки за умов гіпоглікемії) (Rosenstock J. et al., 2008; Rodbard H.W. et al., 2009). При застосуванні базального режиму інсулінотерапії (інсулін гларгін) порівняно з прандіальним (інсулін лізпро) покращення якості життя та збільшення задоволення від лікування за показниками DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) були більшими (зміни показників за шкалою DTSQ після 44-тижневої терапії хворих на ЦД 2-го типу порівняно з вихідним періодом становили 6,23 та 2,74 відповідно ($p < 0,0001$)) (Bretzel R. et al., 2009).

Слід підкреслити також подібність частоти та перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу, які отримували довгостроково (5 років) інсулін гларгін, порівняно з терапією інсуліном НПХ (Rosenstock J. et al., 2009). Це свідчить про безпеку інсуліну гларгін з точки зору ризику розвитку діабетичної ретинопатії. Вищенаведене дослідження демонструє також (за межами офтальмологічної безпечності) переваги інсулінотерапії гларгіном, оскільки підтримання подібного покращення глікемічного контролю було досягнуто на тлі більш низького ризику гіпоглікемій та меншого зростання маси тіла, верифікованих за умов введення гларгіну один раз на добу порівняно з дворазовим введенням інсуліну НПХ.

Слід зазначити, що гіпоглікемічні епізоди являють собою один із головних компонентів дисглікемії за ЦД, що разом із перманентною гіперглікемією та глюкозною варіабельністю справляє пошкоджуючий ефект на клінічні кардіоваскулярні події (Monnier L., Colette C., Owens D., 2012).

Переваги використання аналогів інсуліну (перш за все у працездатних осіб за відсутності вираженої кардіоваскулярної обтяженості та за умов лабільного перебігу захворювання) обгрунтовуються також отриманими в останній час доказами прямого зв'язку тяжких гіпоглікемій із ризиком розвитку порушення інтелектуальної діяльності (аж до деменції) в діабетичній популяції (Whitmer R.A. et al., 2009), а також сприятливим впливом інсуліну на стан серцево-судинної системи за межами зниження глюко-/ліпотоксичності (антитромботична, судинорозширююча, протизапальна, антиапоптогенна, антиоксидантна дії, індукція природного

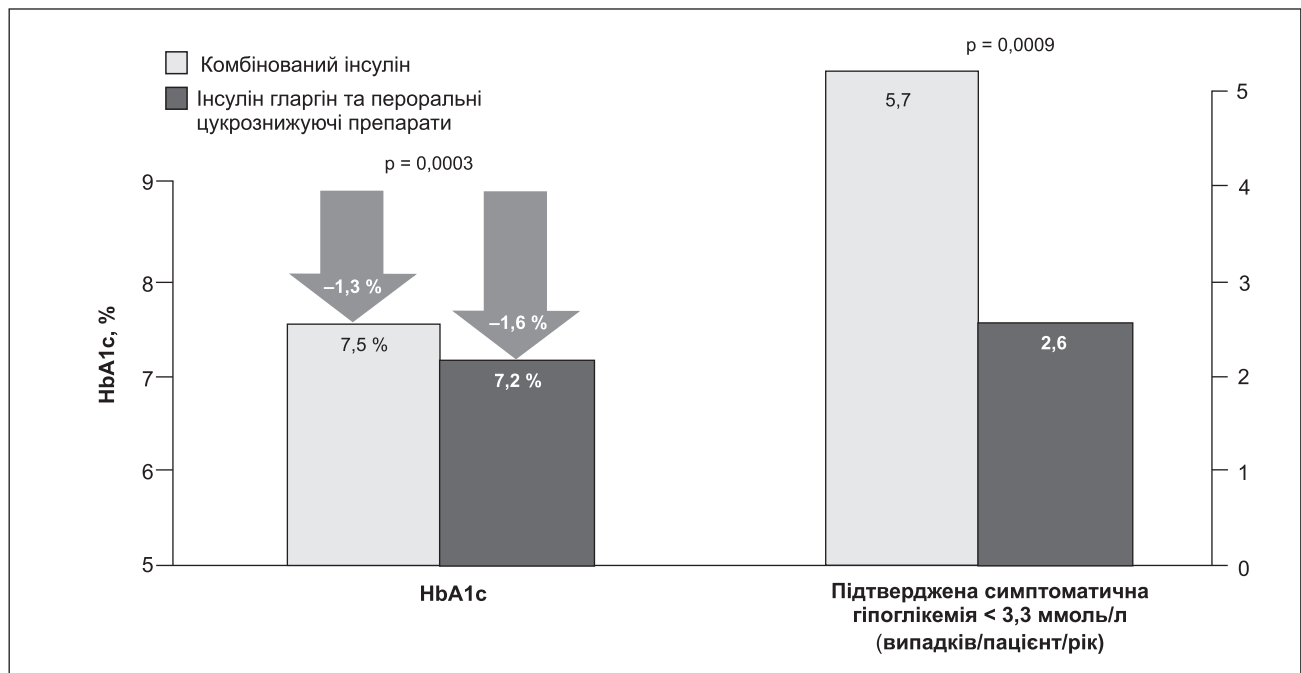


Рисунок 2. Дослідження LARTOP: у пацієнтів із ЦД 2-го типу введення інсуліну гларгін один раз на добу + терапія пероральними цукрознижуючими препаратами (ПЦЗП) краще, ніж введення комбінованих інсулінів двічі на добу, знижує рівень HbA1c при досягненні більш низького рівня симптоматичних гіпоглікемій (Janka H.U. і співавт. // *Diabetes Care.* — 2005. — 28(2). — 254-259)

кардіопротекторного феномену ішемічного прекодиціювання) (Dandona P. et al., 2007, 2009; Monnier L. et al., 2010) (рис. 3, 4).

Вищенаведене привертає увагу у зв'язку з верифікованою сьогодні стрижневою роллю оксидативного стресу в генезі діабетичних ускладнень, як мікрovasкулярних, так і кардіovasкулярних (Giacco F, Brownlee M., 2010).

Доцільно наголосити, що реалізація цих позитивних ефектів інсуліну доведена із використанням невеликих доз інсуліну, що порівнянні з фізіологічною секрецією гормону в базальних умовах. Базальна секреція інсуліну забезпечує:

— гальмування глікоконезису в печінці з подальшим зменшенням виділення глюкози в кровотік натше (Del Prato, 2000);



Рисунок 3. Потенційні сприятливі ефекти інсуліну щодо зменшення ризику кардіovasкулярних подій
Примітки: * — феномен «ішемічного прекодиціювання»; CRP — С-реактивний білок; IκB — інгібіторний білок κB; ICAM-1 — внутрішньоклітинна адгезивна молекула; MCP-1 — білок хемотаксису моноцитів; ROS — активні форми кисню; eNOS — ендотеліальна NO-синтаза.

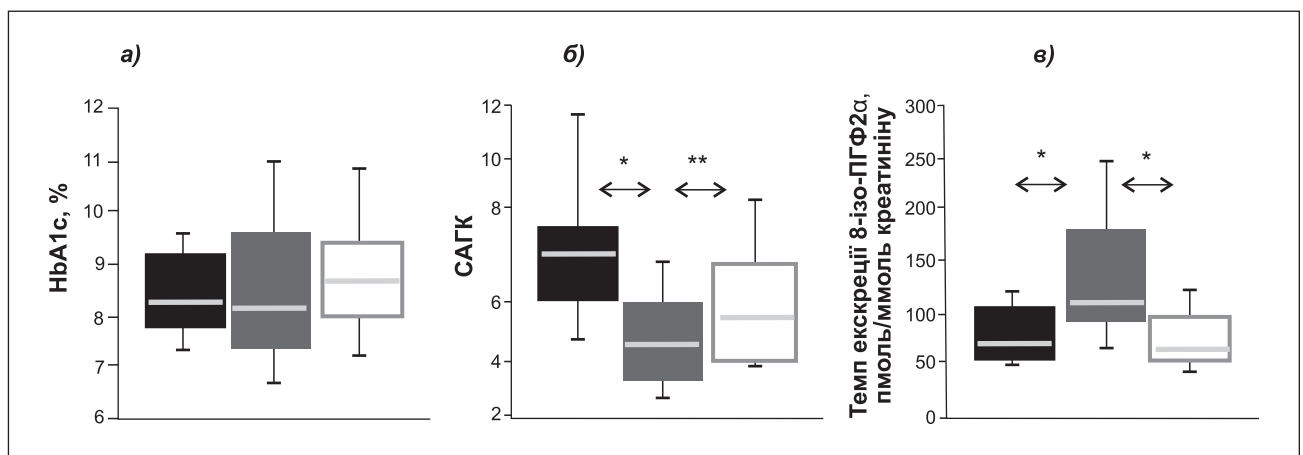


Рисунок 4. Інсулінотерапія справляє незалежний від глікемічного контролю гальмуючий вплив на оксидативний стрес у хворих на ЦД 2-го типу
 (Monnier L. et al. // Diabetologia. — 2010. — 53. — 562-571)

Примітки: рівні HbA1c (a), індекси САГК (б) і 24-годинна екскреція з сечею 8-ізо-ПГФ2α (в) у хворих на ЦД 1-го типу, ЦД 2-го типу, лікованих ПЦЗП і у хворих на ЦД 2-го типу, лікованих комбінацією ПЦЗП + інсулін. Як базальний інсулін використаний гларгін, уведений одноразово. Результати виражені як медіана з міжквартильними коливаннями, 10-ті і 90-ті перцентилі; * — $p < 0,0001$, ** — $p = 0,0022$; САГК — середня амплітуда глікемічних коливань; 8-ізо-ПГФ2α — 8-ізопростогландин Ф2α, ПЦЗП — пероральні цукрознижуючі препарати. 139 хворих на ЦД із Монпельє (48 — із ЦД 1-го типу, 91 — із ЦД 2-го типу, включаючи 60 хворих, які приймали ПЦЗП, 31 — комбінацію ПЦЗП + інсулін).

— стимуляцію утворення ендотелієм NO, який є судинорозширюючим і протизапальним чинником (Steinberg & Baron, 2002);

— відновлення NO-залежної релаксації судин і кровотоку, інгібованих підвищеним рівнем неестерифікованих (вільних) жирних кислот у кровотоці (Steinberg & Baron, 2002);

— максимальне підвищення інсулінозалежного поглинання глюкози корою головного мозку (Bingham et al., 2002);

— протизапальний ефект (Nesto R., 2007).

Тривалодіючі аналоги інсуліну привертають особливу увагу й у зв'язку з доведеним у клінічних умовах зменшенням варіабельності глюкози плазми натще (Rosenstock J. et al., 2008; White N.H. et al., 2009; Mu P. et al., 2011). Остання, відповідно до сучасного погляду, доповнює глюкозну триаду (HbA_{1c}, глюкоза плазми натще, постпрандіальна глюкоза крові), асоційовану із кардіоваскулярними ускладненнями діабету (Monnier L. et al., 2003; Zaccard F. et al., 2009). Зростаюча кількість публікацій засвідчує значуще зменшення глікемічної варіабельності за умов використання гларгіну порівняно з НПХ протягом постійного моніторингу глюкози у підлітків, хворих на ЦД 1-го типу (White N.H. et al., 2008). Глікемічна варіабельність була також меншою у хворих на ЦД 2-го типу, які до цього лікувалися інсуліном гларгін порівняно з НПХ (Mu P. et al., 2011). Окрім того, стабільне забезпечення базальної глікемії є суттєвим протективним чинником щодо формування діабетичної ретинопатії (Такао J. et al., 2010). Клінічні дослідження хворих на ЦД 1-го та 2-го типів довели, що глюкозна варіабельність є чинником ризику діабетичної ретинопатії незалежно від рівня HbA_{1c} (Sartore G. et al., 2013).

На жаль, серед розвинутих країн світу Україні притаманна найнижча (після Росії) тривалість життя (69,1 року vs 67,5 року в Росії) з найбільшою різницею в його тривалості між чоловіками та жінками (12,5 року). Більше того, темп смертності, зумовлений захворюваннями кровотоку (клас IX), у 2009 році становив 65,2 % порівняно з іншими класами смертності (за результатами Державного комітету статистики України та Центру медичної статистики МОЗ України, 2009). Слід наголосити, що за темпом смертності від ІХС Україна займає перше місце в Європі (Тронько М.Д., 2012). Цей факт заслуговує на особливу увагу, оскільки у 2003 році Україна замикала десятку країн, сформовану за спадним принципом із найбільшою смертністю від кардіоваскулярної хвороби (IDF Diabetes Atlas, Second edition, 2003).

Вищенаведене в поєднанні із репрезентативними світовими доказами підвищеної частоти кардіоваскулярної хвороби (у 2–3 рази) та смертності в діабетичній популяції за умов недостатнього глікемічного контролю, доведеною можливістю визначення групи кардіоваскулярного ризику задовго до клінічної маніфестації за скринінгом ретинопатії та наявністю аналогів інсуліну з більш фізіологічною дією і зменшеною спроможністю індукувати небажані гіпоглікемії є підґрунтям для оптимізації алго-

ритму ранньої діагностики та профілактичного/реабілітуючого втручання, що спрямоване на збереження/підвищення здоров'я нації (фізичного та психічного).

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas. — 4th ed., 2009.
2. Pyorala K. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view [Text] / K. Pyorala, M. Laakso, M. Uusitupa // *Diabetes Metab. Rev.* — 1987. — Vol. 3(2). — P. 463-524.
3. Libby P. Inflammation and atherosclerosis [Text] / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105(9). — P. 1135-1143.
4. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorder [Text] / J.I. Barzjay, C.F. Spiekerman, L.H. Kuller [et al.] // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1233-1239.
5. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology [Text] / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109-142.
6. Shore A. Vascular biology and physiology. In a textbook of vascular medicine [Text] / A. Shore, J. Tooke, D. Lowe // *Arnold. Bath.* — 1996. — P. 7-42.
7. Vita J.A. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? [Text] / J.A. Vita, J.F. Keaney // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 640-642.
8. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [Text] / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, Suppl. 1. — P. 27-32.
9. Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance [Text] / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 1285-1295.
10. Schächinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease [Text] / V. Schächinger, M.B. Britten, A.M. Zeiher // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 1899-1906.
11. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction [Text] / J.A. Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 948-954.
12. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction [Text] / J.P. Halcox, W.H. Schenke, G. Zalos [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 653-658.
13. Kannel W.B. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study [Text] / W.B. Kannel, D.L. McGee // *JAMA.* — 1979. — Vol. 241. — P. 2035-2038.
14. Hayden M.R. Intimal redox stress: accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis [Text] / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2002. — P. 1-3.
15. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women [Text] / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, D.J. Spiegelhater [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 471-476.
16. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans [Text] / S. Taddei, A. Virdis, L. Ghiadoni [et al.] // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 274-279.
17. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor- κ B [Text] / A.J. Donato, I. Eskurza, A.E. Silver [et al.] // *Circ. Res.* — 2007. — Vol. 100. — P. 1659-1666.
18. Tooke J.E. Microvascular functional abnormalities in diabetes: the role of the endothelium [Text] / J.E. Tooke, S.J. Morris,

- A.C. Shore // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 1996. — Vol. 31. — P. S127-S132.
19. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? [Text] / B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 735-740.
 20. Capillary recruitment is impaired in essential hypertension and relates to insulin's metabolic and vascular actions [Text] / E.H. Serne, R.O.B. Gans, J.C. Maaten [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 49. — P. 161-168.
 21. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome [Text] / E.H. Serne, R.T. de Jongh, E.C. Eringa [et al.] // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50. — P. 204-211.
 22. Seals D.R. Stiffening our resolve against adult weight gain [Text] / D.R. Seals, P.E. Gates // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 175-177.
 23. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance [Text] / R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman [et al.] // *Circulation.* — 2004b. — Vol. 109. — P. 2529-2535.
 24. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy [Text] / R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman [et al.] // *Diabetes.* — 2004a. — Vol. 53. — P. 2873-2882.
 25. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals [Text] / R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 5100-5106.
 26. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects [Text] / H. Miettinen, S.M. Haffner, S. Lehto [et al.] // *Stroke.* — 1996. — Vol. 27. — P. 2033-2039.
 27. Retinopathy and risk of congestive heart failure [Text] / T.Y. Wong, W. Rosamond, P.P. Chang [et al.] // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 63-69.
 28. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics [Text] / R. Hiller, R.D. Sperduto, M.J. Podgor [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 1988. — Vol. 128. — P. 402-409.
 29. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes [Text] / E. Faglia, F. Favales, P. Calia [et al.] // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2032-2036.
 30. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population [Text] / R. Klein, B.E. Klein, S.E. Moss [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 117. — P. 1487-1495.
 31. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [Text] / N. Cheung, J.J. Wang, R. Klein [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1742-1746.
 32. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors [Text] / G.A. Nichols, T.A. Hillier, J.R. Erbey [et al.] // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1614-1619.
 33. Bell D.S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes [Text] / D.S. Bell // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2433-2441.
 34. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes [Text] / A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Masling [et al.] // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 699-703.
 35. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography [Text] / M. Galderisi // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 1548-1551.
 36. Boundina S. Diabetic cardiomyopathy revisited [Text] / S. Boundina, E.D. Abel // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 3213-3223.
 37. Factor S.M. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart [Text] / S.M. Factor, E.M. Okun, T. Minase // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 302. — P. 384-388.
 38. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus [Text] / T. Akasaka, K. Yoshida, T. Hozumi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 935-941.
 39. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes [Text] / M.F. Di Carli, J. Janisse, G. Grunberger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1387-1393.
 40. Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles: reduced activity of ATP-sensitive potassium channels [Text] / H. Miura, R.E. Wachtel, F.R. Loberiza [et al.] // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 92. — P. 151-158.
 41. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor [Text] / Y.S. Yoon, S. Uchida, O. Masuo [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 2073-2085.
 42. Kannel W.B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study [Text] / W.B. Kannel, M. Hjortland, W.P. Castelli // *Am. J. Cardiol.* — 1974. — Vol. 34. — P. 29-34.
 43. Schaffer W.B. Development of a cardiomyopathy in a model of noninsulin-dependent diabetes [Text] / S.W. Schaffer, B.H. Tan, G.L. Wilson // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. 179-185.
 44. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women [Text] / A. Juutilainen, S. Lehto, T. Ronnema [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 292-299.
 45. Diabetic retinopathy and risk of heart failure [Text] / N. Cheung, J.J. Wang, S.L. Rogers [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1573-1578.
 46. Moreno P.R. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis [Text] / P.R. Moreno, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 2293-2300.
 47. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus [Text] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977-986.
 48. The Diabetes Control and Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial [Text] // *Kidney Int.* — 1995. — Vol. 47. — P. 1703-1720.
 49. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [Text] // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.
 50. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis [Text] / I.M. Stratton, E.M. Kohner, S.J. Aldington [et al.] // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 156-163.
 51. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [Text] / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1577-1589.
 52. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research

Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes among adolescents: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [Text] / N.H. White, P.A. Cleary, W. Dahms [et al.] // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 139. — P. 804-812.

53. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents [Text] / N.H. White, W. Sun, P.A. Cleary [et al.] // *Diabetes.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1244-1253.

54. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial [Text] // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 177-188.

55. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group [Text] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 381-389.

56. Mattila T.K. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus [Text] / T.K. Mattila, A. de Boer // *Drugs.* — 2010. — Vol. 70(17). — P. 2229-2245.

57. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial [Text] / F. Ismail-Beigi, T. Craven, M.A. Banerji [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 419-430.

58. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [Text] / D.M. Nathan, P.A. Cleary, J.Y. Backlund [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2643-2653.

59. Leahy J.L. Does early use of insulin reduce complications of diabetes? [Text] / J.L. Leahy // *International Forum for the Advancement of Diabetes Research and Care: Abstract book.* — 29–30 April (Greece) 2011. — P. 16-17.

60. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [Text] / F.M. Turnbull, C. Abraira, R.J. Andersen [et al.] // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52, № 11. — P. 2288-2298.

61. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort [Text] / A.M. Jacobson, C.M. Ryan, P.A. Cleary [et al.] // *Diabetologia.* — 2011. — Vol. 54. — P. 245-255.

62. Banerji M.A. Efficacy and goal attainment with insulin glargine vs comparators [Text] / M.A. Banerji, M. Baron, L. Blonde // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. S389.

63. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes [Text] / J. Rosenstock, M. Davies, P.D. Home [et al.] // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 408-416.

64. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control [Text] / H.W. Rodbard, P.S. Jellinger, J.A. Davidson [et al.] // *Endocr. Pract.* — 2009. — Vol. 15, № 6. — P. 540-559.

65. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long term, randomised, open-label study [Text] / J. Rosenstock, V. Fonseca, J.B. McGill [et al.] // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52. — P. 1778-1788.

66. Древаль А.В. Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний [Текст] / А.В. Древаль. — М.: Эксмо, 2010. — 352 с.

67. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / R.A. Whitmer, A.J. Karter, K. Yaffe [et al.] // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, № 15. — P. 1565-1572.

68. Insulin as an antiinflammatory and antiatherogenic modulator [Text] / P. Dandona, A. Chaudruhi, H. Ghanim, P. Mohanty // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53 (5 Suppl.). — P. S14-20.

69. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy [Text] / L. Monnier, C. Colette, E. Mas [et al.] // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53, № 3. — P. 562-571.

70. Garg S.K. New insights into fasting blood glucose and glycemic variability [Text] / S.K. Garg // *International Forum for the Advancement of Diabetes Research and Care: Abstract book.* — 29–30 April (Greece) 2011. — P. 10-11.

71. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up [Text] / T. Takao, T. Ide, H. Yanagisava [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 89(3). — P. 296-302.

72. IDF Diabetes Atlas. — 2nd ed., 2003.

Отримано 22.04.13 □

UA.GLA.13.04.01.

Полторак В.В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

ГЛАЗ КАК ПРЕДВЕСТНИК КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ И КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ)

Резюме. Сделан обзор литературы относительно повышенной частоты сердечно-сосудистой болезни и смертности у пациентов с сахарным диабетом при условиях недостаточного гликемического контроля. Доказана возможность определения группы сердечно-сосудистого риска задолго до клинической манифестации по скринингу ретинопатии, что вместе с наличием аналогов инсулина с более физиологическим действием и уменьшенной способностью индуцировать нежелательные гипогликемии представляет основу для оптимизации алгоритма ранней диагностики и профилактического/реабилитирующего вмешательства, которое направлено на сохранение/повышение здоровья нации.

Ключевые слова: сахарный диабет, ретинопатия, сердечно-сосудистая болезнь, инсулинотерапия.

Poltorak V.V.

State Institution «Institute of Problems of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danyilevsky», Kharkiv, Ukraine

THE EYE AS AN ANTECEDENT SYMPTOM FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (PATHOGENETIC ASPECT AND CLINICAL IMPLEMENTATION)

Summary. The authors carried out review of the literature concerning the increased occurrence of cardiovascular disease and mortality in patients with diabetes under conditions of inadequate glycemic control. There has been proved the possibility to define a group of cardiovascular risk long before the clinical manifestation by the screening of retinopathy, that together with the presence of insulin analogues with more physiological effect and reduced ability to induce undesirable hypoglycemia is the basis for the optimization of algorithm of early diagnosis and preventive/rehabilitative intervention, which is aimed at preserving/improving the health of the nation.

Key words: diabetes mellitus, retinopathy, cardiovascular disease, insulin therapy.