Постпрандиальная гипергликемия и сердечно-сосудистый риск

П. Джеллингер

Clinical Professor of Medicine
University of Miami, Miami, Florida

PAUL S. JELLINGER, M.D., F.A.C.E.
TOTAL GLUCOSE CONTROL: THE ROLE OF POST-PRANDIAL GLUCOSE
Professor of Medicine
Voluntary Faculty University of Miami
President Elect American College of Endocrinology

The basis of strict glucose control and the achievement of a favorable HgbA1c must involve the control of both fasting and post-prandial glucose levels. Most of the day is spent in the post-prandial state. The most important predictor of post prandial glycemia is the pre-prandial glucose. Glucose control in the United States is far from optimal with a minority of patients achieving either the ADA goal of 7.0% or the ACE/AACE goal of 6.5%. There is evidence that post-meal glucose has a better correlation with A1C than fasting glucose levels especially when the A1C is less than 8%. A reduced early insulin release leads to high postprandial glucose. The evidence that lowering Hgb A1C results in lower microvascular risk is substantial. The DCC T demonstrated a clear association, of retinopathy with A1C . The study also demonstrated that for the same A1 C, intensive glucose control using short-acting insulin pre-meals was associated with reduced complications compared to conventional treatment without short acting insulin. Further evidence from the Kumamoto Study and the UKPDS confirm reduced microvascular complications with lower A1C levels. Elevated mealtime glucose is an unappreciated concern at all levels of A1C including A1C levels at normal or near normal values. Elevated mealtime glucose is of special concern in the elderly. There is strong epidemiologic evidence linking post challenge hyperglycemia to macro-vascular risk. These include the Rancho Bernardo study the Honolulu Heart Study, the Paris Prospective Heart Study, The Diabetes Intervention Study, and the DECODE Study. There are many other studies going back to the 1980s that relate post-challenge or post-prandial blood glucose to cardiovascular disease risk and mortality. Possible effects of acute hyperglycemia responsible for increased microvascular and macrovascular risk include endothelial dysfunction, increased oxidative load, a pro-inflammatory state, protein glycosylation and altered coagulation. There is evidence that oral glucose loading adversely affects endothelial function.

Oxidative load in the form of reactive oxygen species is increased following a glucose challenge. The pro-inflammatory state relates to quintiles of dietary glycemic load as it does to the 2- hour post challenge glucose category. There is evidence that in intimal media thickness increases more with the 2 hour glucose than A1C. In summary, post mealtime glucose spikes are to be prevented because lowering A1C reduces microvascular complications, A1C reflects post mealtime glucose as well as fasting plasma group glucose, elevated post-meal glucose is a highly prevalent issue and elevated blood glucose 2 hours after a glucose load is associated with increased risk of death independent of fasting blood glucose. The Epic- Norfork study raises questions as to the level of A1C associated with risk.

В работе обсуждается взаимосвязь между постпрандиальной гипергликемией и сердечно-сосудистым (СС) риском.

Хотя профилактика микрососудистых заболеваний является важной целью терапии, осложнения сахарного диабета (СД) типа 2 в значительной степени затрагивают и сферу макрососудистого риска. СС заболевания и болезни периферических сосудов являются причиной значительно более высокой заболеваемости и смертности у пациентов с СД типа 2, чем классическая микрососудистая триада – нефропатия, нейропатия и ретинопатия, хотя опасность этих осложнений также очень высока. Заболевания периферических сосудов, возникающие вторично на фоне СД типа 2, являются одной из основных причин нетравматических ампутаций нижних конечностей, что составляет около 67 000 ампутаций нижних конечностей в год (Американская диабетическая ассоциация, 2000; Центр по контролю и профилактике заболеваний, 1998). Сахарный диабет типа 2 связан с 2-4-кратным повышением риска патологии коронарных артерий и развития застойной сердечной недостаточности, а инфаркт миокарда (ИМ) является одной из наиболее распространенных причин летального исхода у пациентов с СД типа 2 (Американская диабетическая ассоциация, 2000; Американская кардиологическая ассоциация, 1998; Центр по контролю и профилактике заболеваний, 1998; Национальный Институт кардиологии, пульмонологии и гематологии, 2000).

Причины преобладания макрососудистой патологии при СД типа 2 сложны и недостаточно изучены. Частично их можно объяснить взаимосвязью СД типа 2 с метаболическим синдромом, сочетание проявлений которого предрасполагает к более быстрому развитию макрососудистой патологии. Метаболический синдром включает в себя нарушенную толерантность к глюкозе или явный диабет в сочетании с центральным ожирением, дислипидемией (повышенным уровнем триглицеридов, сниженным уровнем ЛПВП; гипертензией; повышенным уровнем атерогенных ЛПНП), а также нарушением коагуляции. Кардиологи осведомлены о том, что Обучающая национальная программа по холестерину в своей новой редакции рекомендаций по терапии взрослых пациентов (ATP 3) уделила особое внимание диагностике и терапии

Reprinted with permission from the The American College of Cardiology Copyright © 2002 Excerpta Medica, Inc. All rights reserved.

метаболического синдрома. Все специалисты сходятся во мнении, что данный синдром проявляет себя в многочисленной и значимой когорте пациентов, которым необходимо проводить целенаправленную профилактику макрососудистых заболеваний.

Постпрандиальная гипергликемия. Определение и механизмы

Проведенные эпидемиологические исследования позволяют предположить, что постпрандиальная гипергликемия может быть как доклиническим маркером СД типа 2, так и независимым фактором макрососудистого риска у пациентов с установленным диагнозом диабета или без него. К сожалению, концепция постпрандиальной гипергликемии не имеет четкого определения, в частности, из-за отсутствия консенсуса по проведению стандартного теста. Уровень постпрандиальной гипергликемии, как правило, определяется через 2 ч после приема пищи, в отличие от постнагрузочной гипергликемии, которая оценивается через 2 ч после перорального приема раствора 75 мг глюкозы. Согласно критериям ВОЗ, уровень постнагрузочной гликемии >200 мг% (11.1 ммоль/л) является диагностическим критерием диабета. Что касается постпрандиальной гипергликемии, проведенные исследования еще не позволяют точно установить предельный уровень, превышение которого свидетельствовало бы о значительном повышении риска сосудистой патологии. Американская коллегия эндокринологии (ACE) достигла консенсуса по предельному значению постпрандиальной гликемии 140 мг% (7.8 ммоль/л), что можно рассматривать как терапевтическую рекомендацию по гликемическому контролю у пациентов с диабетом (Американская коллегия эндокринологии, 2000). Эти рекомендации основываются на нормальной физиологии: у лиц без диабета уровень гликемии после приема пищи очень редко превышает 140 мг%. Данный консенсус является первым опубликованным вариантом рекомендаций по постпрандиальному контролю гликемии, концепция которой до сих была неопределенной и неясной; хотя в действительности определение точного предельного уровня ППГ остается спорным вопросом.

Наиболее точным маркером долгосрочного гликемического контроля при диабете является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), который отражает уровень гликемии как натощак, так и постпрандиально. Но, учитывая, что среднестатистический американец от 9 до 13 ч в сутки пребывает в постпрандиальном периоде, уровень постпрандиальной гликемии можно рассматривать как наиболее значимую составляющую общего гликемического статуса (рис. 1).

Некоторые данные свидетельствуют о том, что уровень гликемии после еды коррелирует с уровнем HbA1c в значительно большей степени, чем гликемия натощак (Avignon и соавт., 1997). Учитывая существующую практику рутинного определения гликемии натощак, а не постпрандиально, мы, возможно, пренебрегаем важным источником информации о состоянии гликемического контроля пациента.

Постпрандиальный уровень гликемии определяется множеством факторов: исходным уровнем гликемии натощак или препрандиально; количеством глюкозы, поступившим с пищей; эффективностью панкреатической секреции инсулина; чувствительностью тканей к инсулину. Инсулинорезистентность как проявление метаболического синдрома является одним из самых ранних маркеров развития диабета. Первоначально панкреатическая секреция инсулина усиливается с целью компенсации возникшей резистентности. В норме инсулин секретируется пульсами в течение 5 мин. после приема пищи – первая фаза инсулиновой секреции, после чего следует вторая фаза секреции инсулина, длительностью несколько часов. Постепенно первая фаза инсулиновой секреции утрачивается, а вторая фаза ослабевает, в результате чего повышается уровень постпрандиальной гликемии. Только после потери 50% функции β-клеток поджелудочной железы манифестирует гипергликемия натощак.

К сожалению, постепенное развитие и прогрессирование постпрандиальной гипергликемии происходит в течение многих лет до того, как выявляется гипергликемия натощак и диагностируется диабет. То есть при установлении диагноза диабета пациент уже обычно в течение многих лет подвергается влиянию гипергликемии и дисметаболических изменений и находится на пути развития СС заболеваний. Результаты Европейского проспективного исследования опухолевых заболеваний и питания (EPIC), эпидемиологического исследования, проведенного в Норфолке, показали, что смертность от СС заболеваний или ишемической болезни сердца была связана с более высоким уровнем HbA1c даже у пациентов без диабета, а также с нор-

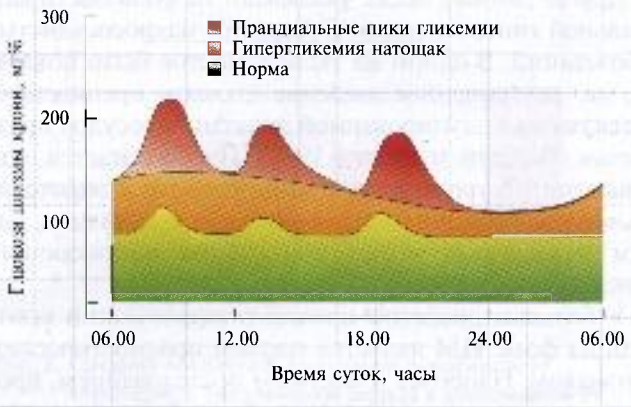


Рис. 1. Уровень HbA1c отражает 24-часовой уровень глюкозы в плазме крови и прандиальные пики гликемии.
Copyright 1990 American Diabetes Association. From Riddle MC. Diabetes Care, Vol.13, 1990; 676-686. Напечатано с разрешения Американской диабетической ассоциации.

мальными значениями HbA1c (Khaw и соавт., 2001). Вероятно, такое повышение уровня HbA1c было связано с небольшими подъемами уровня постпрандиальной гликемии. В ожидании повышения уровня гликемии натощак можно упустить возможность своевременного начала терапии.

Сосудистые осложнения гипергликемии

Известно, что хроническая гипергликемия, то есть повышенный уровень HbA1c, тесно связана с развитием микрососудистых заболеваний. Кроме того, появляется все больше данных о том, что хроническая гипергликемия способствует развитию макрососудистых осложнений, но механизм этого взаимодействия еще не так понятен, как в случае с микрососудистыми заболеваниями. Причинная взаимосвязь постпрандиальной гипергликемии с микро- или макрососудистыми заболеваниями недостаточно хорошо изучена, но результаты некоторых исследований позволяют сделать соответствующие предположения.

Пики постпрандиальной гликемии оказывают острые эффекты на микроваскуляторную часть сосудистого русла (Ceriello, 1998). Острая гипергликемия связана с кратковременным повышением скорости гломерулярной фильтрации и ретинальной перфузии, а также сопровождается снижением порога болевой чувствительности. Могут ли эти патологические изменения привести к кумуляции микрососудистых повреждений, еще не известно. Целью клинического исследования, проведенного в Японии, было сравнение интенсивной инсулинотерапии с традиционной терапией у пациентов с СД типа 2 в плане профилактики микрососудистых осложнений. Полученные результаты показали, что постпрандиальный уровень гликемии являлся достоверным предиктором риска развития этих осложнений, так же как и гликемия натощак и HbA1c (Ohkubo и соавт., 1995).

Другие данные также указывают на роль постпрандиальной гипергликемии в развитии макрососудистых заболеваний. В одном из экспериментов было показано, что внутривенное введение глюкозы препятствует ацетилхолининдуцированной дилатации сосудов предплечья (Williams и соавт., 1998). Предполагается, что повышенный уровень гликемии приводит к эндотелиальной дисфункции через множество механизмов, одним из которых может быть остро возникающий окислительный стресс на уровне эндотелия.

У больных диабетом плохой гликемический контроль на фоне ИМ является плохим прогностическим признаком. Наиболее известным исследованием, продемонстрировавшим этот факт, было финское исследование DIGAMI (Диабет и инфузия инсулина и глюкозы при остром инфаркте миокарда) (Malmberg и соавт., 1999). У 604 пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, уровень HbA1c при поступлении был независимым предиктором летального исхода. Пациенты, принявшие участие в данном исследовании, были рандомизированы на группы интенсивного или традиционного контроля гликемии в течение периода госпитализации. В группе интенсивной терапии пациенты получали инфузии инсулина в первый или несколько первых дней после поступления, после чего переводились на режим многократных подкожных инъекций инсулина. Интенсивная инсулинотерапия привела к снижению смертности на 25% в среднем в течение более 3 лет последующего наблюдения. На основании результатов исследования DIGAMI и некоторых аналогичных исследований можно сделать заключение, что каждому пациенту с ИМ в сочетании с повышенным уровнем гликемии необходимо назначать интенсивную инсулинотерапию. К сожалению, приведенные данные не известны широкому кругу врачей и не привели к повсеместному изменению стандартов традиционной терапии.

Проспективные исследования у пациентов с диабетом без сопутствующих заболеваний показали, что существует только слабая взаимосвязь между общим гликемическим контролем и риском макрососудистых осложнений. В Проспективном исследовании по диабету в Великобритании (UKPDS) более 3800 пациентов с вновь установленным диагнозом СД типа 2 были рандомизированы на группы интенсивной терапии инсулином, производными сульфонилмочевины или на традиционную терапию диетой с добавлением медикаментозной терапии в случае необходимости поддержания контроля или при симптоматической гипергликемии. Результаты показали, что в группе интенсивной терапии отмечалась тенденция к снижению риска некоторых макрососудистых осложнений, но эти эффекты не были статистически достоверны (UKPDS Group, 1998). Только у пациентов в подгруппе интенсивной терапии, которые в дополнение к терапии получали метформин, было показано достоверное снижение риска СС исходов. В ранее проведенном Исследовании по контролю диабета и его осложнений (DCCT) изучалось влияние интенсивной терапии на риск микрососудистых осложнений у больных СД типа 1. Было показано, что интенсивная терапия снижает частоту развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и периферических сосудов (вторичные анализируемые параметры исследования) на 41%, но этот эффект также не был статистически достоверным, учитывая небольшое число осложнений в относительно молодой популяции пациентов (DCCT Research Group, 1993).

Постпрандиальная гипергликемия

Когда ACE обнародовала рекомендации по постпрандиальной гликемии, эндокринологам было известно о недостаточности проспективных данных в поддержку взаимосвязи гликемического контроля и макро-

сосудистых заболеваний. По рекомендациям ACE предельным параметром постпрандиальной гликемии был выбран уровень 140 мг%, который основывался на нормальной физиологии, а не на проспективных данных о взаимосвязи риска с данным уровнем гликемии. Что на данный момент действительно известно, это не вызывающие сомнений данные ретроспективных и обзорных исследований, показавших, что постпрандиальная или постнагрузочная гипергликемия являются факторами особого риска развития СС осложнений.

Диабет чаще всего диагностируется на основании повышенного уровня гликемии натощак у пациентов относительно молодого возраста или при выявлении постнагрузочной гипергликемии у пожилых пациентов. По мере старения общей популяции населения проблема постпрандиальной гипергликемии будет приобретать все большее значение для здравоохранения. Исследование Rancho Bernardo Study, до сих пор продолжающееся в Калифорнии, в популяции лиц пенсионного возраста выявило постнагрузочную гипергликемию у 70% женщин и 48% мужчин, не имевших ранее установленного диагноза диабета или повышенного уровня гликемии натощак (Bartrett-Connor и Ferrara, 1998). В течение 7 лет последующего наблюдения было показано, что у женщин изолированная постнагрузочная гипергликемия была связана с 2-3-кратным повышением смертности от СС заболеваний (ССЗ) или ишемической болезни сердца. Разница в исходах между женским и мужским полом до сих пор не имеет объяснения, хотя ее подтверждают известные данные о том, что женщины имеют более высокий риск их развития, связанный с диабетом. Известно, что в период пременопаузы у женщин с диабетом утрачиваются защитные механизмы от развития ССЗ, что усиливает риск развития ССЗ, связанных с диабетом. Женщины с диабетом в пременопаузе имеют такой же риск развития коронарных заболеваний, как пожилые мужчины и женщины в постменопаузе.

Парижское проспективное исследование в когорте более 7000 мужчин показало значительное повышение показателя ежегодной смертности от коронарной болезни сердца как у пациентов с установленным диагнозом диабета, так и у лиц с уровнем 2-часовой постнагрузочной гликемии >200 мг%, выявленной в ходе исследования и позволившей установить диагноз диабета (Eschwege и соавт., 1985). Заслуживают внимания данные о более высокой смертности у мужчин с уровнем постнагрузочной гликемии от 140 до 200 мг% – маркером нарушенной толерантности к глюкозе, в сравнении с мужчинами с нормогликемией (рис. 2)

В исследовании Honolulu Heart Programme были показаны аналогичные результаты при обследовании более 8000 мужчин без диабета, уроженцев Японии, наблюдавшихся в течение 12 лет (Donahue и соавт., 1987). Частота развития коронарных заболеваний сердца повышалась в линейной зависимости от квантили повышения исходного уровня 1-часовой постнагрузочной гликемии. Мужчины с уровнем постнагрузочной гликемии от 157 до 189 мг%, соответствующим четвертой квантили, имели с учетом возраста в 2 раза большую частоту развития сердечных заболеваний со смертельным исходом в сравнении с мужчинами, показатели гликемии которых соответствовали более низким квантилям.

Исследование DECODE (Эпидемиология диабета: совместный анализ диагностических критериев в Европе) представило еще более убедительные данные о том, что только уровень гликемии натощак не позволяет выявлять лиц с повышенным риском смертности от осложнений гипергликемии (DECODE Study Group, 1999). Целью исследования было сравнение американских и европейских диагностических критериев диабета для прогнозирования смертности. Критерии Американской диабетической ассоциации основаны на измерении уровня глюкозы в плазме крови натощак, в то время как критерии ВОЗ, используемые в Европе, рекомендуют определять 2-часовой уровень гликемии после перорального приема 75 мг глюкозы, если уровень гликемии натощак находится в промежуточных пределах. Цель этих критериев заключается в выявлении пациентов без симптомов диабета, но имеющих скрытый повышенный риск осложнений, связанных с гипергликемией, и смертности, которая в значительной степени является следствием коронарных заболеваний сердца в данной популяции пациентов.

Исследование DECODE включило очень большую популяцию с участием более 18 000 мужчин и 7300 женщин в возрасте ⩾30 лет, из 13 Европейских проспективных исследований в когортах населения. Исходно диагноз диабета был установлен 1300 участникам исследования, у остальных толерантность к глюкозе была неизвестна. Длительность исследования составила от 7 до 10 лет. Результаты исследования позволили заключить, что изолированно показатели гликемии натощак

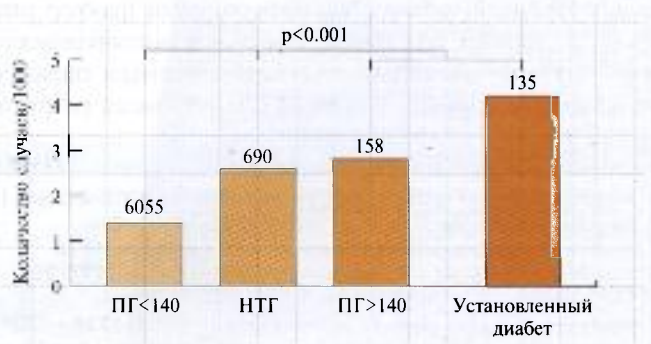


Рис. 2. Средний показатель ежегодной смертности от коронарных заболеваний сердца в зависимости от уровня 2-часовой постнагрузочной гликемии у 7164 мужчин, проживающих в Париже. Длительность наблюдения составила в среднем 11.2 лет.
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.
Напечатано с разрешения Eschwege, 1985.

были слабыми предикторами смертности в течение всего периода исследования. Однако при любом уровне гликемии натощак, даже при нормальных показателях, риск смертности значительно увеличивался у пациентов с уровнем постнагрузочной гликемии >200 мг%. Эти данные с большой степенью уверенности позволяют предположить, что постнагрузочная гипергликемия и, соответственно, постпрандиальная гипергликемия независимо связаны со смертностью и являются лучшим предиктором смертности, чем гипергликемия натощак, при этом риск значительно увеличивается при сочетании постпрандиальной гипергликемии с любым повышением гликемии натощак. Таким образом, оценка СС риска, основанная только на уровне гликемии натощак, вероятнее всего, является недостаточной.

Заключительная часть эпидемиологических данных касается взаимосвязи между постнагрузочной гликемией и атеросклерозом сонных артерий (Temelkova-Kurktschiev и соавт., 2000). В данном исследовании изучали связь между утолщением интимы стенки каротидной артерии и показателями гликемии, в частности с уровнем HbA1c, гликемией натощак, постнагрузочной гликемией и некоторыми другими параметрами. В исследовании приняло участие 582 человека без установленного диагноза диабета, но имевших факторы риска его развития. Уровень 2-часовой постнагрузочной глюкозы плазмы крови в высокой степени коррелировал с риском развития атеросклероза каротидных артерий. В то же время уровни HbA1c и гликемии натощак не были достоверно связаны с развитием атеросклероза в мультивариантной статистической модели, в которую был включен и показатель постнагрузочной гликемии.

Клиническое значение

Постпрандиальная гипергликемия является новым, ранее игнорируемым, фактором риска, заключающим в себе две потенциальные функции: важная составляющая HbA1c и, возможно, независимый фактор риска ССЗ. Для врачей общей практики постпрандиальная гликемия является легко определяемым параметром, который может помочь в оценке риска развития у пациента осложнений диабета. Даже при уровне HbA1c в приемлемых пределах и контролируемом уровне гликемии натощак небезопасно считать, что пациент имеет низкий риск макрососудистых осложнений без оценки постпрандиальной гликемии.

Большинство пациентов посещают врачей в период от 1 до 3 ч после приема пищи. Постпрандиальное определение гликемии также можно рекомендовать пациентам, проводящим самоконтроль гликемии в домашних условиях. Я советую своим пациентам определять уровень гликемии несколько раз в неделю через 2 ч после различных приемов пищи в дополнение к обычной схеме измерений. Необходимость коррекции терапии на основании подъемов постпрандиальной гликемии должна оцениваться индивидуально, исходя из выраженности СС патологии у пациента и наличия у него других факторов риска.

Заключение

Используя несложное определение постпрандиальной гликемии, которая является ранним маркером развития диабета, можно снизить риск развития ССЗ у пациентов с диабетом. Результаты некоторых исследований позволили предположить, что повышенный уровень HbA1c взаимосвязан с развитием микрососудистых заболеваний. В настоящее время продолжается изучение данных о том, что постпрандиальная гипергликемия является фактором риска развития макрососудистой патологии.

Таким образом, хотя хорошо известно, что хроническая гипергликемия является фактором риска развития микрососудистых заболеваний, ее взаимосвязь с развитием макрососудистой патологии еще недостаточно изучена.

Постпрандиальная гипергликемия, как предполагается все в большем числе исследований, может быть лучшим предиктором смертности, чем только уровень гликемии натощак.

ACE недавно рекомендовала считать целевым параметром терапии уровень постпрандиальной гликемии 140 мг%.

Литература

1. American College of Endocrinology. //Endocr.Practice 2002; 8 (Suppl 1).
2. American Diabetes Association. // March 2000, online edition.
3. American Heart Association.//American Heart Association, 1998.
4. Avignon A., Radauceanu A., Monnier L. // Diabetes Care 1997; 20: 1822 – 1826
5. Barett-Connor E., Ferrara A. // Diabetes Care 1998; 21: 1236 – 1239.
6. Center for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet. 1998, online edition.
7. Ceriello A. // Diabetic Med 1998; 15: 188 – 193.
8. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. // Lancet 1999; 354: 617 – 621.
9. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group. // N Engl. J. Med 1993; 329: 997 – 986.
10. Donahue RP., Abbott RD., Reed DM., Yano K. // Diabetes 1987; 36: 689 – 692.
11. Eschwege E., Richard JL., Thibult N. et al. // Horm Metab Res 1985; 15 (Suppl): 41 – 46.
12. Khaw KT., Wareham N., Luben R. et al. // Br Med J 2001; 322: 15 – 18.
13. Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Ryden L. // Circulation 1999; 99: 2626 – 2632.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute. // Bethesda, Md. 2000, online edition.
15. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al. // Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103 – 117.
16. Riddle MC. Evening insulin strategy. Diabetes Care 1990; 13: 676 – 686.
17. Temelkova-Kurktschiev TS., Koehler C., Henkel E. et al. // Diabetes Care 2000; 23: 1830 – 1834.
18. UK Prospective Study (UKPDS) Group. // Lancet 1998; 352: 837 – 853.
19. Williams SB., Goldfine AB., Timimi FK. et al. // Circulation 1998; 97: 1695 – 1701.