

Климонтов В. В.

«Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

ВЛИЯНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ключевые слова: сахарный диабет; вариабельность гликемии; риск развития сердечно-сосудистых осложнений; атеросклероз.

Ссылка для цитирования: Климонтов В. В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Кардиология*. 2018;58(10):80–87.

РЕЗЮМЕ

Все большее количество данных свидетельствует о том, что повышенная вариабельность уровня глюкозы в крови (ВГ) является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД). Высокая ВГ у больных СД ассоциирована с выраженностью атеросклероза коронарных и сонных артерий. Влияние супрафизиологических колебаний гликемии на сосудистую стенку реализуется через процессы неферментативного гликирования, окислительный стресс, активацию воспалительных сигнальных путей, дисфункцию эндотелия; при этом эффекты высокой ВГ усугубляют влияние хронической гипергликемии. В исследовании FinnDiane установлена связь вариабельности уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с сердечно-сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, вмешательство на коронарных сосудах, инсульт, ампутация конечности вследствие ишемии, операция на периферических сосудах) у больных СД 1-го типа. В исследовании ADVANCE вариабельность уровня HbA_{1c} и гликемии натощак была ассоциирована с макрососудистыми осложнениями у больных СД 2-го типа; кроме того, вариабельность уровня HbA_{1c} была связана со смертностью от всех причин. В исследовании Verona Diabetes Study ВГ натощак являлась предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин у пожилых больных СД 2-го типа. Чрезмерные колебания гликемии во время госпитализации у больных с острым инфарктом миокарда и у больных СД во время чрескожных вмешательств на коронарных сосудах повышают риск развития кардиальных осложнений. Эпизоды гипогликемии у больных СД с высокой ВГ могут способствовать увеличению риска развития аритмий, ишемии и инфаркта миокарда, инсульта. Представленные данные позволяют рассматривать ВГ как новую терапевтическую цель у больных СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Klimontov V. V.

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

IMPACT OF GLYCEMIC VARIABILITY ON CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES

Keywords: diabetes mellitus; glucose variability; cardiovascular risk; atherosclerosis.

For citation: Klimontov V. V. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. *Kardiologiya*. 2018;58(10):80–87.

SUMMARY

A growing body of evidences indicates the role of increased glucose variability (GV) as an independent cardiovascular risk factor in diabetes. It has been shown that high GV is associated with coronary and carotid atherosclerosis in diabetic subjects. The impact of enhanced glycemic fluctuations on vascular wall is mediated through non-enzymatic glycation, oxidative stress, activation of inflammatory pathways, and endothelial dysfunction. Thus, the effects of high GV exacerbate the influence of chronic hyperglycemia. The FinnDiane study established existence of a relationship between glyated hemoglobin (HbA_{1c}) variability and cardiovascular events (myocardial infarction, coronary artery procedure including by-pass surgery or angioplasty, stroke, limb amputation because of ischemia, or a peripheral artery procedure) in patients with type 1 diabetes. In ADVANCE study visit-to-visit HbA_{1c} and fasting glucose variability was associated with cardiovascular events in type 2 diabetic subjects; moreover, HbA_{1c} variability was associated with all-cause mortality. In Verona Diabetes Study, fasting GV was predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with type 2 diabetes. In-hospital glycemic excursions in patients with acute myocardial infarction and in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention predict the risk of adverse cardiac events. The episodes of hypoglycemia in diabetic patients with high GV may contribute to an increased risk of arrhythmias, myocardial ischemia and infarction, and stroke. The data presented give support to notion that GV could be considered a new therapeutic target in patients with diabetes and cardiovascular disease.

Начиная с 80-х гг. прошлого века, основным критерием эффективности лечения больных сахарным диабетом (СД) является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), содержание которого дает представление о среднем (интегральном) уровне глюкозы в крови за последние 2–3 мес, но не позволяет судить об амплитуде и частоте его колебаний. В последние годы накапливается все больше данных о том, что развитие осложнений СД определяется не только средним уровнем глюкозы, но и степенью изменчивости ее концентрации, т. е. вариабельностью гликемии (ВГ). В данном обзоре обобщены результаты исследований, посвященных влиянию ВГ на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД. Поиск источников осуществлен по базам данных Pubmed/Medline, Web of Science, ClinicalTrial.gov, E-library.

Феномен ВГ в норме и при СД

В структуре ВГ у здорового человека можно выделить несколько типов колебаний, повторяющихся в той или иной степени. Суточные колебания уровня глюкозы включают постпрандиальные колебания, связанные с поступлением глюкозы в кровь из желудочно-кишечного тракта после еды и последующей утилизацией глюкозы в тканях под влиянием инсулина; колебания, связанные с физической нагрузкой, суточным ритмом секреции гормонов и чувствительности к инсулину. Межсуточные изменения гликемии менее заметны. Они могут возникать под действием циклических эндогенных факторов (например, фазных изменений секреции половых гормонов во время менструального цикла у женщин), формироваться в результате долгосрочных изменений характера питания и активности человека, под действием стресса и т. д.

Почти 80% значений концентрации глюкозы, измеренных с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), лежат в диапазоне 3,3–5,5 ммоль/л, около 20% – в диапазоне 5,6–7,8 ммоль/л, более высокие значения составляют около 1% [1, 2].

Нарушение секреции или действия инсулина приводит не только к возрастанию среднего уровня глюкозы в крови, но и к увеличению периода и амплитуды постпрандиальных колебаний гликемии. Увеличение ВГ возникает уже на доклинических этапах развития СД 1-го и 2-го типа. С началом сахароснижающей терапии появляется риск выхода кривой гликемии в гипогликемический диапазон. Сложные гормонально-метаболические нарушения и осложнения, формирующиеся по мере развития СД, оказывают дополнительные, подчас разнонаправленные влияния на динамику гликемии. Наконец, большое влияние на ВГ оказывают характер питания и физической активности пациента, а также степень его вовлеченности в управление своим заболеванием.

Различают следующие основные факторы, влияющие на ВГ у больных СД [3]:

1. Гормональные нарушения: нарушения продукции инсулина; инсулинорезистентность; снижение секреции амилина; нарушения секреции инкретиннов; нарушения секреции глюкагона.
2. Осложнения СД: автономная невропатия; гастропарез, нарушения всасывания; хроническая болезнь почек.
3. Лечение СД: сахароснижающие препараты; обучение больных; технические средства (инсулиновые помпы, НМГ).
4. Поведение пациента: состав пищи; регулярность питания; физическая активность; самоконтроль гликемии; адаптация питания и сахароснижающей терапии.

Методы оценки ВГ

Исходными данными для анализа ВГ у конкретного пациента с СД могут являться результаты повторных измерений уровня глюкозы в лабораторных условиях; данные, находящиеся в памяти индивидуального глюкометра; данные, полученные с помощью НМГ.

Первые показатели ВГ были основаны на результатах измерения уровня глюкозы в лабораторных условиях, в том числе путем мониторинга концентрации глюкозы непосредственно в крови. Получаемые таким образом данные наиболее точны и позволяют изучать физиологические процессы, связанные с колебаниями гликемии. В клинической практике более полезным оказывается анализ ВГ по данным самостоятельного контроля гликемии пациентом в повседневной жизни. При условии длительного и регулярного использования индивидуального глюкометра в памяти прибора накапливается большой массив данных, ценность которого зависит от частоты, регулярности и длительности контроля гликемии. Хотя эти данные дискретные, заведомо неполные и значительно менее точные, чем лабораторные, они помогают выявить основные тренды колебаний гликемии у конкретного пациента. Наиболее детальная информация о колебаниях уровня глюкозы в интерстициальной жидкости может быть получена с помощью НМГ.

Визуальный анализ ВГ включает оценку наличия, частоты и выраженности эпизодов гипо- и гипергликемии, оценку амплитуды колебаний уровня глюкозы, выявление суточных и межсуточных трендов гликемической кривой. Для количественного анализа предложено несколько десятков математических индексов, характеризующих различные аспекты ВГ [3, 4]. В ряд программ для анализа данных индивидуальных глюкометров и НМГ заложен расчет стандартного отклонения, индексов риска развития гипо- и гипергликемии и ряда других параметров. Для исследовательских задач применяется расчет индексов ВГ с помощью внешних программ. В качестве примера можно

привести калькулятор EasyGV, разработанный исследовательской группой Оксфордского университета [5].

Для оценки долгосрочных трендов гликемии используют повторные измерения концентрации HbA_{1c} и других гликированных протеинов (фруктозамина, альбумина). Своеобразной мерой постпрандиальных колебаний уровня глюкозы является 1,5-ангидроглицитол (1,5-АГ) – метаболитически нейтральный моносахарид, которых содержится в крови в высокой концентрации и свободно проходит через почечный фильтр. В процессе реабсорбции в почечных канальцах 1,5-АГ конкурирует с глюкозой. Если колебания уровня глюкозы не превышают почечный порог, в моче обнаруживаются минимальные количества 1,5-АГ. В условиях гипергликемии, при выделении больших количеств глюкозы реабсорбция 1,5-АГ блокируется, его экскреция увеличивается, а уровень в крови снижается. Концентрация 1,5-АГ в крови у больных СД коррелирует с постпрандиальной гипергликемией в последние 3–14 дней [6].

Патофизиология влияния ВГ на сосудистую стенку

Глюкозотоксичность и процессы гликирования

В настоящее время влияние ВГ на биохимические аномалии, индуцируемые гипергликемией, изучено лишь частично. В условиях *in vitro* показано, что чередование нормального и высокого уровня глюкозы оказывает более выраженный активирующий эффект на протеинкиназу С в эндотелии, чем эффект стабильно высокого уровня глюкозы [7]. Патогенетическая роль протеинкиназы С в развитии сосудистых осложнений СД связана со стимуляцией синтеза ряда митоген-активируемых киназ, транскрипционных факторов, факторов роста. С активацией протеинкиназы С связывают увеличение проницаемости сосудистой стенки, гиперпродукцию компонентов внеклеточного матрикса, нарушение внутриорганной гемодинамики. Повреждающее действие подъемов гликемии на сосудистую стенку может реализоваться через неферментативное гликирование белков. Накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) на долгоживущих белках нарушает обмен внеклеточного матрикса в сосудистой стенке. Кроме того, КПГ считают ответственными за усиление генерации свободных радикалов и активацию воспалительных сигнальных путей [8].

Окислительный стресс

Исследования *in vitro* показали, что осцилляции уровня глюкозы индуцируют окислительный и нитрозаминовый стресс в эндотелиальных клетках. При этом активируются ферменты, вовлеченные в процессы свободнорадикального повреждения и реализацию глюко-

зотоксичности: протеинкиназа С, НАДФН-оксидаза, поли(АДФ)полимераза [9]. Чередование нормальной и высокой концентрации глюкозы является более мощным индуктором свободнорадикальных окислительных процессов в эндотелиоцитах, чем стабильно повышенный уровень глюкозы [7, 10–12]. Интермиттирующая гипергликемия у больных СД сопряжена с большей выраженностью окислительного стресса, чем постоянная гипергликемия [13].

Дополнительным индуктором процессов свободнорадикального окисления могут быть эпизоды гипогликемии. Показано, что двухчасовая гипогликемия, индуцированная у больных СД 1-го типа, сопровождается повышением уровня маркеров окислительного стресса: нитротирозина и 8-изо-простагландин- $F_{2\alpha}$ в плазме крови [14]. Динамика показателей после гипогликемии зависела от того, возвращались ли значения гликемии в норму или переходили в диапазон гипергликемии. При восстановлении нормального уровня глюкозы у больных СД 1-го типа и здоровых лиц выраженность окислительного стресса уменьшалась, при индукции гипергликемии свободнорадикальные процессы еще более усиливались [15].

Хроническое воспаление

Активация воспалительных сигнальных путей играет важную роль в развитии сосудистых осложнений СД. У больных СД выявлена связь между концентрацией воспалительных маркеров и выраженностью коронарного атеросклероза [16, 17], толщиной интимы–медии сонных артерий [18], параметрами контроля гликемии [19–21]. Интермиттирующее повышение уровня глюкозы вызывало более выраженное увеличение экспрессии интерлейкина-6 (IL-6), молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина в культивируемых клетках эндотелия человека, чем стабильно высокий уровень глюкозы [10, 11]. У подростков с СД 1-го типа выявлена положительная взаимосвязь между ВГ и концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) [20]. У больных СД 2-го типа показаны корреляции между уровнем вч-СРБ, средней амплитудой колебаний гликемии и вариабельностью уровня HbA_{1c} в течение 2 лет [22]. У больных СД 1-го типа наблюдалось повышение уровня sICAM-1 и IL-6 в крови после двухчасового эпизода гипогликемии [14]. Гипергликемия, сменяющая гипогликемию, вызывала дальнейшее повышение концентрации sICAM-1 и IL-6 [23].

Важная роль в активации воспалительных сигнальных путей в условиях гипергликемии и окислительного стресса принадлежит ядерному фактору каппа В (NF- κ B). Повышение уровня глюкозы вызывает активацию NF- κ B в эндотелиоцитах, которая сохраняется и после восстановления нормального уровня глюкозы. Причиной

долгосрочной активации NF-κB оказались эпигенетические модификации (метилирование гистонового белка H3K4me1) в промоторе гена субъединицы p65 NF-κB, индуцированные эпизодом гипергликемии [24].

Дисфункция эндотелия

Накапливаются данные о влиянии нефизиологических колебаний гликемии на функцию эндотелиоцитов сосудов. Резкие изменения уровня глюкозы (от 11 до 43 ммоль/л), индуцированные периодическим введением инсулина, вызывали существенное снижение эндотелийзависимой вазодилатации у крыс с экспериментальным СД. Вазодилатация была нарушена в значительно большей степени у животных, которым периодически вводили инсулин, по сравнению с животными, не получавшими лечения, несмотря на более низкую среднюю гликемию в группе инсулинотерапии [25]. У больных СД 1-го типа изменения уровня глюкозы в диапазоне 5–15 ммоль/л (каждые 6 ч на протяжении суток) приводили к более выраженному нарушению эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению с таковым при стабильной гипергликемии (10 и 15 ммоль/л) [23]. Показано, что уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации при СД сопряжено с активацией экспрессии белка p66^{Shc} – ключевого драйвера митохондриального окислительного стресса. У больных СД 2-го типа с недостаточно эффективным контролем гликемии выявлены эпигенетические модификации (гипометилирование ДНК и ацетилирование гистонового белка 3-го типа) в промоторе гена p66^{Shc}. Эти модификации сохранялись и после оптимизации гликемического контроля наряду с активацией свободнорадикальных процессов и нарушением функции эндотелия [26].

Имеются данные, что повышенная ВГ активирует апоптоз эндотелиальных клеток. Данный эффект продемонстрирован на эндотелиоцитах человека, культивируемых в среде с концентрацией глюкозы 5 ммоль/л, 20 ммоль/л и в условиях многократной смены данных концентраций. Стабильно высокий уровень глюкозы индуцировал апоптоз эндотелиальных клеток, что сопровождалось снижением экспрессии противоапоптотического белка Bcl-2 и повышением экспрессии регулятора апоптоза Bax. Интермиттирующая гипергликемия индуцировала апоптоз на фоне практически полного подавления экспрессии Bcl-2 и гиперэкспрессии Bax [27]. О более выраженном влиянии осцилляций уровня глюкозы на апоптоз эндотелиальных клеток, в сравнении с эффектом стабильно высокого уровня глюкозы, сообщали и другие авторы [12].

Таким образом, роль ВГ в патогенезе сосудистых осложнений СД реализуется через усиление процессов гликирования, свободнорадикального окисления, акти-

вацию воспалительных сигнальных путей, развитие дисфункции эндотелия. Эффекты высокой ВГ при этом усугубляют влияние хронической гипергликемии.

ВГ и атеросклеротические поражения сосудов у больных СД

Количество сообщений о связи ВГ с выраженностью атеросклеротических поражений сосудов у пациентов с СД постоянно увеличивается. У больных СД 2-го типа с ишемической болезнью сердца (ИБС) средняя амплитуда колебаний гликемии (индекс MAGE: Mean Amplitude of Glucose Excursions) наряду с возрастом, уровнем вч-СРБ и HbA_{1c} была ассоциирована со степенью коронарного атеросклероза, установленной по данным коронарографии [28]. Показана связь ВГ с составом атеросклеротических бляшек. В исследовании с участием пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергшихся баллонной ангиопластике со стентированием, повышение средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE) достоверно коррелировало с процентом перекрытия коронарных артерий атеросклеротическими бляшками, повышенным содержанием липидов и сниженным фибрированием бляшек, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. При этом не обнаружено связи размера и состава бляшек с уровнем HbA_{1c} или средней гликемией [29].

Влияние ВГ на прогрессирование коронарного атеросклероза установлено в проспективном исследовании (средняя длительность наблюдения 11 мес), включавшем 88 больных с ОКС, не получавших сахароснижающей терапии. Индекс MAGE, рассчитанный по данным НМГ, оказался независимым предиктором прогрессирования атеросклероза, определявшегося как уменьшение диаметра сосуда ≥10% в случае ≥50% стеноза, или ≥30% в случае <50% стеноза, развитие нового стеноза с ≥30% уменьшением диаметра сегмента или полной окклюзии сосуда [30].

У больных СД 2-го типа установлена прямая связь показателей ВГ, рассчитанных по результатам НМГ, с толщиной интимы–медии сонных артерий [17, 31].

ВГ и риск развития ССО при СД

С представлениями о патогенетической роли высокой ВГ в развитии осложнений согласуются результаты клинических исследований, показавшие связь ВГ с развитием и прогрессированием ангиопатий.

Первым крупным исследованием, показавшим связь сердечно-сосудистой патологии с ВГ у больных СД, стало Verona Diabetes Study. В этом исследовании оценивалась связь ВГ в состоянии натошак и смертности по данным за 5 лет у 566 пожилых больных СД 2-го типа. Вариабельность (но не уровень) гликемии натошак оказалась ассоциированной со смертностью от сердечно-

сосудистых причин ($p=0,007$), независимо от других факторов риска. Смертность у пациентов с наибольшими значениями вариабельности (верхняя треть диапазона) была в 2,4 раза выше, чем у больных с наименьшей вариабельностью [32].

В исследовании FinnDiane установлена связь вариабельности уровня HbA_{1c} с макрососудистыми осложнениями у больных СД 1-го типа. Прогрессирование сосудистых осложнений отслеживалось у 2 107 пациентов. За время наблюдения (в среднем 5,7 года) ССО (инфаркт миокарда – ИМ, вмешательство на коронарных сосудах, инсульт, ампутация конечности вследствие ишемии, операция на периферических сосудах) развились у 8,6% больных. Величина стандартного отклонения (SD) HbA_{1c} показала ассоциацию с ССО, сохранявшую статистическую значимость после учета среднего уровня HbA_{1c} и традиционных факторов риска (отношение шансов – ОШ 1,98 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,39 до 2,82) [33].

Роль ВГ как предиктора развития сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа показана в многоцентровом проспективном исследовании ADVANCE. Анализировалась вариабельность уровня HbA_{1c} и гликемии натощак у 4 399 больных СД 2-го типа, входивших в группу интенсивного лечения. Вариабельность показателей гликемического контроля оценивалась по данным измерений на 3, 6, 12, 18 и 24-м месяцах исследования. Первичная комбинированная конечная точка включала микро- и макрососудистые осложнения. Риск развития микрососудистых осложнений оценивался по комбинированной конечной точке, включавшей ретинопатию (развитие пролиферативной ретинопатии, макулярного отека, слепоты или лазерной коагуляции сетчатки) и нефропатию (появление макроальбуминурии, начало заместительной почечной терапии или смерть от поражения почек). Макрососудистые осложнения включали смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. Исследование показало линейную связь между вариабельностью (SD) уровня HbA_{1c} и гликемии натощак с комбинацией микро- и макрососудистых осложнений ($p=0,01$ и $p=0,001$ соответственно), макрососудистыми осложнениями ($p=0,02$ и $p=0,001$) и смертностью от всех причин ($p=0,001$ и $p=0,005$) [34].

Прспективное наблюдение за больными СД 2-го типа в Гонконге (Hong Kong Diabetes Registry) подтвердило влияние вариабельности уровня HbA_{1c} на риск развития ССО у больных СД 2-го типа. За время наблюдения (медиана 7,2 года) макрососудистые осложнения (ИБС, сердечная недостаточность, ишемический инсульт, макроангиопатия нижних конечностей) развились у 10% больных. Эти больные имели более высокий средний уровень и вариабельность HbA_{1c} ($p<0,001$). В многофакторном анализе величина SD уровня HbA_{1c} была ассоции-

рована с риском развития макрососудистых осложнений (ОШ 1,27 при 95% ДИ от 1,15 до 1,4; $p<0,001$) [35].

Высокая ВГ в острый период ИМ может являться неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о риске развития осложнений. У пациентов старше 60 лет с уровнем глюкозы $<16,7$ ммоль/л (включая лиц без СД в анамнезе) величина MAGE, вычисленная по показателям НМГ в острый период ИМ, является предиктором ССО в течение следующего года. Риск развития ССО (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ, острая сердечная недостаточность) был повышен более чем в 3 раза среди пациентов с MAGE $>3,94$ ммоль/л (ОШ 3,1 при 95% ДИ от 1,19 до 8,12; $p=0,02$) [36, 37].

Накапливаются данные о клиническом значении ВГ у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам. У больных СД высокая ВГ во время чрескожного коронарного вмешательства (преимущественно эпизоды гипогликемии) ассоциирована с риском развития ИМ во время процедуры [38]. У больных СД, перенесших аортокоронарное шунтирование, повышение ВГ связано с увеличением риска осложненного течения послеоперационного периода [39] и увеличением длительности пребывания больного в стационаре [40].

Имеются данные о связи ВГ с желудочковой эктопической активностью. В ходе трехкратного мониторингирования электрокардиограммы (на визите включения, через 3 и 6 мес) из 80 больных СД 2-го типа с хронической сердечной недостаточностью желудочковые аритмии высоких градаций выявлены у 42 (53%). Выраженные колебания уровня глюкозы в крови (MAGE >5 ммоль/л) увеличивали риск развития желудочковых аритмий в 2,3 раза ($p=0,04$) [41].

Гипогликемия является важнейшим аспектом ВГ, оказывающим влияние на риск развития ССО. Исследования с применением НМГ показали гораздо более высокую распространенность эпизодов гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, чем это предполагалось ранее [42, 43]. Известно, что эпизоды гипогликемии у больных СД чаще развиваются в периоды повышенной ВГ [44]. Параметры ВГ являются прогностическими индикаторами развития гипогликемии [45].

В настоящее время роль тяжелой гипогликемии как предиктора ССО у больных СД считается доказанной. Результаты исследований ADVANCE, ACCORD показали, что эпизоды тяжелой гипогликемии были ассоциированы с риском развития тяжелых ССО и увеличением смертности больных СД 2-го типа [46–48]. В исследовании ORIGIN тяжелая ночная гипогликемия оказалась фактором риска смерти от сердечно-сосудистых и других причин у пациентов с предиабетом и СД 2-го типа [49]. Недавние данные свидетельствуют о том, что нетяже-

лая ночная гипогликемия ассоциирована с повышенным риском развития брадикардии, желудочковых и предсердных нарушений ритма сердца [50].

Высокая ВГ с эпизодами гипогликемии может влиять на электрическую стабильность миокарда, модулируя симпатические и парасимпатические влияния на ритм сердца [51, 52]. У больных СД 1-го и 2-го типа гипогликемия, индуцированная инсулином, ассоциирована с пролонгацией интервала QT [53]. При одновременном мониторинге уровня глюкозы и электрокардиограммы у больных СД 2-го типа с ИБС эпизоды ишемии миокарда чаще всего регистрируются во время клинически явных и бессимптомных гипогликемий [54]. Острые гемодинамические и гематологические изменения во время гипогликемии могут повышать риск развития ишемии мозга и мозгового инсульта [55].

Обобщая результаты приведенных исследований, можно заключить, что высокая вариабельность гликемии является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы и вероятным предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с СД. Можно предполагать, что связь ВГ с сердечно-сосудистой патологией носит причинно-следственный характер, с учетом данных о влиянии нефизиологических колебаний гликемии на сосудистую стенку и миокард (см. рисунок 1).

В настоящее время не вполне понятно, какой именно аспект ВГ (период, амплитуда колебаний, скорость изменения уровня глюкозы, наличие эпизодов гипогликемии и т. д.) вносит наибольший вклад в развитие осложнений. Крупные исследования показали прогностическую значимость «крупноволновой» ВГ (вариабельности уровня HbA_{1c} и дискретных значений уровня глюкозы, зафиксированных с большими временными промежутками). Роль суточных колебаний уровня глюкозы как предиктора осложнений менее очевидна.

В настоящее время не доказано, может ли снижение ВГ затормозить развитие ИБС и ее осложнений у больных СД. Результаты последних крупномасштабных рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что риск развития ССО у больных СД 2-го типа может быть снижен при применении сахароснижающих препаратов – ингибиторов реабсорбции глюкозы в почках: эмпаглифлозина и канаглифлозина [56, 57], а также аналогов глюкагоноподобного пептида-1: лираглутида и семаглутида [58, 59]. Указанные препараты,



Рис. 1. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

наряду с многочисленными плеiotропными (негликемическими) эффектами на сердечно-сосудистую систему, уменьшают ВГ и практически не вызывают гипогликемии [60, 61].

Заключение

Все большее количество данных свидетельствует о том, что повышенная вариабельность уровня глюкозы в крови является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. Влияние супрафизиологических колебаний гликемии на сосудистую стенку реализуется через процессы неферментативного гликирования, окислительный стресс, активацию воспалительных сигнальных путей и дисфункцию эндотелия. В проспективных исследованиях установлена связь вариабельности уровня гликированного гемоглобина и гликемии натощак с сердечно-сосудистыми осложнениями у больных СД 1-го и 2-го типа. Данные о связи вариабельности гликемии с риском развития осложнений в очередной раз подчеркивают важность деликатного контроля гликемии у больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистой патологией.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией.

Information about the author:

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Klimontov Vadim V. – MD, professor.

E-mail: klimontov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Freckmann G., Hagenlocher S., Baumstark A. et al. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1 (5):695–703.
2. Nomura K., Saitoh T., Kim G.U., Yamanouchi T. Glycemic profiles of healthy individuals with low fasting plasma glucose and HbA1c. *ISRN Endocrinol* 2011;2011:435047. DOI: 10.5402/2011/435047.
3. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glucose variability in diabetes. Novosibirsk: IPTZ NGU, 2016:252p. Russian (Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016: 252с).
4. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus* 2014;17 (2):18–24. Russian (Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. Сахарный диабет 2014;17 (2):18–24.) DOI: 10.14341/DM20142.
5. Hill N.R., Nick S.O., Choudhary P. et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther* 2011;13 (9):921–928.
6. Kim W.J., Park C.Y. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus. *Endocrine* 2013;43 (1):33–40. DOI: 10.1007/s12020-012-9760-6.
7. Schisano B., Tripathi G., McGee K. et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia* 2011;54 (5):1219–1226. DOI: 10.1007/s00125-011-2049-0.
8. Luo X., Wu J., Jing S., Yan L.J. Hyperglycemic Stress and Carbon Stress in Diabetic Glucotoxicity. *Aging Dis* 2016;7 (1):90–110. DOI: 10.14336/AD.2015.0702.
9. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Kamat C.D. et al. Reactive oxygen species mediate a cellular “memory” of high glucose stress signalling. *Diabetologia* 2007;50 (7):1523–1531.
10. Piconi L., Quagliaro L., Assaloni R. et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22 (3):198–203.
11. Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R. et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 2005;183 (2):259–267.
12. Liu T.S., Pei Y.H., Peng Y.P. et al. Oscillating high glucose enhances oxidative stress and apoptosis in human coronary artery endothelial cells. *J Endocrinol Invest* 2014;37 (7):645–551. DOI: 10.1007/s40618-014-0086-5.
13. Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57 (5):1349–1354. DOI: 10.2337/db08-0063.
14. Ceriello A., Novials A., Ortega E. et al. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36 (12):4104–4108. DOI: 10.2337/dc13-0750.
15. Ceriello A., Novials A., Ortega E. et al. Hyperglycemia following recovery from hypoglycemia worsens endothelial damage and thrombosis activation in type 1 diabetes and in healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24 (2):116–123. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.05.003.
16. Su G., Mi S., Tao H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:19. DOI: 10.1186/1475-2840-10-19.
17. Zhang X., Xu X., Jiao X. et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013;2013:576916. DOI: 10.1155/2013/576916.
18. Alizadeh Dehnavi R., Beishuizen E.D., van de Ree M.A. et al. The impact of metabolic syndrome and CRP on vascular phenotype in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2008;19 (2):115–121. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.06.011.
19. Vinagre I., Sánchez-Quesada J.L., Sánchez-Hernández J. et al. Inflammatory biomarkers in type 2 diabetic patients: effect of glycaemic control and impact of LDL subfraction phenotype. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:34. DOI: 10.1186/1475-2840-13-34.
20. Hoffman R.P., Dye A.S., Huang H., Bauer J.A. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29 (10):1129–1133. DOI: 10.1515/jpem-2016-0139.
21. Klimontov V.V., Tyan N.V., Fazullina O.N. et al. Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus* 2016;19 (4):295–302. Russian (Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н. и др. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет 2016;19 (4):295–301.) DOI: 10.14341/DM7928.
22. Chang C.M., Hsieh C.J., Huang J.C., Huang I.C. Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2012;49 (Suppl. 1):S171–S177. DOI: 10.1007/s00592-012-0398-x.
23. Ceriello A., Novials A., Ortega E. et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36 (8):2346–2350. DOI: 10.2337/dc12-2469.
24. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D. et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med* 2008;205 (10):2409–2417. DOI: 10.1084/jem.20081188.
25. Horvath E.M., Benko R., Kiss L. et al. Rapid glycaemic swings induce nitrosative stress, activate poly-(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009;52 (5):952–961. DOI: 10.1007/s00125-009-1304-0.
26. Costantino S., Paneni F., Battista R. et al. Impact of Glycemic Variability on Chromatin Remodeling, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients with Target HbA1c Levels. *Diabetes* 2017. pii: db170294. DOI: 10.2337/db17-0294.
27. Risso A., Mercuri F., Quagliaro L. et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281 (5):E924 – E930.
28. Su G., Mi S., Tao H. et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:19. DOI: 10.1186/1475-2840-10-19.
29. Okada K., Hibi K., Gohbara M. et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:111. DOI: 10.1186/s12933-015-0275-3.
30. Kataoka S., Gohbara M., Iwashita N. et al. Glycemic variability on continuous glucose monitoring system predicts rapid progression of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2015;79:2246–2254. DOI: 10.1253/circj. CJ-15-0496.
31. Mo Y., Zhou J., Li M. et al. Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:15. DOI: 10.1186/1475-2840-12-15.
32. Muggeo M., Zoppini G., Bonora E. et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23 (1):45–50.
33. Wadén J., Forsblom C., Thorn L.M. et al.; Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58 (11):2649–2655. DOI: 10.2337/db09-0693.

34. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014;37 (8):2359–2365. DOI: 10.2337/dc14–0199.
35. Luk A. O., Ma R. C., Lau E. S. et al. Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29 (5):384–390. DOI: 10.1002/dmrr.2404.
36. Su G., Mi S. H., Li Z. et al. Prognostic value of early in-hospital glycemic excursion in elderly patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:33. DOI: 10.1186/1475-2840-12-33.
37. Su G., Mi S. H., Tao H. et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2013;36 (4):1026–1032. DOI: 10.2337/dc12–0925.
38. Nusca A., Lauria Pantano A., Melfi R. et al. Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Short-Term Outcome in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Observational Pilot Study. *J Diabetes Res* 2015;2015:250201. DOI: 10.1155/2015/250201.
39. Subramaniam B., Lerner A., Novack V. et al. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2014;118 (2):277–287. DOI: 10.1213/ANE.000000000000100.
40. Bansal B., Carvalho P., Mehta Y. et al. Prognostic significance of glycemic variability after cardiac surgery. *J Diabetes Complications* 2016;30 (4):613–617. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.010.
41. Pochinka I. G., Strongin L. G., Struchkova Yu. V. Variability of Glycemia and Ventricular Rhythm Disturbances in Patients With Chronic Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya* 2013;53 (9):47–51. Russian (Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2013;53 (9):47–51).
42. Klimontov V. V., Tsiberkin A. I., Fazullina O. N. et al. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Diabetes Mellitus* 2014;17 (1):75–80. Russian (Климонтон В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н. и др. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторинга глюкозы. *Сахарный диабет* 2014;17 (1):75–80.) DOI: 10.14341/DM2014175–80.
43. Pazos-Couselo M., García-López J. M., González-Rodríguez M. et al. High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. *Observational prospective study. Can J Diabetes* 2015;39 (5):428–433. DOI: 10.1016/j.jcjd.2015.05.007.
44. Kovatchev B. P., Cox D. J., Farhy L. S. et al. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4287–4292.
45. Klimontov V. V., Myakina N. E. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 (2):119–124. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.023
46. Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363 (15):1410–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1003795.
47. Bonds D. E., Miller M. E., Bergenstal R. M. et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340: b4909. DOI: 10.1136/bmj.b4909.
48. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360 (2):129–139. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
49. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin L. G., Rydén L., Riddle M. C. et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137–3144. DOI: 10.1093/eurheartj/eh332.
50. Chow E., Bernjak A., Williams S. et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738–1747. DOI: 10.2337/db13–0468.
51. Myakina N. E., Klimontov V. V., Safarov D. M. Glucose fluctuations and heart rate variability in type 2 diabetic patients: the results of simultaneous glucose and ECG monitoring. *Diabetes* 2015;64 (S.1):A166.
52. Klimontov V. V., Myakina N. E., Tyan N. V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *Springerplus* 2016;5 (1):1–9. DOI: 10.1186/s40064-016-1932-z.
53. Lee A. S., Brooks B. A., Simmons L. et al. Hypoglycaemia and QT interval prolongation: Detection by simultaneous Holter and continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;113:211–214. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.01.005.
54. Desouza C., Salazar H., Cheong B. et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485–1489.
55. Wright R. J., Frier B. M. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 (5):353–363.
56. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373 (22):2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
57. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W. et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377 (7):644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
58. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375 (4):311–322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
59. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375 (19):1834–1844.
60. Dandona P. Minimizing glycemic fluctuations in patients with type 2 diabetes: approaches and importance. *Diabetes Technol Ther* 2017;19 (9). DOI: 10.1089/dia.2016.0372.
61. Rodbard H. W., Peters A. L., Slee A. et al. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40 (2):171–180. DOI: 10.2337/dc16–1353.

Поступила 11.08.17 (Received 11.08.17)