

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs04.01.008

УДК 616.379-008.64-06:616.1-092-084

Горб Ю. Г., Строна В. І., Комір І. Р.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Державна установа «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»,
Харків, Україна

komirira@gmail.com

Розглянуті основні патогенетичні механізми та чинники ризику розвитку серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу, взаємозв'язок та коморбідність його із ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Відмічено важливе значення гіперглікемії, інсулінорезистентності, порушень ліпідного обміну, гемостазу, протеїнурії і альбумінурії як чинників, що сприяють розвитку ускладнень цукрового діабету 2 типу, їх клінічній маніфестації та істотно погіршують перебіг захворювання. Узагальнені дані стосовно ролі метаболічних порушень, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції у формуванні мікро- та макросудинних ускладнень цукрового діабету 2 типу. Висвітлені основні профілактичні та терапевтичні заходи, що спрямовані на корекцію цих чинників з метою запобігання розвитку та прогресування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні ускладнення, патогенез, прогноз, профілактика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити вплив циркулюючих мікрорибонуклеїнових кислот на метаболічні та імунзапальні чинники атерогенезу при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу», № держ. реєстрації 0117U003027.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – найбільш поширене ендокринне захворювання, його розповсюдженість в країнах Європи, США та Канади сягає 8% від загальної кількості дорослого

населення [14, 46, 90]. Захворюваність на ЦД 2 типу у світі зростає з кожним роком, і реальні темпи цього зростання випереджають усі прогнози: у 2009 р. очікувалось, що до 2025 р. кількість хворих на ЦД 2 типу у світі досягне 380 млн, однак така чисельність за даними Міжнародної діабетичної федерації має місце вже в наш час. Скоректовані прогнози фахівців ще більш гнітючі – 550 млн хворих на ЦД 2 типу до 2030 р. [21, 47, 69].

Велике медико-соціальне значення проблеми ЦД 2 типу полягає в тому, що він призводить до ранньої інвалідизації та смертності, які обумовлені розвитком серцево-судинних ускладнень, таких як ІХС, інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність, ретинопатія, нефропатія, ураження артерій нижніх кінцівок [32, 65, 81, 85]. Проблема зниження смертності від серцево-судинних захворювань залишається предметом особливої уваги сучасної медицини, оскільки від ураження серцево-судинної системи вмирають 65-75 % хворих на ЦД 2 типу. Незважаючи на значні успіхи у діагностиці та лікуванні ЦД 2 типу, його кардіоваскулярні ускладнення до теперішнього часу залишаються найбільш частою причиною смерті пацієнтів цієї категорії [1, 58, 98].

Найбільшу загрозу для життя та здоров'я пацієнтів становлять хронічні ускладнення ЦД 2 типу, із числа яких серцево-судинні та церебральні посідають одне з перших місць серед причин смертності [28, 76, 89]. Найбільш вагомими чинниками розвитку ускладнень ЦД 2 типу є надлишкова маса тіла, дисліпідемія, інсулінорезистентність та декомпенсація вуглеводного обміну. Саме вони призводять до атеросклерозу, тромбогенезу, артеріальної гіпертензії, та, як наслідок, до фатальних серцево-судинних подій [31, 42, 70].

За даними ВООЗ 2016 року, у світі від серцево-судинних катастроф померло 7,25 млн осіб, від церебральних катастроф – 6,15 млн осіб, безпосередньо від цукрового діабету – 1,26 млн осіб [21, 87]. Загальновідомим фактом є те, що переважна більшість пацієнтів, які померли від серцево-судинних та церебральних захворювань, мали ЦД 2 типу як фонову коморбідну патологію. ЦД 2 типу є незалежним чинником ризику розвитку кардіоваскулярної патології, насамперед, ІХС, інфаркту міокарда, інсульту, патології периферійних артерій, а його значна розповсюдженість обумовлює зростання частоти серцево-судинних захворювань в популяції в цілому [27, 51, 85].

Провідним патофізіологічним порушенням при ЦД 2 типу є інсулінорезистентність м'язової та жирової тканини разом із дисфункцією β -клітин підшлункової залози. Подальші процеси відбуваються в жировій тканині, органах шлунково-кишкового тракту, α -клітинах підшлункової залози, нирках із розвитком хронічної гіперглікемії. Перебіг ЦД 2 типу супроводжується прогресивним зменшенням β -клітин підшлункової залози, зрештою вони заміщаються амілоїдом, а секреція інсуліну знижується і його не вистачає для пригнічення продукції глюкози в печінці, розвивається дефіцит інсуліну після їжі, формується хронічна гіперглікемія, результатом якої є розвиток мікро- і макросудинних ускладнень [58, 81]. При вивченні морфофункціонального стану серця встановлено, що гіперінсулінемія та зростання інсулінорезистентності, насамперед, асоціюються з розвитком гіпертрофії міокарда. Так, між концентрацією інсуліну, значеннями НОМА-індексу та масою міокарда лівого шлуночка була виявлена пряма залежність [8].

ЦД 2 типу та ІХС

В наш час виділяють наступні форми ураження серця при ЦД 2 типу: діабетична кардіоміопатія, основним патогенетичним чинником якої є метаболічні порушення в серцевому м'язі; ІХС, головною причиною якої є атеросклероз коронарних артерій; а також поєднання цих двох форм. Клінічні прояви атеросклерозу та ІХС у пацієнтів на ЦД 2 типу виникають значно раніше і характеризуються більш тяжким перебігом порівняно із загальною популяцією [13, 28, 74].

ЦД 2 типу істотно сприяє прогресуванню атеросклеротичного процесу, прискорює ремоделювання лівого шлуночка та поглиблює міокардіальну дисфункцію, що є одним з пояснень більш високого ризику кардіальних подій при наявності у хворих на ІХС супутнього ЦД 2 типу [72, 84]. Доведено, що пацієнти із ЦД 2 типу мають ризик розвитку гострого інфаркту міокарда, подібний до такого у хворих, які вже мали інфаркт в анамнезі, а також більш

високу летальність після першого інфаркту, ніж пацієнти без ЦД 2 типу. Окрім того, ризик розвитку ІХС та фатального інфаркту міокарда, на противагу ситуації в недіабетичній популяції, вищий у жінок із ЦД 2 типу порівняно з чоловіками. Такі факти дають змогу багатьом фахівцям розглядати ЦД 2 типу як хворобу, подібну до ІХС за походженням [27, 74, 76].

Відповідно до постулатів Національної програми з вивчення холестерину (NCEP) ЦД 2 типу класифікується як «еквівалент ризику» ІХС – порушення, що становить абсолютний 10-річний ризик для розвитку нової коронарної події й дорівнює ризику, що відзначається у хворих без діабету із діагностованою ІХС [44, 83]. Серцево-судинний ризик у пацієнтів, які страждають водночас ЦД 2 типу та ІХС, значно вищий, а очікувана тривалість життя значно нижча порівняно з пацієнтами, які хворіють лише на ІХС. Отже, ЦД 2 типу – один з найчастіших коморбідних станів у пацієнтів із ІХС, який в значній мірі визначає тяжкість перебігу захворювання, вибір стратегії ведення та прогноз пацієнта [51, 70, 82]. Встановлено, що ІХС за умов предіабетичних порушень та ЦД 2 типу має ряд особливостей: більш рання клінічна маніфестація у жінок, частіша та тяжча ХСН, нижча толерантність до навантаження, атипові прояви ангінозного болю (довший, атиповий або відсутній), супутні порушення ритму серця та провідності, ураження декількох коронарних артерій, ускладнений перебіг інфаркту міокарда, ексцентричний тип ремоделювання лівого шлуночка, кальциноз клапанів серця [18, 35, 61]. Безбольова ішемія міокарда виявлялася у 22,9 % хворих на ЦД 2 типу і лише у 8 % пацієнтів із нормальним вуглеводним обміном [44].

Для хворих на ЦД 2 типу є характерними патологічні зміни метаболізму в міокарді, аналогічні з тими, які спостерігаються в умовах зниженого коронарного кровотоку та притаманні ІХС. При цьому збільшується концентрація вільних жирних кислот у крові, що пов'язане з підвищеною активністю жирової тканини [4]. У розвитку і прогресуванні судинних ускладнень ЦД 2 типу домінуючу роль відіграє також оксидативний стрес, тому зменшення активності процесу пероксидації – ефективна стратегія впливу на серцево-судинну патологію при ЦД 2 типу [11, 74]. Доведено, що ЦД 2 типу – це переважно вільнорадикальна патологія. Перекисне окиснення ліпідів і оксидативний стрес поряд із гіперглікемією формують основу патогенезу цього захворювання [40, 99, 101]. Це обумовлює необхідність подальшого дослідження механізмів активності перекисного окиснення ліпідів при ЦД 2 типу, що надасть можливість профілактики розвитку метаболічних порушень [24, 66, 92].

Актуальність та необхідність прогнозування порушень у системі антиоксидантного захисту обумовлена тим, що каскад вільнорадикальних реакцій запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2 типу, в перші роки захворювання. Навіть у пацієнтів з уперше діагностованим ЦД 2 типу вже присутня активація оксидативного стресу, яка проявляється підвищенням окисної модифікації біологічних молекул та інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів [6, 24]. Ступінь вираженості оксидативного стресу тісно пов'язаний з послабленням ферментативної антиоксидантної системи, тривалістю захворювання та ступенем декомпенсації вуглеводного обміну. Надмірна кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів зумовлює цитотоксичну дію, яка причиняє пошкодження мембран еритроцитів і лізосом. При цьому змінюється структура мембран клітин аж до їх розриву, інгібується активність цитохром оксидази [66]. Суттєвий вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу має дисфункція ендотелію, яка більш виражена при супутньому ЦД 2 типу [7, 17, 101]. Були отримані дані про більш виражене підвищення рівня одного з маркерів ендотеліальної дисфункції – фракталіну – представника сімейства хемокінів у хворих із ІХС та ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами із ІХС без супутнього діабету [10, 86]. Хемокіни відіграють важливу роль у активації лейкоцитів, їхньої адгезії до судинної стінки та посиленні запалення в ендотелії [80].

Результати багатьох досліджень свідчать про найважливішу роль порушень ліпідного обміну у формуванні кардіальної патології як в загальній популяції, так і у хворих на ЦД 2 типу. Найбільш характерними особливостями дисліпідемії при діабеті являються підвищення рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності, зниження концентрації антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності в плазмі крові. Навіть незалежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну прослідковується чіткий зв'язок між інтенсивністю вільнорадикального окиснення, дисліпідемією та тригліцеридемією, які, у свою чергу, глибоко впливають на функціональну активність β-клітин [24, 40, 92].

Гемостатичні порушення, які включають підвищений рівень фібриногену в плазмі крові і низьку фібринолітичну активність, зростання вмісту факторів VII і Вілібранда, асоціюються з частим розвитком гострих серцево-судинних синдромів [65, 72]. При цьому високий рівень фібриногену і порушення в системі фібринолізу виявляють значно частіше саме у пацієнтів із ЦД 2 типу. Разом із тим, багато чинників, таких як куріння, маса тіла, стать, порушення ліпідного обміну і мікроальбумінурія можуть впливати на параметри гемостазу та висту-

пати як ко-чинники у розвитку кардіоваскулярної патології [98].

У ряді досліджень була доведена користь антитромботичної терапії, зокрема, аспірину, у пацієнтів із ЦД 2 типу та ІХС, цереброваскулярною патологією та іншими формами атеротромбозу, яка забезпечувала зниження ризику смерті на 25 % [19, 45, 59]. Тому ацетилсаліцилова кислота залишається наріжним каменем фармакологічної профілактики артеріальних тромбозів. Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association) у стандартах 2017 р. рекомендує розглядати аспірин у дозі 75-162 мг на добу в якості засобу первинної профілактики у пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу та підвищеним серцево-судинним ризиком (10-річний ризик більше 10 %). Таке призначення аспірину рекомендується більшості чоловіків та жінок у віці старше 50 років, які мають хоча б один додатковий чинник ризику: родинний анамнез серцево-судинних захворювань, АГ, куріння, дисліпідемію, альбумінурію та які не мають підвищеного ризику кровотеч [38, 41, 73].

Розлади мікроциркуляції при ЦД 2 типу викликають ішемію та гіперперфузію кардіоміоцитів, що зумовлює їх гібернацію та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка. Приєднання ІХС та АГ сприяє апоптозу і некрозу гібернованих кардіоміоцитів та переходу діастолічної дисфункції лівого шлуночка, характерної для ЦД 2 типу, у систолічну дисфункцію [3,85]. Виникнення гострого інфаркту міокарда у хворих із ЦД 2 типу супроводжується прогресуючим апоптозом і вторинним некрозом гібернованих кардіоміоцитів поза зоною інфаркту, що сприяє розвитку гострої серцевої недостатності (набряк легень, кардіогенний шок), а також підвищеній схильності до розриву міокарда, аритмій та фібриляції шлуночків [13, 84]. Надмірна інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів при гострому інфаркті міокарда стає одним з провідних патогенетичних механізмів розширення зони некрозу та розвитку ускладнень, які визначають результат захворювання [36, 92]. Післяінфарктне ремоделювання лівого шлуночка визначає ступінь тяжкості серцевої недостатності і тактику лікування пацієнтів із інфарктом міокарда.

ЦД 2 типу та ХСН

ЦД 2 типу і ХСН співіснують дуже часто, оскільки діабет та інсулінорезистентність привертають до розвитку серцевої недостатності, причому максимальний ступінь підвищення її ризику відзначається у жінок [47, 69]. ЦД 2 типу є значущим незалежним чинником ризику розвитку ХСН. З іншого боку, серед пацієнтів із ХСН поширеність цукрового діабету є значно вищою, ніж в загальній популяції: згідно з даними багатоцентрових досліджень –

від 20 до 35% [51, 62]. Поєднання ХСН із ЦД 2 типу характеризується більш тяжким її перебігом та гіршим прогнозом, тому успішне їх лікування із нормалізацією рівня глікемії дозволяє суттєво знизити ризик розвитку ХСН [29, 52, 96].

На розвиток кардіальної патології в пацієнтів із ЦД 2 типу впливає декілька чинників. При ЦД 2 типу погіршується як функціональний стан міокарда, так і стан коронарних артерій внаслідок розвитку специфічних для діабету мікро- і макроангіопатії, метаболічних порушень та діабетичної автономної нейропатії. Ці причини обумовлюють розвиток систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, що, у свою чергу, призводить до клінічно вираженої діабетичної кардіоміопатії, серцевої недостатності та загрожуючих життю видів аритмій. З патофізіологічної точки зору діабетична кардіоміопатія являє собою зміни судин серця у вигляді мікроангіопатії. При цьому порушується мікроциркуляція з морфологічними та функціональними змінами міокарда. Особливе значення надається порушенням біоелектричної активності міокарда, зниженню його скорочувальної функції і розвитку серцевої недостатності. Отже, у хворих із діабетичною кардіоміопатією створюються усі умови для виникнення порушень ритму серця та провідності [49, 55, 79]. Число і тяжкість аритмій залежать від ступеня тяжкості ЦД 2 типу. Також існує пряма залежність між вираженістю патологічних змін в міокарді та зниженням варіабельності серцевого ритму, що є неблагоприємним чинником виникнення аритмій, у тому числі загрожуючих життю.

Розглядаючи патофізіологію цих коморбідних станів, слід зазначити, що між ними є багато спільного. Інсулінорезистентність, системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, активація ренін-ангіотензинової та симпатoadреналової систем, дисфункція мітохондрій, фіброзоутворення в міокарді, апоптоз кардіоміоцитів, периферійна міопатія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка притаманні певною мірою як ХСН, так і ЦД 2 типу [8, 24, 58]. У разі поєднаної патології зазначені порушення поглиблюються, погіршуючи загальний прогноз. При комбінації ІХС та ЦД 2 типу спостерігаються більш виражені ознаки ремоделювання лівого шлуночка, зниження його повздовжньої скоротливості при незмінній глобальній скоротливості та гірші показники діастолічної функції та перенавантаження лівого шлуночка, що свідчить про більш глибоке загальне порушення міокардіальної функції [18, 79].

В умовах компенсаторної гіперфункції і гіпертрофії міокарда відбувається послідовна мобілізація енергетичних та структурних резервів міокардіальних клітин з наступним зношуванням міокарда і

порушенням його функцій. Незважаючи на відсутність дилатації лівого шлуночка і наявність нормальної фракції викиду, у пацієнтів із діабетичною кардіоміопатією суттєво знижується толерантність до фізичного навантаження, виникають застійні явища в легенях, підвищується вірогідність розвитку серцевої недостатності [55, 62].

Найбільш ранньою ознакою ураження міокарда при ЦД 2 типу є поява діастолічної дисфункції лівого шлуночка з подальшою дилатацією його порожнини і розвитком прогресуючої серцевої недостатності та порушень ритму серця [13, 28]. Патогенез збільшення жорсткості міокарда пов'язаний, вірогідно, з порушенням транспорту кальцію, електро-механічним дисбалансом, що супроводжується асинхронністю розслаблення і механічними чинниками. Важливе значення також надається внутрішньоклітинному чиннику – дезорганізації м'язових волокон гіпертрофованого міокарда [3,49].

Для діабетичного серця є характерним фіброз міокарда, який може бути пов'язаний з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму NO і кальцію, а також з проліферативними процесами, обумовленими дією інсуліну та інсуліноподібного чинника росту [49, 55]. Пригнічення кальцієвого насоса саркоплазматичного ретикулулу сприяє перевантаженню кардіоміоцитів Ca^{2+} , а надмірне накопичення його в міоплазмі призводить до безповоротного руйнування клітинних мембран. Як наслідок, відбувається зниження скорочувальної функції міокарда, з'являється ризик розвитку аритмій. Специфічним проявом діабетичної кардіоміопатії є гібернація кардіоміоцитів, яка виникає вже на ранніх стадіях захворювання і за відсутності ультраструктурних змін, характерних для ІХС та АГ [13]. Гіберновані кардіоміоцити гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу. За цих умов діастолічний тип серцевої недостатності трансформується в систолічну дисфункцію лівого шлуночка. Такі чинники ризику, як АГ і дисліпідемія прискорюють розвиток та сприяють прогресуванню діабетичної кардіоміопатії, приєднання ІХС також ускладнює її перебіг [58, 65, 83]. Декомпенсація ЦД 2 типу, наявність коморбідних ІХС та АГ являються найчастішими тригерами розвитку діабетичної кардіоміопатії [13, 52].

Таким чином, діабетичну кардіоміопатію слід розглядати у якості специфічного ускладнення, що розвивається на тлі тривалого перебігу ЦД 2 типу, в основі якого полягають метаболічні чинники, порушення нервової регуляції (вегетативна нейропатія) та мікроангіопатія.

ЦД 2 типу та АГ

Класичним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань при ЦД 2 типу є артеріальна гіпертензія, частота виявлення якої є значно

вищою, ніж в загальній популяції. Від 35 до 75% усіх ускладнень з боку серцево-судинної системи та нирок при ЦД 2 типу обумовлені наявністю АГ [53, 64, 93]. Поєднання АГ і ЦД 2 типу підвищує ризик не тільки макросудинних (ІХС, ХСН, інсульт), але й мікросудинних (діабетична нефропатія, ретинопатія) ускладнень. Ураження коронарних, церебральних і периферійних судин являє собою основу макросудинних ускладнень при ЦД 2 типу та в значній мірі визначає прогноз захворювання. Висока частота розвитку неблагоприємних серцево-судинних подій у пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу пов'язана із пошкодженням ендотелію судин, інсулінорезистентністю, атеросклерозом, гіпертрофією лівого шлуночка та шлуночковими аритміями [7, 68]. Метаболічний синдром був діагностований у 44, 68% хворих на АГ, серед них – у 53,85% чоловіків та 41,18% жінок, що свідчило про значну його поширеність. У 65,96% хворих на АГ з метаболічним синдромом встановлено високий і дуже високий серцево-судинний ризик [23, 68]. Розповсюдженість метаболічного синдрому в осіб із ЦД 2 типу та АГ за даними різних авторів варіює від 50 до 80% в залежності від етнічних особливостей [91].

Значення підвищеного артеріального тиску як важливого чинника виникнення кардіальної патології було переконливо доведено в багатьох великих проспективних дослідженнях. Смертність внаслідок кардіальної патології у хворих із АГ та ЦД 2 типу є два рази вищою порівняно з такою в осіб із нормальним артеріальним тиском [65, 81]. Тому важливими є дані про зниження ризику розвитку діабетичної мікроангіопатії під впливом адекватної антигіпертензивної терапії. Позитивний ефект гіпотензивних препаратів, насамперед, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, підтверджує існуючу точку зору про те, що в патогенезі судинних ускладнень ЦД 2 типу важливу роль відіграє не тільки хронічна гіперглікемія, але й артеріальна гіпертензія [54, 56, 60].

Додатковим чинником, який значно підвищує ризик розвитку серцево-судинної патології, є поєднання у пацієнтів на ЦД 2 типу АГ та протеїнурії. Згідно із даними ряду досліджень, у пацієнтів з протеїнурією ризик розвитку ІХС в 15 разів є вищим, ніж у пацієнтів на ЦД 2 типу без діабетичної нефропатії. Серед пацієнтів з високим артеріальним тиском і протеїнурією смертність внаслідок кардіоваскулярної патології була у 5 разів вищою у чоловіків та у 8 разів вищою у жінок порівняно із хворими на ЦД 2 типу із нормальним артеріальним тиском та без протеїнурії [51, 65, 76].

Мікроальбумінурія також тісно пов'язана із ризиком розвитку атеросклерозу, оскільки вона відображає генералізоване ураження ендотелію судин,

в тому числі коронарних, а порушення функціональних властивостей ендотеліальних клітин відіграє важливу роль в патогенезі атеросклеротичного процесу [40, 44]. Мікроальбумінурія також пов'язана з інсулінорезистентністю як у пацієнтів з ЦД 2 типу, так і без нього. У ряді робіт було показано значне зростання захворюваності та смертності від серцево-судинних причин в пацієнтів із ЦД 2 типу та мікроальбумінурією [58, 70]. Таким чином, мікроальбумінурія є не тільки початковим проявом діабетичної нефропатії, а й маркером розвитку макронагіопатії [2, 94]. Основними маркерами наявності діабетичної нефропатії являються АГ, альбумінурія, анемія, гіперазотемія, гіперурікемія [15, 75]. Проліферативна діабетична ретинопатія також є фактором ризику серцево-судинних ускладнень ЦД 2 типу, що може вказувати на певну спільність патогенезу ураження дрібних та більш великих судин у пацієнтів із ЦД 2 типу. Діабетичну ретинопатію у поєднанні із мікроальбумінурією вважають чинником, який підтверджує наявність ІХС у пацієнтів на ЦД 2 типу, навіть при її безсимптомному перебігу [20, 82, 83].

Діабетична автономна нейропатія

Однією з причин більш тяжкого перебігу та неблагоприємного прогнозу кардіальних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу є наявність вегетативної нейропатії. Поряд з іншими пізніми ускладненнями ЦД 2 типу серцево-судинну форму діабетичної автономної нейропатії відносять до основних причин інвалідизації та смертності цієї категорії пацієнтів. Частота її розвитку у хворих із ЦД 2 типу складає до 40%, а при тривалості захворювання більше 10 років перевищує 65% [15, 37, 46]. Її розвиток пов'язаний з ураженням нервової системи під впливом хронічної гіперглікемії. Встановлено, що парасимпатична нервова система залучається в патологічний процес раніше, ніж симпатична, що, можливо, обумовлює превалювання симпатичного вазомоторного тонуусу і реалізується у патологічній вазоконстрикції, характерній для хворих із ЦД 2 типу [58, 83].

Вегетативна нейропатія в значній мірі сприяє зменшенню коронарного вазодилататорного резерву та підвищенню ризику розвитку загрожуючих життя аритмій і раптової коронарної смерті. Результати дослідження TOPCAT, яке включало 1767 пацієнтів із ХСН зі збереженою фракцією викиду ($\geq 45\%$), показали, що на раптову смерть припадає близько 20% у структурі смертності пацієнтів із ХСН та збереженою фракцією викиду, а пацієнти чоловічої статі та із ЦД 2 типу, який лікують інсуліном, мають підвищений ризик раптової смерті або зупинки серця [95]. На сьогоднішній день основним патогенетично виправданим і клінічно підтвердженим методом лікування діабетичної полінейропатії

є досягнення та підтримування оптимального глікемічного контролю (рівень глікозильованого гемоглобіну – HbA1c < 6,5%), а також проведення комплексної метаболічної терапії [15, 37, 43].

Основні підходи щодо профілактики серцево-судинних ускладнень ЦД 2 типу

У багатьох дослідженнях аналізувався вплив компенсації ЦД 2 типу та тривалого підтримування нормоглікемії на розвиток та перебіг кардіальної патології. Відповідь на це питання дозволить, у свою чергу, з'ясувати, чи можливо знизити ризик кардіоваскулярних ускладнень за рахунок підтримки нормоглікемії у хворих на ЦД 2 типу [61, 102]. В результаті дослідження DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), яке було проведене у США, була чітко встановлена взаємозалежність між рівнем гіперглікемії і розвитком специфічних діабетичних мікроангіопатій – ретинопатії, нефропатії та нейропатії. Дані цього ж дослідження свідчили про зниження частоти розвитку серйозних кардіоваскулярних подій на 41% в групі осіб, які підтримували задовільний рівень метаболічного контролю захворювання у порівнянні з аналогічною в осіб у стані тривалої декомпенсації діабету (The DCCT-Research Group, 1995). Гіперглікемія розглядається не лише як невід'ємна метаболічна ознака ЦД 2 типу, але і як основне порушення, на усунення якого слід спрямувати лікування захворювання [51, 67].

Разом з тим, в наступні роки в результаті кількох великих епідеміологічних досліджень були отримані досить переконливі дані, які свідчили про тісний причинно-наслідковий зв'язок між тривалою декомпенсацією ЦД 2 типу, хронічною гіперглікемією та розвитком серцево-судинних захворювань. Доведено, що підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну на 1% призводить до зростання захворюваності на клінічно виражену ІХС на 11% [74, 82]. Для запобігання пізнім судинним ускладненням та їх відстрочення потрібне досягнення стабільної, задовільної компенсації вуглеводного обміну, що можливо завдяки поєднаному призначенню препаратів, які діють на різні ланки патогенезу ЦД 2 типу та дозволяють забезпечити кращий глікемічний контроль [48, 77, 96]. Отже, адекватна та своєчасна терапія, яка направлена на підтримання стійкої нормоглікемії, сприятиме суттєвому поліпшенню перебігу ЦД 2 типу та запобігання його серцево-судинних ускладнень.

Вибір терапії ЦД 2 типу повинен базуватись не тільки на корекції рівня глікемії, але й враховувати ризик кардіоваскулярних ускладнень. На сьогоднішній день змінюється підхід щодо ведення пацієнтів із ЦД 2 типу – кардіоваскулярна безпека стає пріоритетом як з боку ендокринологів, так і з боку кардіологів. При виборі антигіперглікемічного пре-

парату треба враховувати поточний рівень HbA1c, тривалість ЦД 2 типу, рівень С-пептиду у крові, інсулінорезистентність, масу тіла, очікувану ефективність, коморбідну патологію, серцево-судинний ризик, коштовність лікування, комплаєнс [16, 22, 97].

Згідно із сучасними рекомендаціями, лікування ЦД 2 типу починають з модифікації способу життя пацієнта водночас із застосуванням метформіну [71]. Першим етапом профілактики і лікування ЦД 2 типу є такі заходи: ведення здорового способу життя, збалансоване харчування, достатня фізична активність, підтримання або зниження маси тіла, відмова від тютюнопаління [25]. Психологічна підтримка з боку родини і фахівців охорони здоров'я може прищепити позитивне сприйняття, почуття стійкості та впевненості у пацієнтів із ЦД 2 типу [5].

До важливої складової успішного менеджменту ЦД 2 типу належить раціональність комбінацій лікарських засобів. У даному контексті, враховуючи складний багатофакторний патогенез ЦД 2 типу, оптимальним залишається вплив на різні механізми виникнення гіперглікемії [47, 77]. У клінічній практиці найчастіше застосовується комбінація метформіну та похідних сульфонілсечовини, що дає можливість успішно контролювати глікемію [30, 67, 78]. Підвищення прихильності пацієнта до лікування – одна з невід'ємних складових успішного лікування, саме тому важливим етапом на шляху вдосконалення стратегії фармакотерапії ЦД 2 типу стало створення фіксованих комбінацій препаратів, які значно покращують прихильність пацієнтів до терапії, що зрештою призводить до ще більшої ефективності лікування захворювання [30]. Комбінована терапія глімепіридом в поєднанні з метформіном забезпечує комплексну дію на чинники ризику серцево-судинних захворювань у вигляді позитивного впливу на рівень артеріального тиску, запобігання розвитку гіперінсулінемії, зниження інсулінорезистентності [97]. Отже, оптимальна комбінація антигіперглікемічних препаратів повинна покращувати прихильність пацієнтів до терапії, сприяти зменшенню маси тіла, ризику гіпоглікемії, зниженню артеріального тиску, уповільнювати прогресування захворювання, мати низький рівень побічних ефектів при тривалому застосуванні.

Підбір препаратів і доз інсуліну необхідно здійснювати індивідуалізовано, з врахуванням тривалості їхньої дії, ризику побічних ефектів, зручності застосування. Корекція та оптимізація інсулінотерапії з метою забезпечення цільових показників глікемічного контролю, мінімізації ризику ускладнень, а отже, підвищення комплаєнсу, дозволяють в кінцевому підсумку досягти кращих терапевтичних результатів [39, 100]. Адекватний глікемічний контроль сприяє зниженню негативного впливу

серцево-судинних чинників ризику, досягненню цільового рівня НвА1с, контролю маси тіла і, як наслідок зменшенню частоти ускладнень та збільшенню тривалості життя [15, 63, 77].

Проблема діагностики та ефективного лікування серцево-судинних захворювань, асоційованих із ЦД 2 типу, нерозривно пов'язана із необхідністю урахування патогенетичних механізмів розвитку недуги у цієї категорії пацієнтів, взаємозалежності порушень вуглеводного і ліпідного обміну, імунологічних зрушень. З метою запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД 2 типу необхідно проводити активне лікування АГ, підтримувати цільові значення артеріального тиску, ліпідів крові, глікемії та глікозильованого гемоглобіну. Своєчасна діагностика предіабету дозволяє за рахунок застосування ефективної програми профілактики (дієтотерапія, фізичні вправи, зниження маси тіла, відмова від куріння тютюну) запобігти або відстрочити розвиток ЦД 2 типу у 85% випадків, знизити ризику для здоров'я, особливо серцево-судинні [12, 50, 60, 75].

У пацієнтів із АГ та високим ризиком виникнення ЦД 2 типу слід по можливості уникати прийому тіазидних діуретиків, особливо у комбінації з бета-блокаторами, оскільки тіазиди можуть сприяти підвищенню рівня глюкози внаслідок розвитку гіпокаліємії, яка, у свою чергу, тягне за собою порушення чутливості периферійних м'язів до інсуліну і розвиток інсулінорезистентності. Зниження рівня калію на 0,5mEq/L через 1 рік лікування тіазидним діуретиком асоціювалося із 45% зростанням ризику виникнення ЦД 2 типу (дослідження SHEP). У такій ситуації підвищення рівня глюкози можливо розглядати не як істинний цукровий діабет, а як побічну дію цього препарату. Поєднане використання тіазидних та калійзберігаючих діуретиків або блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зменшує вірогідність розвитку гіпокаліємії та підви-

щення рівня глюкози [34]. Результати кількох багаточисельних рандомізованих досліджень показали, що олімесартан має більш виражені ангіо- та кардіопротекторні властивості у хворих із АГ та ЦД 2 типу порівняно з іншими блокаторами рецепторів до ангіотензину II, а також зменшує альбумінурію і протеїнурію у пацієнтів із діабетичною нефропатією [26].

Згідно з результатами дослідження NAVIGATOR [88], у пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози та іншими серцево-судинними чинниками ризику, яким була проведена серія глікемічних тестів, прийом діуретиків і статинів був пов'язаний із підвищенням ризиком розвитку уперше виявленого ЦД 2 типу, у той час як вплив бета-блокаторів був незначний. Застосування фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та блокаторів кальцієвих каналів у пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу (дослідження ADVANCE) сприяло зниженню відносного ризику неблагочинних серцево-судинних подій, а також забезпечувало додаткове зниження смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу [57].

Як правило, пацієнт із ЦД 2 типу має кілька серцево-судинних чинників ризику, тому кожний з них повинен корегуватись згідно із існуючими рекомендаціями. Пацієнти із ЦД 2 типу потребують особливого спостереження кардіологів та ендокринологів, більш ретельного підходу до вибору терапії та профілактики серцево-судинних ускладнень. Відповідно, лікування хворих цієї категорії повинне передбачати як корекцію метаболічних порушень, так і вплив на чинники ризику розвитку серцево-судинної патології [14, 42].

Заключення. Таким чином, корекція вищевказаних чинників ризику, а також модифікація способу життя, сприятимуть запобігання виникнення або уповільненню прогресування ускладнень ЦД 2 типу з боку серцево-судинної системи, що, у свою чергу, покращить якість життя і прогноз у цих пацієнтів.

References

1. Ametov AS. Vklad sovremennykh yssledovany v ponymanye pryrody sakharnogo dyabeta 2-go typu y perspektyvy lechenyya. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 1: 4-9. [Russian]
2. Akhmedova ShU, Kadyrova ZS. Osobennosti porazhenyya pochek u bolnykh sakharnym dyabetom 2-go typu s ozhyrenyem. *Mezhdunarodnyy endokrynologicheskiy zhurnal*. 2017; 17(2): 177-80. [Russian]
3. Babyy LN, Stroganova NP, Khomenko YuO. Dyastolycheskaya dysfunktsyya levogo zheludochka serdtsa y eyo rol v razvytyy serdechnoy nedostatochnosty u bolnykh yshemycheskoy boleznyu serdtsa. *Ukr kardiol zhurn*. 2017; 3: 20-6. [Russian]
4. Voronkov LG. Myldronat: mekhanizmy deystviya y oblasti prymenenyya. *Zdorov'ya Ukrayiny*. 2017; 15-16: 1-3. [Russian]
5. Goldobin PO. Psykholoichnyy ta nutrytsiologichnyy pidkhody do modyfikatsiyi stylyu zhyttya pry tsukrovomu diabety. *Ukr med chasopys*. 2017; 5(121): 1-3. [Ukrainian]
6. Goryushkyna OA, Vasyleva EM. Antyoksydantnaya terapiya v korrektsyy oksydatyvnoho stressa u bolnykh yshemycheskoy boleznyu serdtsa s sakharnym dyabetom 2-go typu. *Vestnyk novykh medytsynskyykh tekhnologiy*. 2013; XX(2): 156. [Russian]

7. Degtyar NY, Gerasymenko ND, Rasin MS. Endotelnyy y systemnoe vospaleniye: rol yadernykh transkriptsyonnykh faktorov y terapevtycheskiye vozmozhnosti (obzor lyteratury). *Arteriyalnaya gypertenzyya*. 2016; 4(48): 21-5. [Russian]
8. Yena LM, Yarosh VO, Artemenko VO, Khrystoforova GM. Gormonalnyy gomeostaz ta yogo vzayemozv'yazok iz morfofunktsionalnym stanom sertsevo-sudynnoyi systemy u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist zi zberezhenoyu fraktsiyeyu vykydu. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*. 2017; 3: 42-6. [Ukrainian]
9. Zharynova VYu, Ygrunova KN, Bodretskaya LA, y dr. Prymeneniye orygnalnogoL-omytyna-L-aspartata u bolnykh s kompleksnoy kardyovaskulyarnoy patologiyey y sakharnym dyabetom 2-go typu. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2015; 8(72): 33-41. [Russian]
10. Zhuravleva LV, Lopyna NA. Vlyyanye kombynyrovannoy terapyi s prymeneniyem alfa-lypoevoy kysloty na uroven fraktalkyna u bolnykh yshemycheskoy boleznuy serdtsa y sakharnym dyabetom 2-go typu. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2016; 7(79): 75-81. [Russian]
11. Zanozyna OV, Sorokyna YuA, Borovkov NN, Shcherbatyuk TG. «Porochnyy krug» vzaymosvyazy perekysnogo okysnennyya lypydov y oksylytelnoy modyfykatsyy belkov u bolnykh sakharnym dyabetom 2 typu. *Medytsynskyy almanakh*. 2013; 6: 167-70. [Russian]
12. Kaminskyi OV. Ofitsiyni kryteriyi diagnostyky tsukrovogo diabetu, normoglikeyi i samokontrol glykemi. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2017; 13(3): 184-90. [Ukrainian]
13. Kyiak YuG, Kyiak GYu, Barnett OYu. Spetsyfnist diabetychnoy kardiomiopatii za nayavnosti komorbidnykh sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan: kliniko-ultrastrukturni doslidzhennya. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2016; 5(77): 33-8. [Ukrainian]
14. Kovalenko VN, Dolzhenko MN, Nesukay EG, Dyachenko YaS. Sravnytelnaya kharakterystyka profylaktyky serdechno-sosudystykh zabolevaniy v Ukrayne y Evrope po dannym EUROASPIREIV: gospyalnaya lynyia. *Arteriyalnaya gypertenzyya*. 2015; 5(43): 57-61. [Russian]
15. Kolesnyk M. Sakharnyy dyabet y drugaya endokrynnaya patologyya v vozrastnom aspekte: metody lechenyya. *Ukr med chasopys*. 2017 (XII/XIII); 6(122): 1-4. [Russian]
16. Kolesnyk M. Sakharnyy dyabet y drugye endokrynnye zabolevaniya: sovremennyye vozmozhnosti lechenyya. *Ukr med chasopys*. 2018 (VI/VII); 1(124): 1-4. [Russian]
17. Konopleva LF. Endotelialnaya dysfunktsyya v patogeneze serdechno-sosudystykh zabolevaniy y metody ee korektsyy. *Ukr med visnyk*. 2011; 3(56): 26-30. [Russian]
18. Kravchun NO, Chernyayeva AO. Remodelyuvannya miokarda v patsiyentiv iz tsukrovym dyabetom 2-go typu v poyednanni z nealkogolnoyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2015; 8(72): 88-94. [Russian]
19. Levykh AE, Mamchur VY. Atsetylsalytylovaya kyslota kak efektyvnaya y bezopasnaya osnova antyagregantnoy terapyi. *Arteriyalnaya gypertenzyya*. 2015; 6(44): 57-63. [Russian]
20. Malachkova NV, Komarovskaya YV, Kyrylyuk ML. Uroven glykemyy y ynsulynorezystentnosti u bolnykh s sakharnym dyabetom 2-go typu, dyabetycheskoy retynopatyey y ozhyreniyem. *Mezhdunarodn endokryn zhurn*. 2017; 13(3): 129-34. [Russian]
21. Malyar KYu, Anisimova OS, Drishlyuk OI, ta in. Efektyvnist preparatu Vazonat u skladi kompleksnoyi terapii patsiyentiv iz tsukrovym dyabetom 2-go typu na tli sertsevo-sudynnoyi patologiyi. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018; 14(1): 86-92. [Ukrainian]
22. Martyshyn OO. Metabolichni, endokrynni ta sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya: mizhdystsyplinarnyy pidkhid do diagnostyky ta likuvannya. *Ukr med chasopys*. 2017 (XI/XII); 6(122): 1-4. [Ukrainian]
23. Masik NP, Kalandey KYa. Poshyrenist metabolichnogo syndromu u khvorykh terapevtychnogo statsionaru z gipertonichnoyu khvoroboyu. *Ukr terapevt zhurn*. 2017; 4: 40-5. [Ukrainian]
24. Mokryy VYa, Zyablitsv SV, Borys RM. Porushennya systemy perekysnogo okysnennyya lipidiv pry tsukrovomu diabete 2-go typu (oglyad literatury). *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2015; 7(71): 41-4. [Ukrainian]
25. Muravlova OV. Tsukrovyy dyabet 2-go typu v praktytsi likarya simeynoyi medytsyny. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2015; 3(67): 122-4. [Ukrainian]
26. Nesukay EG. Vozmozhnosti sartanov v lecheny arteryalnoy gypertenzyi y komorbidnykh sostoyany: vybor olmesartana. *Arteriyalnaya gypertenzyya*. 2016; 2(46): 11-20. [Russian]
27. Nikolayenko VB. Sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya: suchasni pidkhody do likuvannya. *Ukr med chasopys*. 2018 (III/IV); 123: 16-21. [Ukrainian]
28. Obrezan AG, Bytsadze RM. Struktura serdechno-sosudystykh zabolevaniy u bolnykh sakharnym dyabetom 2-go typu, dyabetycheskaya kardyomyopatyia kak osoboe sostoyanye myokarda. *Mezhdunarodn endokryn zhurn*. 2010; 4: 18-22. [Russian]
29. Osadchyy OI. Sertseva nedostatnist i komorbidnist. Suchasnyy stan ta perspektyvy likuvannya. *Ukr med chasopys*. 2018 (VII/VIII); 2(124): 1-3. [Ukrainian]
30. Pankiv VI. Farmakoterapevtychna efektyvnist i perevagy kombinovanogo likuvannya khvorykh na tsukrovyy dyabet 2-go typu. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2017; 13(6): 435-9. [Ukrainian]
31. Pankiv VI. Novi rekomendatsiyi Amerykanskoj diabetychnoyi asotsiatsiyi 2018 roku z diagnostyky ta likuvannya tsukrovogo diabetu. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018; 14(1): 93-8. [Ukrainian]

32. Prybyla OV, Zynych OV, Melua GA. Oblyteryuyushchyy ateroskleroz artery nyzhnykh konechnostey – neotsenennaya opasnost pry sakharnom dyabete. *Ukr med chasopys*. 2018 (III/IV); 2(124): 1-4. [Russian]
33. Radchenko AD. Chto takoe ratsyonalnaya kombynyrovannaya antygyipertenzivnaya terapiya y ostaetsya ly takovoy kombynatsyya yngybytora APF y dyuretyka? *Arteryalnaya gypertenziya*. 2014; 1(33): 71-85. [Russian]
34. Radchenko AD. Dyuretyky v lechenyy arterialnoy gypertenzyy: tak ly ony ploky y vse ly odynakovy? *Arteryalnaya gypertenziya*. 2016; 2(46): 26-34. [Russian]
35. Radchenko OM, Korolyuk OYa. Osoblyvosti perebigu ta likuvannya ishemichnoyi khvoroby sertsya u khvorykh z porushennyamy metabolizmu glyukozy ta tsukrovym diabetom. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2015; 6(70): 11-6. [Ukrainian]
36. Savchenko IP. Optymizatsiya diagnostyky i likuvannya khvorykh na uskladnenyy infarkt miokarda iz tsukrovym diabetom 2-go typu. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2015; 3(67): 161-5. [Ukrainian]
37. Sergyenko VA, Sergyenko AA. Dyabetycheskaya kardyalnaya avtonomnaya neyropatyya: kakovy perspektyvy v lechenyy? *Arteryalnaya gypertenziya*. 2016; 1(45): 13-28. [Russian]
38. Seryk SA. Aspyryn v pervychnoy y vtorychnoy profylaktyke serdechno-sosudystykh zabolevanyy: efektyvnost y bezopasnost. *Ratsionalna Farmakoterapiya*. 2017; 3(44): 1-4. [Russian]
39. Skorykova SL. Vozmozhnosti sovremennoy ynsulynoterapiy v dostyzhenny nayluchshykh terapevtycheskykh rezultatsov u bolnykh sakharnym dyabetom. *Ukr med chasopys*. 2018 (V/VI); 2(124): 97-101. [Russian]
40. Sokolova LK, Pushkaryov VM, Kovzun EY, Pushkaryov VV, Tronko ND. Sakharnyy dyabet y ateroskleroz: epygenetycheskiye mekhanyzmy patogenezu. Obzor lyteratury. *Ukr kardiol zhurn*. 2017; 6: 104-17. [Russian]
41. Stabilna ishemichna khvoroba sertsya (adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh, 2016). *Arterialna gipertenziya*. 2016; 2(46): 113-26. [Ukrainian]
42. Fadyeyenko GD, Nesen AO, Babenko OV. Mozhlyvosti prognozuvannya i profylaktyky rozvytku komorbidnosti sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan y tsukrovogo diabetu 2 typu v populyatsiyi osib pidvyshchenogo kardiovaskulyarnogo ryzyku. *Ukr terapevt zhurn*. 2016; 2: 14-21. [Ukrainian]
43. Khyzhnyak OO, Mykytyuk MR, Karachentsev Yul. Likuvannya diabetychnoy polineypatyyi. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2017; 13(1): 65-9. [Ukrainian]
44. Chernyavska IV. Profil chynnykiv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan pry ishemichnyy khvorobi sertsya v osib iz normalnym i porushenym vuglevodnym obminom. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2015; 8(72): 83-7. [Ukrainian]
45. Chursyna TYa, Mykhalev KA. Atsetylsalytylovaya kyslota v pervychnoy profylaktyke serdechno-sosudystykh oslozhnenyy cherez pryzmu efektyvnosty y bezopasnosty. *Ukr med visnyk*. 2011; 3(56): 68-70. [Russian]
46. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): 135 p.
47. American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S1-S159. <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
48. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 1754-61. PMID: 26900641. PMCID: PMC4880159. DOI: 10.1210/jc.2015-3754
49. Arrar AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure : molecular mechanisms. *Heart Fail Clin*. 2012; 8(4): 3133-40. PMID: 22999243. PMCID: PMC3457065. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.06.005
50. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016; 352: i438. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i438>
51. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380: 37-43. PMID: 22579043. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
52. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 699-703. PMID: 14988288. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>
53. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1273-84. PMID: 28830958. DOI: 10.2337/dci17-0026
54. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352: 717. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i717>
55. Bugger H, Abel DE. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014; 57(4): 660-71. PMID: 24477973. PMCID: PMC3969857. DOI: 10.1007/s00125-014-3171-6
56. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Rosano GM, Davis BR, Ridao M, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analysis. *PLoS Med*. 2016; 13: e1001971. PMID: 26954482. PMCID: PMC4783064. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001971

57. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y, et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*. 2014; 63(2): 259-64. PMID: 24324048. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252
58. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 348: 952-7. PMID: 8596596. DOI: 10.1056/NEJM199604113341504
59. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJHA, van Rosendaal AR, van den Hoogen IJ, Kharagjitsingh AV, Wolterbeek R, et al. Value of coronary computed tomography angiography in tailoring aspirin therapy for primary prevention of atherosclerotic events in patients at high risk with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 887-93. PMID: 26803383. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.023
60. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313: 603-15. PMID: 25668264. DOI: 10.1001/jama.2014.18574
61. Goldfine AB, Phua EJ, Abrahamson MJ. Glycemic management in patients with coronary artery disease and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014; 129: 2567-73. PMID: 24934464. PMCID: PMC4401832. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006634
62. Guha A, Harmancey R, Taegtmeyer H. Nonischemic heart failure in diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23(3): 241-8. PMID: 18382213. PMCID: PMC3625426. DOI: 10.1097/HCO.0b013e3282fcc2fa
63. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1228-39. PMID: 28910237. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
64. Horr S, Nissen S. Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(3): 445-54. PMID: 27432077. DOI: 10.1016/j.beem.2016.06.001
65. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, Hu Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2014; 46: 684-92. PMID: 25230915. DOI: 10.3109/07853890.2014.955051
66. Ishonina OG, Mikashinovich ZI, Olempieva EV, Kovalenko TD. Comparative characteristics of antioxidant status in women with diabetes type 2 of different age groups. *Adv Gerontol*. 2011; 24(4): 645-9. PMID: 22550873
67. Kim H, Kim D, Cha B, Park TS, Kim KA, Kim DL, et al. Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea. *J Diabetes Investig*. 2014; 5(6): 701-8. PMID: 25422771. PMCID: PMC4234234. DOI: 10.1111/jdi.12201
68. Kim DI, Yang HI, Park JH, Lee MK, Kang DW, Chae JS, et al. The association between resting heart rate and type 2 diabetes and hypertension in Korean adults. *Heart*. 2016; 9: 10-5. PMID: 27312000. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309119
69. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015; 25(6): 850-67. PMID: 26131326. PMCID: PMC4478580. DOI: 10.4239/wjd.v6.i6.850
70. Luijckx H, Schermer T, Bor H, van Weel C, Lagro-Janssen T, Biermans M, de Grauw W. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study. *BMC Med*. 2012; 10: 128. PMID: 23106808. PMCID: PMC3523042. DOI: 10.1186/1741-7015-10-128
71. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 740-51. PMID: 27088241. DOI: 10.7326/M15-2650
72. Matsue Y, Yoshida K, Nagahori W, Ohno M, Suzuki M, Matsumura A, et al. Peripheral microvascular dysfunction predicts residual risk in coronary artery disease patients on statin therapy. *Atherosclerosis*. 2014; 232(1): 186-90. PMID: 24401235. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.038
73. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA*. 2016; 316: 709-710. PMID: 27323335. DOI: 10.1001/jama.2016.8362
74. Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. *World J Cardiol*. 2015; 7(3): 119-24. PMID: 25810811. PMCID: PMC4365308. DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.119
75. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 2263-74. PMID: 28465376. PMCID: PMC5533243. DOI: 10.1681/ASN.2016121372
76. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2013; 13: 192-207. <https://doi.org/10.1177/1474651413495703>
77. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 313-24. PMID: 27434443. DOI: 10.1001/jama.2016.9400

78. Pareek A, Chandurkar NB, Salkar HR, Borkar MS, Tiwari D. Evaluation of efficacy and tolerability of glimepiride and metformin combination: a multicentric study in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin. *Am J Ther.* 2013; 20(1): 41-7. PMID: 21326082. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181ff7c63
79. Pham I, Cosson E, Nguyen M, Valensi P. Evidence for a Specific Diabetic Cardiomyopathy: An Observational Retrospective Echocardiography Study in 656 Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients. *Internal Journal of Endocrinology.* 2015; 2015: 1-8. DOI: 10.1155/2015/743503
80. Poupel L, Boissonnas A, Hermand P, Dorgham K, Guyon E, Auvynet C, et al. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2013; 33: 2297-305. PMID: 23887641. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300930
81. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1407-18. PMID: 28402770. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664
82. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults. *Diabetes Care.* 2012; 35: 2503-9. PMID: 22875228. PMID: PMC3507605. DOI: 10.2337/dc11-1615
83. Rodriguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Saez M, Garrido-Martín JM, Millaruelo-Trillo JM, Barrot de-la-Puente J, et al. Comparison of different vascular risk engines in the identification of type 2 diabetes patients with high cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15(1): 121. PMID: 26464076. PMID: PMC4605091. DOI: 10.1186/s12872-015-0120-3
84. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34: 3035-87. PMID: 23996285. DOI: 10.1093/eurheartj/eh108
85. Schneider AL, Kalyani RR, Golden S, Stearns SC, Wruck L, Yeh HC, et al. Diabetes and Prediabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care.* 2016; 39(5): 772-9. PMID: 26953170. PMID: PMC4839170. DOI: 10.2337/dc15-1335
86. Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, Mehta NN, Li M, Qu L, et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2011; 60: 1512-8. PMID: 21525510. PMID: PMC3292325. DOI: 10.2337/db10-0956
87. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet.* 2015; 385 Suppl 1: S86. PMID: 26312908. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60401-9
88. Shen L, Shah BR, Reyes EM, Thomas L, Wojdyla D, Diem P, et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ.* 2013; 347: f6745. <https://doi.org/10.1136/bmj.f67>
89. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012; 380(9855): 1741-8. PMID: 23040422. PMID: PMC3607818. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61422-6
90. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016; 39(Suppl 1): 1-109.
91. Sung KC, Rhee EJ, Ryu S, Kim BJ, Kim BS, Lee WY, et al. Increased Cardiovascular Mortality in Subjects With Metabolic Syndrome Is Largely Attributable to Diabetes and Hypertension in 159 971 Korean Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(7): 2606–12. PMID: 25993638. DOI: 10.1210/jc.2014-4031
92. Tappia PS, Dent MR, Dhalla NS. Oxidative stress and redox regulation of phospholipase D in myocardial disease. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41: 349-61. PMID: 16843818. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.03.025
93. Teljeur C, Smith SM, Paul G, Kelly A, O'Dowd T. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes. *Eur J Gen Pract.* 2013; 19: 17-22. PMID: 23432037. DOI: 10.3109/13814788.2012.714768
94. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014; 37: 2864-83. PMID: 25249672. PMID: PMC4170131. DOI: 10.2337/dc14-1296
95. Vaduganathan M, Claggett BL, Chatterjee NA, et al. Raptova smert sered patsiyentiv iz SN zi zberezhenoyu FV: analiz doslidzhennya TORSAT. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany.* 2018; 1: 46. [Ukrainian]
96. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012; 35: 774-9. PMID: 22344609. PMID: PMC3308283. DOI: 10.2337/dc11-1679
97. Vorsanger MH, Subramanyam P, Weintraub HS, Lamm SH, Underberg JA, Gianos E, et al. Cardiovascular Effects of the New Weight Loss Agents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 849-59. PMID: 27539178. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.007

98. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 404-10. PMID: 21403036. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.2
99. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33: 716-26. PMID: 19506563. DOI: 10.1038/ijo.2009.97
100. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318: 45-56. PMID: 28672317. PMCID: PMC5817473. DOI: 10.1001/jama.2017.7117
101. Zhang Y, Janssen P, Wingler K, Schmidt HH, Moens AL. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301: H634-H646. PMID: 21622818. DOI: 10.1152/ajpheart.01315.2010
102. Zhu H, Zhu S, Zhang X, Guo Y, Shi Y, Chen Z, Leung SW. Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2013; 5: 70. PMID: 24228743. PMCID: PMC3834882. DOI: 10.1186/1758-5996-5-70

УДК 616.379-008.64-06:616.1-092-084

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Горб Ю. Г., Строна В. И., Комир И. Р.

Резюме. Рассмотрены основные патогенетические механизмы и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа, взаимосвязь и коморбидность его с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Отмечено большое значение гипергликемии, инсулинорезистентности, нарушений липидного обмена, гемостаза, протеинурии и альбуминурии как факторов, способствующих развитию осложнений сахарного диабета 2 типа, их клинической манифестации и существенно ухудшающих течение заболевания. Обобщены данные о роли метаболических нарушений, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции в формировании микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. Освещены основные профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию этих факторов с целью предотвращения развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, патогенез, прогноз, профилактика.

UDC 616.379-008.64-06:616.1-092-084

Pathogenetic Mechanisms and Ways of Preventing Cardiovascular Complications of Diabetes Mellitus Type 2

Gorb Yu. G., Strona V. I., Komir I. R.

Abstract. Type 2 Diabetes Mellitus (hereinafter – DM 2) is the most common endocrine disorder, and its prevalence in Europe, the USA and Canada is 8% of the total adult population. The incidence of DM 2 in the world is increasing every year, and real growth rates outperform all forecasts. In 2009 it was expected that by 2025 the number of patients with DM 2 in the world will reach 380 million. However, there are 380 million people with DM 2 now (2018) according to the International Diabetic Federation. Adjusted forecasts of specialists are even more debilitating as their prognosis is 550 million patients with DM 2 up to 2030.

The purpose of the study was to summarize data on the role of metabolic disturbances, oxidative stress and endothelial dysfunction in the formation of micro- and macrovascular complications of DM 2.

Results and discussion. We examined the main pathogenetic mechanisms and risk factors for the development of cardiovascular complications of DM 2, its relationships and comorbidity with ischaemic heart disease, arterial hypertension and chronic cardiac insufficiency. Significant importance of hyperglycaemia, insulin resistance, lipid metabolic disturbances, haemostasis, proteinuria and albuminuria is emphasized, the above factors facilitating the development of DM 2 complications and their clinical manifestation and considerably worsening the course of the disease.

As a rule, a patient with DM 2 has several cardiovascular risk factors, so each of them should be adjusted according to existing recommendations. Patients with DM 2 require special monitoring of cardiologists and endocrinologists, a more careful approach to the choice of therapy and prevention of cardiovascular complications. Accordingly, treatment of patients in this category should include both the correction of metabolic disorders and the influence on risk factors for the development of cardiovascular pathology.

Having analyzed the data on metabolic disturbances, oxidative stress and endothelial dysfunction in the formation of micro- and macrovascular complications of DM 2 we distinguished several preventive and therapeutic actions. These actions are aimed at correction of these factors in order to prevent the development and progression of cardiovascular complications of DM 2.

According to the results of the NAVIGATOR study, patients with impaired glucose tolerance and other cardiovascular risk factors that had a series of glycemic tests, diuretics and statins, were associated with an increased risk of developing the first identified DM 2 while the effect of beta-blockers was negligible. The use of a fixed combination of perindopril, indapamide and calcium channel blockers in patients with hypertension and DM 2 (ADVANCE study) contributed to a reduction in the relative risk of adverse cardiovascular events, and also provided an additional reduction in mortality in patients with DM 2.

Conclusion. Thus, the correction of the above mentioned risk factors, as well as modification of the lifestyle, will help to prevent the onset or delay of the progression of complications of DM 2 by the cardiovascular system, which in turn will improve the quality of life and prognosis in these patients.

Keywords: diabetes mellitus type 2, cardiovascular complications, pathogenesis, prognosis, prevention.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.10.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування