

ФИБРОЗ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.М. Драпкина*, Б.Б. Гегенава

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом

О.М. Драпкина*, Б.Б. Гегенава

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Рассматривают механизм повреждения миокарда при сахарном диабете. Подробно описан патогенез фиброза миокарда, ведущего к диабетической кардиомиопатии. Предложена тактика ведения пациентов с сахарным диабетом, направленная на профилактику сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность, атеросклероз, фиброз, диабетическая кардиомиопатия, статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, тиазолидиндионы, сердечная недостаточность.

РФК 2013;9(1):62-65

Myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus

О.М. Drapkina*, B.B. Gegenava

Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia.

The mechanism of myocardial damage in diabetes mellitus is considered. The pathogenesis of myocardial fibrosis, leading to diabetic cardiomyopathy, is described in details. Management tactics aimed at the prevention of heart failure in patients with diabetes is proposed.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin resistance, atherosclerosis, fibrosis, diabetic cardiomyopathy, statins, beta-blockers, ACE inhibitors, thiazolidinediones, heart failure.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):62-65

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Одним из самых распространенных заболеваний на планете можно по праву назвать сахарный диабет (СД). По данным American Diabetes Association, указанных в информационном бюллетене о диабете от 26 января 2011 г., число больных СД в США составляет 25,8 млн детей и взрослых (8,3% от населения Соединенных Штатов). Из них достоверно выявлено 18,8 млн случаев, около 7 млн случаев остаются недиагностированными. Еще у около 79 млн человек имеются нарушения гликемии натощак и/или повышение уровня гликированного гемоглобина, характерные для преддиабета. Частота новых случаев СД в 2010 г. у людей в возрасте старше 20 лет составила 1,9 млн человек. Учитывая, что основной причиной смертности и утраты трудоспособности у лиц с СД служат патологии сердечно-сосудистой системы, одним из наиболее актуальных вопросов является проблема поражений сердца при СД. По данным The National Diabetes Education Program (NDEP, 2007), 65% больных СД умирают от заболеваний сердца и инсульта. Bauters С. и соавт. [1] указывают, что в популяции больных сердечной недостаточностью распространенность СД достигает 20% в сравнении с 4–6% в контрольной популяции. Эпидемиологические исследования указывают на повышенный риск развития сердечной недостаточности у больных СД, причем плохой контроль

гликемии коррелируется с увеличенным риском сердечной недостаточности. По данным U.S. Department of Health and Human Services (2004) болезни сердца являлись причиной смерти 68% пациентов с СД старше 65 лет.

Механизмы поражения сердца при сахарном диабете

Существуют различные механизмы развития сердечной недостаточности при СД. Во-первых, СД ускоряет развитие атеросклероза коронарных артерий. Во-вторых, экспериментальные и клинические исследования подтверждают существование диабетических кардиомиопатий, связанных с микроангиопатиями, метаболическими факторами или фиброзом миокарда. И, наконец, сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, также вносят свой негативный вклад в развитие сердечной недостаточности. Некоторые авторы указывают и на тесную связь между СД и идиопатической кардиомиопатией.

Как уже было отмечено, одним из основных факторов, приводящих к макрососудистым осложнениям СД, является атеросклероз, который влечет за собой сужение просвета коронарных, а также периферических артерий. Нарушения метаболизма (хроническая гипергликемия, дислипидемия и инсулинорезистентность), сопровождающие СД, приводят к поражению артериальной стенки [2]. Нарушаются функции нескольких типов клеток, включая клетки эндотелия, гладкомышечных клеток, тромбоцитов, что в конечном итоге заканчивается появлением атеросклеротических бляшек. Слой эндотелиальных клеток на внутренней поверхности кровеносных сосудов синтезирует

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гегенава Бадри Борисович - клинический ординатор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. ИМ Сеченова

ряд таких важных биоактивных веществ, как оксид азота и реактивные формы кислорода, простагландины, эндотелин и ангиотензин II, которые регулируют функцию и строение кровеносных сосудов [3]. Оксид азота обладает мощным сосудорасширяющим эффектом и является ключевым звеном вазодилатирующей функции эндотелия. Кроме того, он подавляет активацию тромбоцитов, ограничивает воспаление за счет снижения адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграцию в сосудистую стенку, а также уменьшает пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток [3–6]. Все эти эффекты оксида азота препятствуют атерогенезу, защищая сосудистую стенку. При СД ухудшается эндотелий-зависимая (NO-опосредованная) вазодилатация [7, 8]. Известно несколько механизмов, снижающих выработку оксида азота эндотелием кровеносных сосудов. Во-первых, гипергликемия блокирует активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и повышает продукцию активных форм кислорода (особенно супероксид-аниона $O_2^{\cdot-}$) в гладкомышечных клетках стенок сосудов и клетках эндотелия, что в свою очередь снижает выработку оксида азота и его активность [9]. Супероксид-анион непосредственно инактивирует оксид азота, соединяясь с ним и образуя токсичный ион пероксинитрита ($ONOO^{\cdot-}$) [10], который разрывает eNOS, окисляя его кофактор тетрагидробиоптерин [10]. Во-вторых, инсулинорезистентность приводит к чрезмерному высвобождению свободных жирных кислот из жировой ткани [11], которые активируют сигнальный фермент протеинкиназа-С, угнетают активность фосфатидилинозитол-3-киназы, а также стимулируют выработку реактивных форм кислорода, что в совокупности нарушает продукцию оксида азота, либо снижает активность уже выработанных молекул NO.

Кроме усиления атерогенеза, при СД отмечается увеличение выработки эндотелиальными клетками цитокинов, которые снижают синтез коллагена de novo гладкомышечными клетками, что приводит к нестабильности бляшек [12]. Также при СД усиливается продукция матриксной металлопротеиназы, которая приводит к разрушению коллагена. При уменьшении синтеза и усилении распада коллагена увеличивается вероятность разрыва бляшки, что может приводить к тромбообразованию.

Кроме снижения синтеза NO, при СД также увеличивается синтез вазоконстрикторов, в первую очередь, эндотелина-1, который активирует эндотелин-А-рецепторы, вызывающие вазодилатацию. Кроме своего сосудосуживающего действия, эндотелин-1 также способствует повышению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, стимулирует ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему (РААС) и способствует гипертрофии гладкомышечных клеток кровеносных со-

судов [13]. В то же время при СД также увеличивается выработка других вазоактивных веществ, таких как про-аноиды и ангиотензин II. Их вклад в патологические процессы, происходящие при СД, продолжает оставаться предметом исследований [14, 15].

При СД пациенты нуждаются в коррекции каждого из метаболических нарушений, способствующих атерогенезу. Повышенное высвобождение свободных жирных кислот приводит к типичной для СД картине дислипидемии, которая включает в себя повышение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, а также снижение уровня липопротеинов высокой плотности.

Статины и препараты фибровой кислоты улучшают показатели липидного профиля и способствуют замедлению атерогенеза.

Лечение артериальной гипертензии существенно снижает частоту инфаркта миокарда и инсульта в популяции больных с СД. Начальная терапия должна включать препараты, влияющие на активность РААС, так как доказано их положительное воздействие на эндотелий, в том числе и антиатерогенный эффект. Терапия бета-адреноблокаторами больных СД с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями способствует снижению частоты кардиоваскулярных осложнений и смертности [16]. Вследствие повышенного тромботического потенциала рассматривается возможность профилактического назначения антиагрегантов для уменьшения частоты инфаркта миокарда. Несмотря на то, что строгий контроль гликемии сам по себе не снижает риск развития инфаркта миокарда и смертности от него, большинство эпидемиологических и патофизиологических исследований указывают на ухудшение прогноза и более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений при хронической гипергликемии.

Диабетическая кардиомиопатия

Диабетическая кардиомиопатия – специфическое поражение миокарда, характеризующееся диастолической дисфункцией, развивающееся без четкой связи с артериальной гипертензией и/или ишемией миокарда [17]. В то же время существуют доказательства того, что диастолическая дисфункция вызвана гипертрофией миоцитов и фиброзом миокарда. На клеточном уровне выявляются дефекты в системе трансмембранного транспорта кальция, образовании сократительного белка миокарда, а также в метаболизме жирных кислот [17]. Основными факторами риска развития перечисленных патологий служат гипергликемия и инсулинорезистентность.

Диастолическая дисфункция левого желудочка характеризуется нарушением раннего диастолического наполнения, продлением фазы изоволюметрического

расслабления и увеличением предсердного наполнения, причем, эти изменения были описаны даже у молодых больных СД 1 типа [18]. Более ранние исследования [95–21] больных с хорошо контролируемым СД 2 типа показали, что у 30% из них была выявлена диастолическая дисфункция. Однако эти результаты основывались на данных стандартной эхокардиографии, при которой ранние стадии диастолической дисфункции не выявляются примерно в одной трети случаев. Во время использования доплеровского метода исследования кровотока, при котором выявляются даже ранние и мягкие формы диастолической дисфункции, в клинике Мейо (Ольмстед Каунти, Миннесота) данная патология была диагностирована у 52% больных СД [22]. Используя подобные высокочувствительные методы исследования, Poirier и соав. [23] указали на наличие диастолической дисфункции у 60% пациентов с хорошо контролируемым СД. Таким образом, неудивительно, что Bertoni и соавт. [24] указывают, что распространенность кардиомиопатий существенно выше среди больных СД.

Хотя эти исследования были проведены среди пациентов с нормальной массой левого желудочка, для больных СД 2 типа более характерна гипертрофия левого желудочка, которая в свою очередь ведет к дисфункции левого желудочка. Во Фрамингемском исследовании у женщин с СД масса левого желудочка оказалась в среднем на 10% больше, чем у людей того же возраста, но без СД [25]. По данным исследования Тайсайд, гипертрофия левого желудочка имеется у 32% нормотензивных больных СД 2 типа, которые не принимают ингибиторы АПФ, и у которых нет достоверно выявленного атеросклероза коронарных артерий [26]. В отличие от фиброза миокарда, характерного для гипергликемии, гипертрофия левого желудочка больше связана с синдромом инсулинорезистентности [27]. Распространенность диастолической дисфункции находится в прямой зависимости от степени фиброза миокарда, а по данным Strong Heart Study степень выраженности и частота диастолической дисфункции прямо пропорциональны уровню гликированного гемоглобина [28,29]. Столь тесная связь может объясняться накоплением конечных продуктов гликирования (AGE) в миокарде [1]. В исследованиях на животных наличие СД приводит к усилению экспрессии генов AGE, увеличению сшивок коллагена и фиброзу миокарда. При разрыве межмолекулярных сшивок коллагена наблюдалось уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции [30]. Внутриклеточное увеличение конечных продуктов гликирования в кардиомиоцитах вызывает нарушение гомеостаза кальция, что ведет к дисфункции миокарда, которая может быть уменьшена вследствие ингибирования гликирования аминокислотами [31]. В ис-

следованиях на животных показано, что повышение активности β -типа протеинкиназы-C (PKC- β), вызванное гипергликемией, приводит к некрозу миоцитов и фиброзу, которые можно предотвратить ингибированием PKC- β [32]. Липотоксичность и повышение уровня свободных жирных кислот в сочетании с гипергликемией и/или инсулинорезистентностью также служат факторами риска поражения сердца, так как свободные жирные кислоты и продукты их окисления оказывают прямое токсическое действие на миокард, что может вызывать развитие диабетической кардиомиопатии [33].

Наличие диастолической дисфункции диктует необходимость проведения терапии для предотвращения сердечной недостаточности. В настоящее время основой терапии больных с СД являются препараты гликемического контроля, а также препараты, снижающие резистентность к инсулину. В будущем, вероятнее всего, будут востребованы лекарственные средства, влияющие на процессы гликирования и сшивания коллагена и на липотоксичность. Сегодня известно, что бета-адреноблокаторы и тиазолидиндионы смещают метаболизм в миокарде от свободных жирных кислот к глюкозе [34,35]. Более того, в исследованиях на животных при использовании тиазолидиндионов наблюдалось снижение концентрации в миокарде свободных жирных кислот и их токсичных метаболитов, а также улучшение желудочковой функции [36]. Первоначальная терапия также должна включать в себя ингибиторы АПФ, которые уменьшают гипертрофию левого желудочка и фиброз миокарда, предотвращают ремоделирование миокарда, улучшают эндотелиальную функцию и снижают инсулинорезистентность [37, 38]. В связи с новыми диагностическими критериями, по которым наличие СД расценивается как первая ступень сердечной недостаточности, назначение бета-адреноблокаторов даже на такой ранней стадии целесообразно для предотвращения ремоделирования миокарда [39]. Использование таких бета-адреноблокаторов третьего поколения как карведилол дает неоспоримое преимущество при терапии больных СД, так как благодаря блокаде α_1 -рецепторов, кроме выраженного сосудосуживающего действия, они также повышают чувствительность тканей к инсулину [40]. Также логичным было бы использование спиронолактона либо эплеренона в связи с их антифибротическим эффектом, но их польза при терапии СД остается недоказанной [41].

Заключение

Таким образом, распространенность диабетической кардиомиопатии среди пациентов с СД 2 типа выше, чем считалось ранее. Окончательный диагноз диабетической кардиомиопатии может быть поставлен при

помощи эхокардиографических методов, а эхокардиографический скрининг для асимптоматических форм диабетической кардиомиопатии должен проводиться во всех случаях СД с выявленной микроальбуминурией.

Литература

- Bauters C, Lamblin N, McFadden EP, et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2:1–16.
- Drapkina O. M., Kostyukovich M.V. The metabolic syndrome: the problem of the treatment of statin hepatotoxicity. *Ateroskleroz i Dislipidemii* 2011; 3: 43–46. Russian (Драпкина О. М., Костюкевич М.В. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами. *Атеросклероз и Дислипидемии* 2011; 3: 43–46).
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M. The clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins. Moscow: Geotar-Med; 2011. Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: Геотар-Мед; 2011).
- Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiol Rev* 2001; 9:250–252.
- Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1996; 78:225–230.
- Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:4651–4655.
- Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:567–574.
- Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88(6):2510–6.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130:963–974.
- Millstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263:681–684.
- Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, et al. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28:120–126.
- Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 85:929–932.
- Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 1996; 39:60–69.
- Hopfner RL, Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia* 1999; 42:1383–1394.
- Christlieb AR, Janka HU, Kraus B, et al. Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects. *Diabetes* 1976; 25:268–274.
- Sawicki P.T. Beta blockers and diuretics: therapeutic drugs of first choice in diabetes mellitus and hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107(21):629–39.
- Bell DS. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995; 18:708–714.
- Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002; 98:33–39.
- Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996; 13:321–324.
- Beljic T, Miric M. Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes patients. *Acta Diabetol* 1994; 31:147–150.
- Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, et al. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:382–389.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 2003; 289:194–202.
- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24:5–10.
- Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Francati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003; 26:2791–2795.
- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68:85–89.
- Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359:1430–1432.
- Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4284–4288.
- Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995; 18:301–305.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101:2271–2276.
- Candido R, Forbes JM, Thomas MC, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003; 92:785–792.
- Ziegelhoffer A, Ravingerova T, Styk J, et al. Mechanisms that may be involved in calcium tolerance of the diabetic heart. *Mol Cell Biochem* 1997; 176:191–198.
- Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, et al. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:9320–9325.
- Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105:1861–1870.
- Bell DS. Use of beta blockers in patients with diabetes. *Endocrinologist* 2003; 13:116–123.
- Nuttala P, Hallsten K, Kirsi A, et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin stimulated glucose uptake in patients with type 2 diabetes (Abstract). *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2):A142.
- Zhou Y-T, Graburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1784–1789.
- Kambara N, Holycross BJ, Wung P, et al. Combined effects of low-dose oral spironolactone and captopril therapy in a rat model of spontaneous hypertension and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41:830–837.
- Drapkina O.M. RAAS and fibrosis. Hepato-cardiac relations. *Russkii Meditsinskiy Zhurnal* 2011; 19(14):1–6. Russian (Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. *Русский Медицинский Журнал* 2011; 19(14):1–6).
- Hunt SA, Baker DN, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101–2113.
- Bell DS. Treatment of heart failure in patients with diabetes: clinical update. *Ethn Dis* 2002; 12:S1–S8.
- Hagashi M, Tsutomoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2559–2565.

Поступила: 12.02.2013

Принята в печать: 12.02.2013