

**Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан
Самарканд Государственный медицинский институт
Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии**

РЕФЕРАТ

На тему: Постпрандиальная гипергликемия

Заведующий курсом эндокринологии, профессор Хамраев Х.Т.

Магистрант: ОстоноваФеруза

Самарканд - 2013

ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Хорошо известно, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) имеет место повышенный риск сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Кроме того, СД 2 типа часто сосуществует с другими состояниями, участвующими в развитии ССЗ, включая гипертензию, ожирение, гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию.

Однако наличие вышеперечисленных факторов лишь частично объясняет повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД 2 типа. Успехи последних лет в понимании физиологии инсулина позволили отнести к постпрандиальной гипергликемии как к важному фактору риска ССЗ у пациентов с СД 2 типа, а также у лиц с преддиабетом.

Нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная 1-я фаза в секреции инсулина, повышение постпрандиальной глюкозы являются основными характеристиками прогрессирования СД 2 типа. В настоящее время появились доказательства того факта, что уровень постпрандиальной гипергликемии (ППГ) является более информативным предиктором сердечно-сосудистого риска по сравнению с гликемией натощак (ГН) или уровнем гликированного гемоглобина.

В крупных контролируемых исследованиях по СД 2 типа было показано, что интенсивное лечение диабета может значительно снизить развитие и/или прогрессирование микро-и макроваскулярных осложнений. До недавнего времени терапия фокусировалась на снижении уровня HbA_{1c} с особым акцентом на уровень гликемии натощак. В случае неэффективности терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в максимально допустимых дозах рекомендуется добавление к терапии одной инъекции продленного аналога инсулина на ночь для достижения уровня HbA_{1c} ниже 7%. Но несмотря на то, что вышеуказанная комбинация обычно обеспечивает контроль гликемии натощак, примерно у половины пациентов уровень HbA_{1c} остается выше 7%. Невозможность оптимизации гликемического контроля в данном случае прежде всего обусловливается стойким повышением постпрандиальной гликемии. Интервенционные исследования поддерживают точку зрения, что необходимо контролировать гликемию натощак, но зачастую этого оказывается недостаточно для достижения HbA_{1c} менее 7%, следовательно, важна постпрандиальная гипергликемия. Более того, постпрандиальные колебания гликемии приводят к оксидативному стрессу из-за образования активных форм кислорода, воспалению и эндотелиальной дисфункции; все эти процессы вовлечены в развитие микро- и макрососудистых осложнений диабета. Эти данные придают особое значение контролю постпрандиальной гликемии.

Хотя, несомненно, гипергликемия ассоциируется с повышением риска макроваскулярных и микроваскулярных осложнений, вопрос, как именно различные параметры гипергликемии оказывают свое влияние на сосудистую систему, нуждается в дальнейшем анализе и изучении. Тошачковая гликемия,

постпрандиальная гликемия, колебания гликемии в течение суток — все эти факторы влияют на уровень гликированного гемоглобина.

Кроме того, не следует забывать, что гипогликемия также является независимым фактором риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний. При этом С эпидемиологической точки зрения (табл. 1) исследования Hoorn Study, Honolulu Heart Study, Chicago Heart Study и, более недавно, DECODE ясно показали, что высокий уровень глюкозы в сыворотке крови через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой является мощным предиктором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Эти выводы также подтверждаются данными двух весьма важных метаанализов. В первом М. Coutinho и соавт. анализировали исследования с общей численностью 95 783 человека. Второй метаанализ, включавший более 20 000 человек, объединил данные исследования Whitehall Study, Paris Prospective Study и Helsinki Policemen Study. Возможная роль постпрандиальной гипергликемии как независимого фактора риска развития также была подтверждена исследованием Diabetes Intervention Study, которое показало, как постпрандиальная гипергликемия предсказывает риск развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Роль ППГ также подтверждалась в другом исследовании, которое связывало постпрандиальную гипергликемию с утолщением интима-медиа сонных артерий. В настоящее время появились доказательства, что утолщение интима-медиа сонных артерий коррелирует не только с постпрандиальным уровнем гликемии, но и особенно с гликемическими пиками, наблюдавшимися в процессе проведения ОГТТ. В этом исследовании постреактивные гликемические пики определялись как разница между максимальным посленагрузочным уровнем гликемии в течение ОГТТ, независимо от времени после нагрузки глюкозой, и уровнем глюкозы крови натощак.

Таблица 1

Эпидемиологические исследования, показывающие взаимосвязь между постпрандиальной гипергликемией, риском развития сердечно-сосудистой патологии и смертностью

Исследование	Результаты
Hoorn Study	Уровень гликемии через 2 ч после ОГТТ — лучший предиктор смертности, чем HbA1c
Honolulu Heart Study	Уровень гликемии через 1 ч после ОГТТ предсказывает коронарную патологию сердца
Chicago Heart Study	Уровень гликемии через 1 ч после ОГТТ предсказывает общую смертность
DECODE	Высокий уровень гликемии через 2 ч после ОГТТ связан с повышенным риском смерти независимо от гликемии натощак

Coutinho et al.	Уровень гликемии через 2 ч после ОГТТ связан с коронарной патологией сердца
Whitehall Study, Paris Prospective Study, Helsinki Policemen Study	Уровень гликемии через 2 ч после ОГТТ предсказывает общую смертность и смертность от коронарной патологии сердца
Diabetes Intervention Study	Уровень гликемии после еды, но не натощак связан с коронарной патологией

Гипергликемия в период острого сердечно-сосудистого приступа является неблагоприятным с прогностической точки зрения признаком и в случае инфаркта миокарда, и в случае острой стенокардии. Причем на фоне гипергликемии отмечался наихудший прогноз как у пациентов с СД 2 типа, так и у лиц без диабета. Относительно недавно на основании метаанализа было показано, что существует корреляция между уровнем глюкозы в сыворотке крови и неблагоприятным прогнозом инфаркта миокарда даже у лиц без СД. Интенсивная инсулинотерапия в период острого инфаркта миокарда снижает смертность в отдаленном периоде у больных сахарным диабетом. Это согласуется с уже доказанными положениями, что у здоровых людей острая гипергликемия значительно удлиняет интервал QT и что в период острого инфаркта миокарда повышенный уровень глюкозы крови способен вызывать такие электрофизиологические изменения, которые могут привести к развитию аритмии, исход которой может быть фатальным.

С целью оценки развития кардиоваскулярной патологии в эпидемиологических исследованиях наиболее широко используется оральная глюкозотолерантная проба (ОГТТ). Основным ее преимуществом является простота применения: однократный замер уровня глюкозы крови через 2 ч после нагрузки глюкозой определяет, является ли толерантность к глюкозе нормальной, нарушенной или указывает на явный сахарный диабет. Возражения против ОГТТ многочисленны, так как 75 или 100 г глюкозы почти никогда не всасываются в течение приема пищи и многие аспекты, связанные со всасыванием чистой глюкозы, не отражают многочисленные метаболические особенности, связанные с приемом смешанной пищи. Более того, взаимосвязь между гликемией и составом пищи является условной и зависит от самого состава пищи. Однако недавно было показано, что уровень гликемии через 2 ч после ОГТТ четко связан с уровнем гликемии после приема стандартизированной пищи (смешанная пища в виде вафель, содержащих примесь овса, соевый белок и растительное масло, подслащенных медом: 345 ккал, 10,7 г жира, 12,1 г белка, 8,9 г простых Сахаров, 41,1 г крахмала и 3,8 г пищевых волокон), что наводит на мысль о том, что ОГТТ может представлять ценный инструмент для выявления измененного метаболизма углеводов в процессе приема пищи. Интересно, что корреляция является более значимой для показателей гликемии при нарушенной толерантности к углеводам.

Постпрандиальная гликемия и сердечно-сосудистые заболевания: клинические исследования

До недавнего времени одной из основных проблем, касающихся роли постпрандиальной гипергликемии в развитии сердечно-сосудистой патологии, было отсутствие клинических данных. В настоящее время некоторые результаты стали доступны для обсуждения.

Несомненный интерес вызывает исследование J. Slama, показавшее, что колебания постпрандиального уровня глюкозы являются важным компонентом общей гипергликемии. Так, в результате обследования 60 больных сахарным диабетом 2 типа, при мониторинговании их в течение суток, было отмечено увеличение на 38% площади под кривой постпрандиального уровня глюкозы по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых лиц. В этой группе больных значение пика прироста сверх нормальных значений гликемии составило в среднем 128 ± 8 мг%, $58,0 \pm 6,0$ мг% и 108 ± 9 мг% после завтрака, обеда и ужина соответственно. Причем длительность каждого колебания постпрандиального уровня глюкозы у больных этой группы была >240 мин, 238 ± 10 мин и $197 + 24$ мин для каждого из трех основных приемов пищи. Таким образом, продолжительность патологических постпрандиальных значений гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа в течение суток составила 13 ч 28 мин!

Другими словами, мы могли бы говорить и об острой глюкозотоксичности после каждого приема пищи, и о хронической глюкозотоксичности в течение суток, недель, месяцев и т.д.

При сахарном диабете 2 типа постпрандиальная фаза характеризуется очень быстрым, значительным и длительным повышением уровня глюкозы в крови. В связи с этим в последнее время обсуждается чрезвычайно часто и активно возможность того, что постпрандиальные гипергликемические пики могут быть ответственны за патофизиологию развития поздних осложнений. Известно, что плохой гликемический контроль играет существенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа. Так, в исследовании Honolulu Heart Study было показано, что даже относительно невысокий уровень постпрандиальной гипергликемии, равный 160 мг%, повышал частоту и сердечно-сосудистых, и цереброваскулярных заболеваний. Повышение уровня постпрандиальной гликемии до значений 157—189 мг%, хотя бы в течение 1 ч, увеличивает в два раза риск развития ишемической болезни сердца. А показатели постпрандиальной гипергликемии от 190 до 400 мг% свидетельствовали об увеличении риска поражения коронарных сосудов сердца в 3 раза.

Некоторым противоречием по отношению к этим результатам выглядят данные UKPDS, сравнивающие конечные результаты интенсивного лечения и традиционного и показавшие незначительные преимущества интенсивного лечения инфаркта миокарда ($p = 0,052$). Однако в этом исследовании отсутствовал отдельный анализ данных, касавшихся только постпрандиальной гипергликемии, а все результаты анализировались через

призму HbA_{1c}. И таким образом было показано, что HbA_{1c} является сильным предиктором большинства сердечно-сосудистых проблем при сахарном диабете 2 типа. Эти данные одновременно с наблюдениями, что постпрандиальная гипергликемия участвует в большей степени, чем гликемия натощак, в повышении уровня гликированного гемоглобина, косвенно позволяют сделать предположение о более важной роли постпрандиальной гипергликемии в развитии сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете 2 типа.

Были выполнены проспективные исследования, которые продемонстрировали, что двухчасовой постпрандиальный уровень глюкозы, так же как и гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство так называемых сердечно-сосудистых факторов, таких как окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП), уровень триглицеридов, фактор VII и эндотелиальная дисфункция, изменения которых определяются в постпрандиальной фазе у лиц без сахарного диабета, еще в большей степени нарушаются у больных сахарным диабетом 2 типа и прямым образом связаны с быстрым повышением гликемии после еды — **острая глюкозотоксичность**.

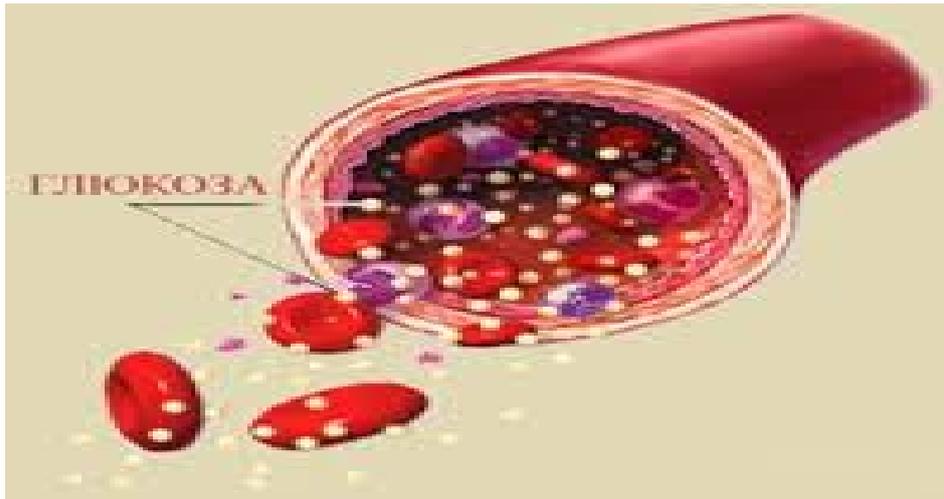
У больных сахарным диабетом 2 типа без ожирения с умеренной гипер- триглицеридемией натощак атерогенность липопротеинового профиля умножается в постпрандиальном состоянии. Уровень триглицеридов у больных сахарным диабетом тесно связан с гипергликемией, и обеспечение контроля за постпрандиальными колебаниями глюкозы одновременно способствует снижению и уровня триглицеридов.

Возможные механизмы участия ппг в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Принятие гипотезы о том, что постпрандиальная гипергликемия оказывает прямое повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему, требует по меньшей мере наличия связи между острой гипергликемией и одним или несколькими факторами риска развития кардиоваскулярной патологии. Большинство подобных факторов риска находятся под непосредственным воздействием повышения уровня гликемии у больных сахарным диабетом и изменяются в постпрандиальной фазе.

Так, окисление ЛНП при диабете связано с метаболическим контролем, и было показано, что после еды окисление ЛНП увеличивалось, находясь в прямой зависимости от степени гипергликемии.

Рассматривается также возможная роль гипергликемии в активации процесса коагуляции крови. Выяснилось, что острые гипергликемические отклонения соответствуют ряду нарушений в процессе коагуляции, которые, вероятно, вызывают развитие тромбоза.



Эта тенденция была отмечена во многих исследованиях. Так, было показано, что на фоне гипергликемии у пациентов с СД 2 типа имеет место укорочение

периода полужизни фибриногена и увеличение уровня фибриногена, А, фрагментов протромбина, VII фактора и скорости агрегации тромбоцитов. Эти данные показывают, что в период развития экспериментальной гипергликемии активируется процесс коагуляции.

Интересен тот факт, что у больных сахарным диабетом постпрандиальная гипергликемия вызывает чрезмерную продукцию тромбина. Этот феномен четко зависит от достигнутых гликемических значений.

Более того, относительно недавно было показано, что синтез фибриногена, являющегося сильным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, значительно повышается во время приема пищи у больных сахарным диабетом 2 типа.

Молекулы адгезии регулируют процесс взаимодействия эндотелия и лейкоцитов. Они участвуют в процессе атерогенеза, так как их повышенная экспрессия может подразумевать повышение адгезивности лейкоцитов (особенно моноцитов) на эндотелии. Хорошо известно, что этот процесс рассматривается как одна из ранних стадий общего процесса, ведущего к развитию атероматозного повреждения. Среди различных проадгезивных молекул особый интерес вызывает внутриклеточная адгезивная молекула-1 (ICAM-1).

Увеличение количества молекул ICAM-1 было зафиксировано у пациентов СД 2 типа в сочетании с сосудистой патологией. Подобное повышение в настоящее время рассматривается как указание на активацию процесса атерогенеза.

Причем было убедительно показано, что острая гипергликемия как у пациентов с СД 2 типа, так и у практически здоровых лиц является достаточным стимулом для увеличения количества внутриклеточной адгезивной молекулы-1, что способствует активации одной из ранних стадий процесса атерогенеза.

В последние годы окислительный стресс был признан наиболее значительным патофизиологическим звеном между сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. Так, исследованиями А. Ceriello было продемонстрировано, что острая гипергликемия — острая глюкозотоксич-

ность — может вызвать ряд нарушений, способствующих развитию оксидативного стресса. В настоящее время известно, что острое повышение уровня глюкозы в крови, например в условиях глюкозотолерантного теста, способствует повышению уровня малондиальдегида в плазме и снижению уровня антиоксидантов как в норме, так и у больных сахарным диабетом. Эти данные хорошо коррелируют с результатами исследования R.O. Cannon, где было показано, что прием пищи приводит к значительному снижению антиоксидантной защиты — прямо пропорционально уровню гликемии.

Следует особо подчеркнуть, что уже на ранних стадиях сахарного диабета происходит изменение эндотелиальной функции. Было показано, что у пациентов с сахарным диабетом вазодилатационный ответ на стимуляцию ослаблен и эта аномалия связана с гликемическим контролем. Исследования *in vivo* показали, что пики гипергликемии вызывают дисфункцию эндотелия как у больных сахарным диабетом, так и у здоровых. Подобный эффект гипергликемии, возможно, связан со сниженной продукцией/биодоступностью оксида азота (NO). Более того, очень интересен тот факт, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в постпрандиальной фазе наблюдалось быстрое снижение уровня поток-зависимой вазодилатации и это снижение находилось в обратной зависимости с величиной постпрандиальной гипергликемии.

Следовательно, специфические изменения сосудов могут развиваться в результате как острой, так и хронической гипергликемии. Во многих случаях предполагается, что эти изменения происходят за счет развития окислительного стресса и образования свободных радикалов. Следует отметить, что адекватный контроль постпрандиальной гликемии путем коррекции ранней фазы инсулиновой секреции и одновременно устранения постабсорбционной гиперинсулинемии является необходимым условием предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний и улучшения качества жизни у больных сахарным диабетом 2 типа.

Несколько прямых и непрямых доказательств поддерживают концепцию того, что острая гипергликемия способствует развитию оксидативного и нитрозактивного стресса.

Непрямые доказательства были получены на основании анализа использования в клинической практике антиоксидантов.

Тот факт, что антиоксиданты могут препятствовать развитию некоторых эффектов, вызываемых острой гипергликемией, таких как эндотелиальная дисфункция, активация, коагуляции и повышение в плазме количества внутриклеточных адгезивных молекул-1 (ICAM-1) и интерлейкинов, свидетельствует, что действие острой гипергликемии опосредовано стимулированием образования свободных радикалов.

Прямое доказательство связано с оценкой эффектов влияния острой гипергликемии на маркеры оксидативного стресса. Сообщалось, что в течение пероральной нагрузки глюкозой наблюдается снижение эффективности антиоксидантной защиты. Роль гипергликемии хорошо подтверждается тем, что при приеме двух разных типов пищи — а это, в свою очередь, приводит к

двум разным уровням постпрандиальной гипергликемии — наибольшее падение антиоксидантной активности связано с более высокими уровнями гипергликемии. Этим данным соответствует доказанный факт того, что у больных сахарным диабетом ЛНП более склонны к окислению именно в постпрандиальной фазе. Даже в этой ситуации более высокие уровни гипергликемии соответствуют более выраженному окислению ЛНП. В итоге тот факт, что контроль постпрандиальной гипергликемии может снизить постпрандиальное развитие эндотелиальной дисфункции и развитие окислительного/нитрозактивного стресса, подтверждает эту гипотезу.

В настоящее время стали доступны новые интересные данные о возможной роли нитрозактивного стресса в период постпрандиальной гипергликемии. Одновременная гиперпродукция оксида азота и супероксида способствует появлению продукта токсической реакции пероксинитритного аниона. Пероксинитритный анион весьма цитотоксичен, так как он окисляет сульфгидрильные группы в белках, инициирует перекисное окисление липидов и нитратных остатков аминокислот, таких как тирозин, который участвует во многих процессах передачи сигнала. Выработка пероксинитрита опосредованно может быть определена по наличию нитротирозина, и недавно было сделано предположение, что нитротирозин является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые из полученных данных подтверждают непосредственную роль, которую играет гипергликемия в развитии гиперпродукции нитротирозина.

Вышеприведенные доказательства свидетельствуют, что гипергликемия может остро индуцировать изменения и нормального гомеостаза человека. Необходимо отметить, что повышение уровня глюкозы в сыворотке вызывает изменения антиоксидантной защиты не только у здоровых лиц с нормогликемией, но и у больных сахарным диабетом, которые уже изначально имеют гипергликемию. На основании этих доказательств была выдвинута гипотеза о том, что эффекты острого подъема уровня гликемии могут суммироваться с таковыми при хронической гипергликемии, способствуя, таким образом, формированию финальной картины осложненного течения сахарного диабета.

Точное соответствие этого феномена реальности не является полностью понятным и четко определенным. Однако по причине склонности гликемии к вариабельности в течение суток, присутствующей в жизни пациентов с СД 2 типа, уместно предположить, что ППГ оказывает влияние на развитие осложнений. Эпидемиологические и предварительные клинические исследования, возможно, подтверждают эту гипотезу.

Участники Питтсбургского эпидемиологического исследования осложнений СД рассчитывали время воздействия гипергликемии (в HbA_{1c}) (количество ед. HbA_{1c} выше нормы x кол-во мес) у 353 пациентов с СД, нуждающихся в инсулине. Исследователи обнаружили, что риск развития пролиферативной ретинопатии, микроальбуминурии (МАУ), клинической нефропатии и дистальной симметричной полинейропатии возрастает по мере увеличения показателя HbA_{1c} x мес. Лица, у которых показатель HbA_{1c} x мес

>1000, имели более высокий риск развития микрососудистых осложнений, однако большинство осложнений развивалось и при меньшем периоде воздействия гипергликемии.

Исследование ARIC также продемонстрировало прогрессирующее увеличение риска развития хронической болезни почек по мере увеличении HbA_{1c}. В этом исследовании уровни HbA_{1c} 6—7%, 7—8% и >8% были ассоциированы с другими факторами риска развития хронической болезни почек 1,4х, 2,5х, и 3,7х соответственно против HbA_{1c} <6%.

Результаты, представленные выше, с одной стороны, отражают стойкую корреляцию между HbA_{1c} и микро-, макрососудистыми событиями. С другой стороны, они не означают, что гипергликемия является 100% причиной сосудистых осложнений сахарного диабета.

Строгий гликемический контроль

Следует подчеркнуть, что определение и понимание, что такое строгий гликемический контроль, широко варьирует в разных международных рекомендациях и руководствах.

Тем не менее и в исследовании DCCT применительно к СД 1 типа, и в исследовании UKPDS относительно СД 2 типа была подтверждена важность долговременного контроля гликемии с целью предупреждения осложнений. Эти заключения были сделаны, в первую очередь, на основании анализа данных регулярного определения HbA_{1c}.

При анализе результатов DCCT было обнаружено, что только HbA_{1c} сам по себе не является достаточным параметром для объяснения начала развития осложнений, и предположили, что постпрандиальные колебания гликемии могут адекватно объяснять развитие диабетических осложнений. Полученные доказательства показывают, что постпрандиальный уровень глюкозы в крови является основной детерминантой, определяющей уровень HbA_{1c} после среднего значения гликемии в течение дня, и что снижение постпрандиальной гипергликемии значительно уменьшает уровень глико-гемоглобина HbA_{1c} у больных сахарным диабетом 2 типа. Следовательно, можно предположить, что если постпрандиальная гипергликемия так важна для определения уровня гликогемоглобина HbA_{1c}-показателя, который является фундаментальным в определении степени риска развития диабетических осложнений, то вероятно, что постпрандиальный уровень гликемии будет соответствовать им в такой же степени.





В результате широко известного исследования Kumamoto, в котором использовался режим многократных инъекций инсулина для контроля как гликемии натощак, так и постпрандиального уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не было выявлено развития или прогрессирования ретинопатии или нефропатии при уровне гликемии натощак $<6,1$ ммоль/л и уровне гликемии через 2 ч после приема пищи <10 ммоль/л. Таким образом, предполагается, что снижение постпрандиальной гликемии и снижение гликемии натощак в значительной степени приводят к снижению ретинопатии и нефропатии.

Доказано, что относительный вклад уровня глюкозы плазмы после еды и средние показатели гликемии увеличиваются по мере снижения уровня HbA_{1c}. L. Monnier и соавт. показали, что у пациентов с уровнями HbA_{1c} $<7,3\%$ вклад постпрандиальной гликемии в уровень HbA_{1c} составлял около 70%. При уровне HbA_{1c} $>9,3\%$ вклад постпрандиальной гликемии составлял около 40%.

H.I. Woerle и соавт. оценивали относительный вклад контроля гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и уровнем HbA_{1c} $<7,5\%$. В результате только у 64% пациентов, достигших уровня глюкозы плазмы натощак $<5,6$ ммоль/л, наблюдался уровень HbA_{1c} $<7\%$, в то время как такого же уровня HbA_{1c} достигли 94% пациентов, которые имели постпрандиальные уровни гликемии $<7,8$ ммоль/л. Снижение постпрандиальных показателей гликемии привело к снижению в два раза уровня HbA_{1c} по сравнению со снижением показателей гликемии натощак. Вклад постпрандиальной гликемии в показатель HbA_{1c} составил примерно 80% при уровне HbA_{1c} $<6,2\%$ и примерно 40% при HbA_{1c} $>9,0\%$.

Эти исследования подтвердили точку зрения о необходимости контроля как гликемии натощак, так и уровня ППГ, являющегося также важной составляющей HbA_{1c}.

Принципиально важным является факт, что достижение целевых значений постпрандиальной гликемии не ассоциируется с повышенным риском гипогликемии. С другой стороны, риск развития гипогликемии может повышаться при попытках снизить уровень HbA_{1c} до целевых значений $<7\%$ посредством изолированного воздействия только на показатели гликемии натощак.

C. Bastyr и соавт. показали, что целевое влияние на показатели ППГ, в противоположность воздействию только на уровень гликемии натощак, ассоциировалось с аналогичной или даже меньшей частотой развития гипогликемических состояний. Авторы не отметили случаев тяжелых гипогликемий на фоне снижения уровня HbA_{1c} с 8,7 до 6,5%.

В настоящее время продолжают накапливаться различные доказательства, подтверждающие, что постпрандиальные колебания гликемии могут участвовать в развитии диабетических осложнений, особенно (но не только) кардиоваскулярных осложнений. Однако многие вопросы, касающиеся определения ППГ, а также вопрос о том, играет ли этот показатель универсальную роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений и следует ли считать поэтому ППГ специфической терапевтической мишенью, остаются пока без окончательного ответа.

Однако уже имеющихся доказательств о влиянии постпрандиальной гипергликемии на развитие диабетических осложнений оказалось достаточно для формирования новых руководств, предложенных ключевыми специалистами, включая специалистов ВОЗ, Американской диабетологической ассоциации, Американского эндокринологического колледжа, Международной федерации диабета, Канадской диабетологической ассоциации и большого количества европейских научных обществ, нацеленных на изучение роли ППГ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и мер ее профилактики.

Этапы развития сахарного диабета

Разработка и практическое применение терапевтических подходов требует тщательного изучения и понимания истории развития сахарного диабета 2 типа.

Последовательность метаболических нарушений, которые в финале приводят к развитию сахарного диабета 2 типа, обычно начинается с гипергликемии, которая существует задолго до постановки диагноза.

Как правило, до развития выраженной клинической картины сахарного диабета развивается нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), ассоциированная с прогрессирующей инсулинорезистентностью, компенсаторным усилением секреции инсулина и умеренным повышением постпрандиальной гипергликемии. Обычно на этом этапе гликемия натощак (ГН) бывает в пределах нормальных значений.

По мере истощения β -клеток начинает повышаться продукция глюкозы печенью, что приводит к повышению показателей и гликемии натощак, и постпрандиальной гипергликемии.

В итоге наступает момент, когда β -клетки уже не способны преодолевать возрастающую инсулинорезистентность и выраженная гипергликемия знаменует начало истинного сахарного диабета.

Дисфункция и гибель β -клеток

Несмотря на существующие противоречия относительно того, что представляет собой первоначальный дефект при сахарном диабете 2 типа — инсулинорезистентность или нарушения секреции инсулина, современная доказательная база поддерживает идею первичности патологии на уровне β -клеток поджелудочной железы. В настоящее время известно, что у лиц с

сахарным диабетом 2 типа происходит постепенное снижение секреторной функции до момента полной гибели β -клеток поджелудочной железы.

Принципиально важно, что во время постановки диагноза пациенты с сахарным диабетом 2 типа уже имеют 50% снижение функции β -клеток поджелудочной железы. При сахарном диабете 2 типа два основных нарушения принимают участие в дефектах секреции инсулина: снижение секреции в ответ на глюкозу и уменьшение массы β -клеток на фоне усиления их апоптоза.

Существует точка зрения, что несколько факторов, таких как глюкозотоксичность, липотоксичность, действие противовоспалительных цитокинов, участвуют в развитии дефицита секреции инсулина и усилении процесса апоптоза β -клеток поджелудочной железы.