

Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа: антиатерогенный или проатерогенный эффект?

Обзор посвящен актуальной проблеме современной эндокринологии — инсулинотерапии при сахарном диабете (СД) 2 типа и её влиянию на риск возникновения макроваскулярных исходов этого заболевания. Важное место отводится обсуждению патогенетических звеньев атеросклероза при СД 2 типа, таких как инсулинорезистентность и воспаление, колебания уровня глюкозы в крови, антиатерогенное или проатерогенное действие инсулина. Интересными являются данные о возможных клинических последствиях инсулинотерапии при СД 2 типа. Приводятся результаты клинических исследований, позволяющие углубить представления о взаимосвязи между инсулином и атеросклерозом. В случае необходимости инсулинотерапии у больных СД 2 типа сделан акцент на целесообразность раннего применения низких суточных доз этого гормона в сравнении с введением высоких суточных доз на поздних стадиях заболевания, когда возрастает риск макрососудистых исходов из-за проатерогенного действия высоких доз инсулина.

Ключевые слова:

инсулин, атеросклероз, гликемия, сахарный диабет 2 типа.

Сегодня риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при сахарном диабете (СД) 2 типа убедительно доказан. Установлено, что наиболее весомый вклад в повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов вносят три гликемических состояния: гипергликемия натошак, резкие перепады уровня глюкозы в течение суток и ятрогенные гипогликемические состояния [17]. Более того, хорошо известно, что состояние углеводного обмена постоянно ухудшается естественным течением болезни. По мере прогрессирования СД 2 типа на более тяжелых стадиях заболевания возникает необходимость в инсулинотерапии, когда таблетированные сахароснижающие препараты не обеспечивают адекватный гликемический контроль [10].

Поскольку пациенты с СД 2 типа инсулинорезистентны и часто имеют ожирение, им в соответствии с действующими протоколами ежедневно вводятся высокие дозы инсулина для достижения целевых уровней глюкозы [8]. Отсюда возникает вопрос, может ли вводимый инсулин, особенно в высоких дозах и вызывающий гиперинсулинемию, оказывать отрицательное влияние на факторы, вовлеченные в патогенез атеросклероза у лиц с СД 2 типа?

1. Патогенетические звенья атеросклероза при СД 2 типа

Кроме гликемических нарушений существуют другие не менее важные факторы риска, способствующие развитию и прогрессированию макроваскулярных осложнений при СД 2 типа. Инсулинорезистентность (ИР), присутствующая при ожирении и СД 2 типа, часто ассоциируется с дислипидемией (ДЛП) [26] и хроническим вялотекущим воспалением [31]. Среди других факторов в развитии и



В.А. Чернышов

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чернышов

Володимир Анатолійович

д. мед. н., провід. наук. співр. відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції
18 жовтня 2013 р.

прогрессировании атеросклероза у больных СД 2 типа имеют значение продолжительность заболевания, возраст пациента, наличие коморбидной патологии.

1.1. Роль ИР и воспаления

Рассматривая эффекты вводимого при СД 2 типа инсулина, следует помнить, что одним из ключевых нарушений у этих больных остается дефект действия инсулина на периферические ткани, включая мышцы, печень и жировую ткань. В периферических тканях-мишенях инсулин стимулирует захват глюкозы и системно регулирует весь углеводный гомеостаз организма через метаболический каскад, начинающийся со связывания с инсулиновым рецептором и последующей его активацией. Основные звенья этой активации включают фосфорилирование нескольких субстратов инсулинового рецептора, что, в свою очередь, запускает стремительную активацию фосфоинозитид-3 киназы. Конечным результатом этих событий является перенос глюкозы в клетки и стимуляция различных внутриклеточных метаболических процессов. Однако такой путь утилизации глюкозы тканями при СД 2 типа нарушается, что приводит к снижению поступления глюкозы в ткани.

Другой патогенетический механизм, связанный с активированной митогеном протеинкиназой, запускаемый стимуляцией инсулинового рецептора, остается ответственным за проникновение инсулина в клетки даже у лиц с ИР [7, 22]. В результате в условиях снижения чувствительности тканей к инсулину этот механизм гиперактивируется, что приводит к хронической компенсаторной гиперсекреции эндогенного инсулина. Его гиперактивация может происходить и под влиянием экзогенного инсулина. Она более выражена в ответ на введение высоких доз инсулина, необходимых для преодоления дефектов инсулиновых рецепторов и достижения рекомендуемых целевых уровней глюкозы. Механизм, связанный с активацией митогеном протеинкиназы инсулинового рецептора, вовлечен в воспаление, клеточный рост и пролиферацию и в дальнейшем в развитие или прогрессирование атеросклероза [7]. Поэтому излишняя стимуляция этого патогенетического механизма через эндогенную или экзогенную гиперинсулинемию может играть важную роль в патогенезе диабетических кардиоваскулярных осложнений [22].

СД 2 типа известен также как хронический воспалительный процесс, приводящий к множеству неблагоприятных последствий [31]. Цитокины как наиболее показательные маркеры

воспаления могут индуцировать или усугублять ИР. Более того, воспалительные маркеры повышают агрегационные свойства тромбоцитов, вызывают дисфункцию эндотелиальных клеток сосудистой стенки, что в совокупности приводит к поражению сосудистого русла у больных СД [5]. Маркеры воспаления, как известно, включают: ядерный фактор карраВ, металлопротеиназный матрикс, молекулы внутриклеточной адгезии, селектин, моноцитарный хемотаксический протеин-1, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и С-реактивный белок (СРБ). Повышение уровней перечисленных воспалительных маркеров обнаружено при состояниях, характеризующихся ИР (метаболический синдром (МС), ожирение без СД и СД, сочетающийся с ожирением) [6].

1.2. Общая роль гликемических нарушений

Существует множество причин, заставляющих считать дисгликемию центральным звеном активации и гиперэкспрессии воспалительных маркеров. Гликемическая дисрегуляция приводит в действие механизм активации двумя путями: либо через хроническую гипергликемию, либо через вариабельность концентраций глюкозы в крови (подъемы и падения уровня глюкозы). Гликемические подъемы, особенно у больных СД 2 типа, обычно носят постпищевой характер, а резкие падения уровня глюкозы в крови угрожают гипогликемией. Особенно опасны повторяющиеся эпизоды ятрогенной гипогликемии [17].

Хроническая гипергликемия натощак рассматривается сегодня как ведущая причина микро- и макрососудистых осложнений у больных СД 1 и 2 типа, о чем свидетельствуют результаты двух крупных исследований DCCT (the Diabetes Control and Complications Trial) при СД 1 типа [18] и UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) при СД 2 типа [25]. Даже по завершении этих двух исследований наблюдение за больными, включенными в них, доказало ведущую роль длительно существующей гипергликемии натощак в возникновении макроваскулярных осложнений при СД [9, 27]. Более того, чрезмерная гликолизация белков вследствие длительно действующей гипергликемии активирует оксидативный стресс и индуцирует протромботические состояния [15, 17]. Поскольку провоспалительные, прооксидантные и протромботические механизмы тесно взаимосвязаны между собой, в совокупности они могут существенно влиять на неблагоприятные кардиоваскулярные исходы хронической гипергликемии у лиц с СД и острым коронарным синдромом (ОКС) [4].

1.3. Специфическая роль колебаний уровня глюкозы в крови

Гликемическая вариабельность также ассоциирует с активацией окислительного стресса [19]. В 2005 г. А. Cariello была установлена активация окислительного стресса под влиянием колебаний постпищевых уровней глюкозы и описаны «постпрандиальные гликемические подъемы», которые получили второе название «опасных постпрандиальных гликемических волн» [2]. Как в период постпищевой гипергликемии, так и в период острых «всплесков» гипергликемии может наблюдаться гиперэкспрессия некоторых ведущих факторов риска ССЗ. Острая гипергликемия индуцирует гиперпродукцию супероксидных анионов через электронную транспортную митохондриальную цепь, что приводит к острой эндотелиальной сосудистой дисфункции. Последней также способствует продукция гиперреактивных радикалов кислорода и других вазотоксичных оксидантов, включая перекись водорода и молекулы нитроперекисей, а также параллельная активация фактора р53 в эндотелиальных клетках. Все эти процессы вносят вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза [1, 23]. Более того, данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют об ускоренном апоптозе эндотелиальных клеток при повторяющихся эпизодах выраженной гипергликемии [3]. Эти наблюдения подтвердились и получили более широкую положительную оценку после того, как была продемонстрирована сильная корреляция между скоростью суточной экскреции с мочой 8-изо-простагландина-F2-альфа (8-изо-PGF2 α), одного из наиболее достоверных маркеров активации окислительного стресса и средней амплитудой индекса гликемических кривых (САИГК) (общеизвестного показателя вариабельности концентраций глюкозы в крови) у больных СД 2 типа, не леченных инсулином [19]. Эти результаты согласуются с данными, полученными А. Cariello и соавт. в ходе проведения глюкозо-инсулинового клэмп-теста и опубликованными два года спустя [3]. Этой же группой авторов установлена ассоциация колебаний концентраций глюкозы в крови с параллельными осцилляциями плазменных уровней нитротирозина, другого маркера активации окислительного стресса. А. Cariello и соавт. также обнаружили, что у больных СД 2 типа, не леченных инсулином, суточная экспрессия 8-изо-PGF2 α с мочой в равной степени зависит как от уровня гипергликемии натощак, так и её вариабельности, оцениваемой по значениям гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и САИГК соответственно [15].

2. Патогенез атеросклероза с акцентом на инсулин: является ли инсулин анти- или проатерогенным гормоном?

В 2010 г. стали известны результаты одного перекрестного исследования, в котором сравнивались больные СД 1 и 2 типа, находившиеся на трех режимах антидиабетической терапии: инсулинотерапии, пероральных препаратах и сочетании последних с введением инсулина [15]. Полученные данные свидетельствуют, что скорость суточной экскреции с мочой 8-изо-PGF2 α была повышена только у больных, находившихся на пероральной антидиабетической терапии, и была нормальной в двух группах пациентов, леченных инсулином (СД 1 и 2 типа). Эти явления наблюдались, несмотря на факт, что гликемическая вариабельность, оцененная по САИГК, оказалась значительно выше при инсулинотерапии, чем при пероральной монотерапии антидиабетическими средствами. Более того, в подгруппе больных СД 2 типа скорости суточной экскреции с мочой 8-изо-PGF2 α оценивались в исходном состоянии, в период пероральной антидиабетической терапии и спустя несколько месяцев или лет после инициации лечения инсулином. Отмечено резкое снижение высоких уровней скорости суточной экскреции с мочой 8-изо-PGF2 α вплоть до нормальных значений при инициации инсулинотерапии [15]. Эти результаты свидетельствуют о том, что инсулин *per se* оказывает подавляющее действие на активацию окислительного стресса и способен преодолеть прооксидантный эффект гликемической вариабельности. Это наблюдение позволяет заключить, что настало время переоценивать эффекты инсулина у больных СД 2 типа с акцентом на сложные механизмы, лежащие в их основе.

Из анализа результатов, полученных *in vitro* и в клинических исследованиях следует, что по целому ряду причин инсулин можно считать противовоспалительным, антиоксидантным, антитромботическим и антиатерогенным модулятором [5]. Исследования *in vitro* показали, что инсулин подавляет экспрессию молекул внутриклеточной адгезии, моноцитарного хемотаксического протеина-1, ядерного фактора карраВ, связывающихся на поверхности эндотелиальных клеток человека. У лиц с ожирением низкодозовая инфузия инсулина 2 ЕД/час подавляет образование активных радикалов кислорода. Плазменные концентрации внутриклеточных молекул адгезии, моноцитарного хемотаксического протеина-1, матриксных металлопротеиназ и ИАП-1 существенно снижаются при инфузии инсулина, обеспечивающей поддержание кон-

центрации глюкозы в крови на стабильном уровне, близком к нормальному.

Клинические исследования, в которых использовались относительно низкие дозы инсулина у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), а также у лиц, поступивших в палату интенсивной терапии по поводу ОКС, продемонстрировали противовоспалительные, антиоксидантные и антитромботические эффекты инсулина независимо от улучшения гликемического профиля [4]. Анализ исследований DIGAMI 1 и 2 (the Diabetes Insulin Glucose in Acute Myocardial Infarction studies) представил в некоторой степени отличающиеся результаты. В исследовании DIGAMI 1 долгосрочная выживаемость была выше у больных, получавших инсулинотерапию [18]. В исследовании DIGAMI 2 [13] острое начало продолжительной инсулинотерапии не улучшало показатели выживаемости больных СД 2 типа после ОИМ в сравнении с общепринятым лечением, обеспечивавшим одинаковый уровень гликемического контроля. В этом исследовании наиболее мощным прогностическим предиктором выживаемости пациентов оказался контроль уровня гликемии. Суммируя результаты двух исследований, можно заключить, что качество контроля СД является важным фактором, уменьшающим смертность в отдаленном периоде после ОИМ. Отсюда следует, что, если не удастся достичь оптимального гликемического контроля с помощью общепринятого лечения, необходимо интенсифицировать инсулинотерапию. Более низкие показатели смертности наблюдаются при улучшении профиля гликемической вариабельности в палате интенсивной терапии, куда поступают больные с ОИМ [12].

Результаты проведенных исследований убедительно доказали, что ключевыми звеньями в повышении выживаемости пациентов являются адекватное начало инсулинотерапии и её интенсификация для контроля гликемических нарушений. Довольно сложно дифференцировать вклад каждого из этих звеньев, поскольку интенсивный метаболический контроль обычно подразумевает интенсификацию инсулинотерапии.

2.1. Существующие противоречия

Клинические исследования при СД 2 типа, длительно леченным с помощью инсулина, показали, что, несмотря на одинаковую степень гликемического контроля, судя по уровню HbA_{1c}, уменьшение гликемической вариабельности не приводит к дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых событий (ССС). Подт-

верждением этому являются результаты исследования HEART2D [21]. Дизайн этого исследования был спланирован таким образом, чтобы ответить на вопрос, является ли контроль базальной или постпрандиальной гипергликемии лучшим вариантом в снижении риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа и ОИМ в анамнезе. Пациентов рандомизировали в зависимости от целей инсулинотерапии: устранение гипергликемии натощак и в межпищевой период либо режим инсулинотерапии с тремя ежедневными инъекциями быстро действующего инсулина для эффективного контроля колебаний уровня глюкозы после еды. Несмотря на одинаковое снижение уровня HbA_{1c}, достигнутое на двух режимах инсулинотерапии, в соответствующих группах пациентов не обнаружено различий в частоте ССС, хотя в группе больных с коррекцией гипергликемии в постпищевой период уровень глюкозы был более низким, чем у лиц с контролем гипергликемии натощак и межпищевой период с помощью инсулина в среднем через 2,7 года после прекращения исследования. Полученные отрицательные результаты позволили авторам заключить, что более эффективный контроль колебаний уровня глюкозы в постпищевой период, как и, возможно, их суточной вариабельности не приносит никакой дополнительной пользы в снижении макроваскулярных осложнений. Анализ результатов исследования HEART2D после его завершения, проведенный S. Siegelaar и соавт. [24], ставил целью оценить, оказывает ли гликемическая вариабельность какое-либо действие на макроваскулярные исходы СД. Поскольку результаты оригинального исследования показали, что колебания уровней глюкозы в крови отмечаются на двух режимах инсулинотерапии (прандиальном и базальном), данные по гликемической вариабельности не были опубликованы [21]. Когда S. Siegelaar и соавт. [24] проанализировали хорошо известные индексы гликемической вариабельности, то существенных различий между двумя режимами инсулинотерапии обнаружено не было. Однако когда гликемическая вариабельность была оценена с помощью такого спорного маркера, как средняя абсолютная концентрация глюкозы в крови, то оказалось, что этот показатель был более низким в группе прандиального режима инсулинотерапии по сравнению с базальным. Авторы пришли к заключению, что целевое воздействие на гликемическую вариабельность с помощью прандиальной стратегии инсулинотерапии не приносит пользы в снижении риска вторичных ССС.

Полученные данные поднимают вопрос о том, каким образом гликемическая вариабельность, с одной стороны, может быть потенциальным активатором окислительного стресса у пациентов с СД 2 типа, не леченных инсулином, если, с другой стороны, она не оказывает никакого существенного влияния на сердечно-сосудистые исходы после инициации инсулинотерапии. Следует отметить, что в исследовании HEART2D не было достигнуто запланированной разницы 2,5 ммоль/л в уровнях постпрандиальной глюкозы сыворотки крови на двух стратегиях инсулинотерапии. А исследование NAVIGATOR [28] не помогло пролить свет относительно влияния постпрандиального уровня глюкозы крови на кардиоваскулярные исходы у больных СД 2 типа из-за методологических ограничений.

2.2. Попытка сгладить противоречия

Ответ на поставленный выше вопрос кроется в результатах, опубликованных в 2010 г. [15], которые убедительно свидетельствуют о независимом подавляющем действии инсулина на активацию окислительного стресса. Таким образом, риск сердечно-сосудистых осложнений при СД можно представить в виде глюкоцентрической модели, которая включает три нарушения углеводного обмена (гипергликемию натощак и в постпищевой период, а также резкие колебания концентрации глюкозы в крови) и два патофизиологических механизма (избыточная гликолизация, оцениваемая по уровню HbA_{1c}, и запуск окислительного стресса). У пациентов с СД 2 типа, леченных только пероральными сахароснижающими препаратами, гипергликемия натощак и после еды вносит вклад в повышение уровня HbA_{1c}, а отсюда в чрезмерное гликозилирование, в то время как активация окислительного стресса зависит как от HbA_{1c}, так и от гликемической вариабельности.

У больных, леченных инсулином, риск диабетических осложнений определяется повышенными уровнями HbA_{1c}, чрезмерной гликолизацией, а также опасным влиянием острых колебаний уровня глюкозы в крови. В этой ситуации при введении экзогенного инсулина следует избегать ятрогенных гипогликемических состояний [14].

Таким образом, приведенные данные позволяют сгладить существующее противоречие и объяснить, почему гликемическая вариабельность играет лишь незначительную роль в развитии кардиоваскулярных осложнений при СД 2 типа у пациентов, леченных инсулином, даже если у них наблюдаются выраженные всплески гипергликемии.

3. Возможные клинические последствия инсулинотерапии при СД 2 типа

Влияние инсулина на сердечно-сосудистые осложнения при СД остается сегодня дискуссионной проблемой, поскольку режимы интенсивной инсулинотерапии с использованием высоких доз инсулина могут привести к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов высокого риска с СД 2 типа [11]. Несмотря на важную роль инсулинотерапии в становлении и поддержании нормогликемии у больных СД 2 типа, повышенные дозы инсулина могут способствовать активации окислительного стресса [7, 22]. Установлено, что у пациентов с СД 2 типа, леченных инсулином, скорость суточной экскреции с мочой 8-изо-PGF_{2α} была нормальной лишь при ежедневном введении дозы инсулина менее 0,4 ЕД/кг веса тела больного [16]. И наоборот, скорость суточной экскреции этого метаболита с мочой повышалась в ответ на ежедневное введение дозы инсулина, превышающей 0,4 ЕД/кг веса тела пациента. Следовательно, целесообразно полагать, что коррекция эндогенной инсулиновой недостаточности с помощью относительно малых доз инсулина, позволяющих достигнуть почти нормального уровня окислительного стресса, снизит риск последующих васкулярных осложнений, тем более, что относительно высокие дозы этого гормона не оказывают антиоксидантного действия. Отсюда следует, что инсулин — «двуличный» гормон, проявляющий антиатерогенное действие на дозах, обеспечивающих поддержание его концентрации в крови на уровне, приближающемся к физиологическому, и оказывающий атерогенное действие при введении высоких доз, вызывающих фармакологическое повышение концентрации инсулина в крови выше физиологической.

Такой двоякий эффект инсулина поднимает ряд важных и спорных вопросов. Во-первых, взаимосвязь между инсулином и окислительным стрессом достаточно сложная и требует дальнейшего изучения. Во-вторых, есть смысл полагать, что инсулинотерапию необходимо инициировать как можно раньше и малыми дозами, чем вводить более высокие дозы инсулина на поздних стадиях СД. Проатерогенный эффект инсулина необходимо подтвердить в рандомизированных клинических исследованиях.

Выше отмечалось, что воздействие на ткани избытка эндогенного или экзогенного инсулина можно переоценить через образование метаболитических сигналов по механизму активации митогеновой протеинкиназы, вовлеченной в стимуляцию атеросклеротического процесса.

4. Помогут ли результаты исследования ORIGIN упростить наше понимание взаимосвязи между инсулином и атерогенезом?

В целом, результаты проведенного крупномасштабного продолжительного исследования ORIGIN продемонстрировали отсутствие различий в частоте ССС у пациентов с базисной терапией инсулином гларгином и у лиц, получающих стандартную антидиабетическую терапию за средний период наблюдения 6,2 года [29]. Стабильная разница в уровнях HbA_{1c} между двумя ветвями исследования составили 0,3 % в пользу инсулина гларгина. Эта разница реально привела бы к более низкой частоте ССС в популяции высокого риска [30].

Такая незначительная разница в уровнях HbA_{1c} поднимает ряд интересных вопросов. Прежде всего, необходимо знать, имелись ли у пациентов, включенных в исследование со средним уровнем HbA_{1c} 6,4 %, значимые нарушения гликемического профиля, которые позволили бы ожидать улучшение сердечно-сосудистых исходов после снижения HbA_{1c} на 0,3 %. В одном из исследований, результаты которого опубликованы недавно [32], сообщалось, что риск макрососудистых событий не повышался у лиц с дисгликемией, когда уровни HbA_{1c} оставались ниже 7 %. Однако наблюдалось стабильное увеличение риска на 38 % в ответ на каждое 1 % повышение в крови уровня HbA_{1c}, начиная с 7 % значения показателя. Это наблюдение еще раз доказывает, как сложно прогнозировать улучшение сердечно-сосудистых исходов независимо от выбранного варианта антидиабетической терапии у лиц с почти нормальным контролем HbA_{1c}. Другое возможное объяснение отсутствия существенных различий в уровнях HbA_{1c} между двумя ветвями исследования состоит в том, что незначительная польза от снижения гипергликемии натоцка с помощью инсулина гларгина могла нивелироваться пагубными эффектами повышенной гликемической вариабельности, способствующими учащению гипогликемических состояний на фоне инсулинотерапии, даже если большинство участников исследования оставались бессимптомными пациентами [20]. Эти наблюдения вновь поднимают вопрос о том, что лучше — ранняя инсулинотерапия или продолжение приема пероральных антидиабетических препаратов. Сегодня эта проблема остается частично неразрешенной, несмотря на то, что многие диabetологи считают, что инсулинотерапия низкими дозами должна быть начата как можно раньше как с целью сохранения функции β-клеток поджелудочной железы, так и для снижения

риска диабетических осложнений [10]. Поскольку результаты исследования ORIGIN не противоречат этой точке зрения, врачи могут назначить инсулин как можно раньше. С другой стороны, наблюдение за пациентами высокого риска с ранним началом СД 2 типа или предиабетом свидетельствует о сложной взаимосвязи между инсулином и макрососудистой патологией. Однако часть ответа кроется в бимодальном действии инсулина. Новая концепция о противоатерогенном действии малых доз инсулина и проатерогенном эффекте более высоких его суточных доз может помочь сгладить существующие противоречия о выборе стратегии лечения у пациентов с СД 2 типа, нуждающихся в инсулинотерапии.

Выводы

Таким образом, взаимосвязь между инсулином и атеросклерозом достаточно сложна. Лица с СД 2 типа страдают от трех основных гликемических нарушений: хронической гипергликемии, гликемической вариабельности и ятрогенной гипогликемии. Кроме этих трех гликемических расстройств, диабет характеризуется нарушениями липидного обмена, хроническим вялотекущим воспалением и активацией окислительного стресса. Все эти взаимосвязанные патологические процессы отражают инсулинорезистентную природу СД 2 типа и вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Как за счет снижения уровня глюкозы крови, так и за счет улучшения липидного профиля инсулин благоприятно влияет на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2 типа. Кроме того, инсулин обладает рядом плейотропных эффектов, таких как противовоспалительный, антитромботический и антиоксидантный. Инсулин *per se* оказывает подавляющее действие на активацию окислительного стресса и способен противостоять прооксидантным эффектам гипергликемии натоцка и гликемической вариабельности. Однако действие инсулина продолжает оставаться предметом споров относительно риска неблагоприятных ССС, который возрастает у лиц, получающих высокие суточные дозы этого гормона. Как свидетельствуют результаты крупномасштабного долгосрочного исследования ORIGIN, ранняя инсулинотерапия при нарушениях углеводного обмена, включая СД 2 типа, оказывает нейтральное влияние на сердечно-сосудистые исходы в сравнении со стандартным пероральным противодиабетическим лечением. Таким образом, ответ на вопрос «Какое же влияние оказывает инсулин на атеросклероз?» остается открытым,

даже несмотря на логический вывод о том, что ранняя инсулинотерапия малыми дозами более

предпочтительна введению высоких доз на поздних стадиях диабетического процесса.

Список литературы

- Ahima R.S. Connecting obesity, aging and diabetes // *Nat. Med.*— 2009.— Vol. 15.— P. 996—997.
- Ceriello A. Postprandial hyperglycaemia and diabetes complications: is it time to treat? // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 1—7.
- Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // *Diabetes.*— 2008.— Vol. 57.— P. 1349—1354.
- Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H., Mohanty P. Effect of hyperglycaemia and insulin in acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 99.— P. 12H—18H.
- Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H., Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 53 (Suppl. S).— S14—S20.
- Dandona P., Ghanim H., Mohanty P., Chaudhuri A. The metabolic syndrome: linking oxidative stress and inflammation to obesity, type 2 diabetes and the syndrome // *Drug. Dev. Res.*— 2006.— Vol. 67.— P. 619—626.
- De Fronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.*— 2009.— Vol. 58.— P. 773—795.
- Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 1736—1747.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1577—1589.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia.*— 2012.— Vol. 55.— P. 1577—1596.
- Jandeleit-Dahm K.A.M., Gray S.P. Insulin and cardiovascular disease: biomarker or association? // *Diabetologia.*— 2012.— Vol. 55.— P. 3145—3151.
- Krinsley J. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients // *Crit. Care Med.*— 2008.— Vol. 36.— P. 3008—3013.
- Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI2): effects on mortality and morbidity // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 650—661.
- McRoy R.G., Van Houten H.K., Ziegenfuss J.Y. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia // *Diabetes Care.*— 2012.— Vol. 35.— P. 1897—1901.
- Monnier L., Colette C., Mas E. et al. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy // *Diabetologia.*— 2010.— Vol. 53.— P. 562—571.
- Monnier L., Colette C., Michel F. et al. Insulin therapy has a complex relationship with measure of oxidative stress in type 2 diabetes: a case for further study // *Diabetes Metab. Res. Rev.*— 2011.— Vol. 27.— P. 348—353.
- Monnier L., Colette C., Owens D. The glycaemic triumvirate and diabetic complications: is the whole greater than the sum of its components parts? // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2012.— Vol. 95.— P. 303—311.
- Monnier L., Hanefeld M., Schnell O. et al. Insulin and atherosclerosis: How are they related? // *Diabetes and Metabolism.*— 2013.— Vol. 39.— P. 111—117.
- Monnier L., Mas E., Ginet C. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes // *JAMA.*— 2006.— Vol. 295.— P. 1681—1687.
- Monnier L., Wojtusczyzn A., Colette C., Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2011.— Vol. 13.— P. 813—818.
- Raz I., Wilson P.W.F., Strojek K. et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32.— P. 381—386.
- Rensing K.L., Reuwer A.Q., Arsenault B.J. et al. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant macrovascular disease: can insulin be too much or a good thing? // *Diabetes Obes. Metab.*— 2011.— Vol. 13.— P. 1073—1087.
- Schisano B., Tripathi G., McGee K. et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells // *Diabetologia.*— 2011.— Vol. 54.— P. 1219—1226.
- Siegelaar S.E., Kerr L., Jacober S.J., Devries J.M. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study // *Diabetes Care.*— 2011.— Vol. 34.— P. 855—857.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.*— 2000.— Vol. 321.— P. 405—412.
- Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia.*— 2003.— Vol. 46.— P. 733—749.
- The Diabetes Control Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353.— P. 2643—2653.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362.— P. 1463—1476.
- The ORIGIN Trial Investigators. Rationale, design and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycaemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) // *Am. Heart J.*— 2008.— Vol. 155.— P. 26—32.
- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Eng. J. Med.*— 2012.— Vol. 367.— P. 319—328.
- Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress and diabetes // *J. Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 115.— P. 111—119.
- Zoungas S., Chalmers J., Nicomiya T. et al. Association of HbA_{1c} levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds // *Diabetologia.*— 2012.— Vol. 55.— P. 636—643.

В.А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Інсулінотерапія при цукровому діабеті 2 типу: антиатерогенний чи проатерогенний ефект?

Огляд присвячено актуальній проблемі сучасної ендокринології — інсулінотерапії при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу та її впливу на ризик виникнення макроваскулярних наслідків цього захворювання. Важливе місце відводиться обговоренню патогенетичних ланок атеросклерозу при ЦД 2 типу, таких як інсулінорезистентність і запалення, коливання рівня глюкози в крові, антиатерогенна чи проатерогенна дія інсуліну. Цікаві дані про ймовірні

клінічні наслідки інсулінотерапії при ЦД 2 типу. Наведено результати клінічних досліджень, що дозволяють поглибити уявлення про взаємозв'язок між інсуліном та атеросклерозом. У разі необхідності інсулінотерапії у хворих на ЦД 2 типу зроблено акцент на доцільність раннього використання низьких добових доз цього гормону порівняно з уведенням високих добових доз інсуліну на пізніх стадіях хвороби, коли зростає ризик макросудинних наслідків через проатерогенну дію високих доз інсуліну.

Ключові слова: інсулін, атеросклероз, глікемія, цукровий діабет 2 типу.

V.A. Chernyshov

GI «L.T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

**Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus:
is there antiatherogenic or proatherogenic effect?**

The review is devoted to an actual problem of contemporary endocrinology such as insulin therapy in type 2 diabetes mellitus (DM) and its influence on the risk of development of cardiovascular outcomes of this disease. An important place in the review is taken to discussion of some pathogenetic links of atherosclerosis such as insulin resistance and inflammation, blood glucose fluctuations, antiatherogenic or proatherogenic action of insulin. The data about some possible clinical outcomes of insulin therapy in type 2 DM are of special interest. The results of clinical trials allowing to deep our knowledge about a relationship between insulin and atherosclerosis are adduced. In case of need of insulin therapy in patients with type 2 DM a special accent is paid to expediency of an early application of low daily doses of this hormone compared with an introduction of high daily doses later in the disease process when a risk of macrovascular outcomes is increased due to proatherogenic action of high doses of insulin.

Key words: insulin, atherosclerosis, glycaemia, type 2 diabetes mellitus.