

# Возрастные особенности развития предиабетических нарушений углеводного обмена и их связь с функциональным состоянием эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и показателями липидного спектра крови



**В.П. Чижова**

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН  
Украины», Киев

**Цель работы** — оценить возрастные особенности развития предиабетических нарушений углеводного обмена и их связь с функциональным состоянием эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и показателями липидного спектра крови.

**Материалы и методы.** Обследовано 151 практически здорового пациента: 20–39 лет — 42, 40–59 — 40 и 60 лет и старше — 69. Всем им был проведен стандартный глюкозотолерантный тест с определением содержания глюкозы (глюкозооксидазным методом) и инсулина (иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов компании DRG, Германия). Также рассчитывали индексы инсулинорезистентности (НОМА), чувствительности к инсулину (Matsuda index), величину площади под кривыми глюкозы и инсулина. Оценивали липидный спектр крови и функциональное состояние эндотелия.

**Результаты и обсуждение.** Нарушение уровня глюкозы натощак наблюдается у 11,9 % лиц 20–39 лет, у 35 % — 40–59 лет и у 50,7 % — 60 лет и старше. Комбинированного нарушения толерантности глюкозе (НТГ) не отмечено у лиц 20–39 лет, оно наблюдалось у 7,5 % людей 40–59 лет и у 19 % — 60 лет и старше. У пациентов 60 лет и старше с комбинированным НТГ величина НОМА составила  $3,2 \pm 0,4$ , у лиц того же возраста без нарушений углеводного обмена —  $1,9 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). В группе людей пожилого возраста с НТГ по сравнению с группой людей того же возраста без НТГ также более высокие уровни глюкозы — ( $6,7 \pm 0,2$ ) и ( $5,3 \pm 0,1$ ) ммоль/л ( $p < 0,01$ ), инсулина — ( $8,9 \pm 1,4$ ) и ( $5,0 \pm 0,6$ ) мкЕд/мл ( $p < 0,05$ ), показатели площади под кривой содержания глюкозы — ( $1100 \pm 44$ ) и ( $814 \pm 27$ ) ммоль/(л·мин) ( $p < 0,01$ ) и инсулина — ( $5150 \pm 614$ ) и ( $2546 \pm 546$ ) мкЕд/(мл·мин) ( $p < 0,01$ ), уровни общего холестерина — ( $6,0 \pm 0,3$ ) и ( $5,2 \pm 0,2$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ), триглицеридов — ( $1,8 \pm 0,2$ ) и ( $1,1 \pm 0,1$ ) ммоль/л ( $p < 0,01$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности — ( $4,0 \pm 0,2$ ) и ( $3,2 \pm 0,2$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ), более низкое содержание холестерина липопротеинов высокой плотности — ( $1,3 \pm 0,01$ ) и ( $1,5 \pm 0,03$ ) ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Данные изменения коррелируют со снижением индекса чувствительности к инсулину ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ) и усугублением дисфункции эндотелия на уровне периферического звена микроциркуляторного русла.

**Выводы.** У практически здоровых людей 20–79 лет, сопоставимых по полу и индексу массы тела, частота предиабетических изменений увеличивается с возрастом: нарушение уровня глюкозы натощак отмечают у 11,9 % лиц в возрасте 20–39 лет, у 35 % — 40–59 и у 50,7 % — 60 лет и старше. Комбинированное нарушение толерантности глюкозе не наблюдается в 20–39 лет, его отмечают у 7,5 % людей в возрасте 40–59 лет и у 19 % — в 60 лет и старше. Возникновение предиабетических

---

Стаття надійшла до редакції 9 листопада 2012 р.

Чижова Валентина Петрівна, к. мед. н., провідний наук. співр.  
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67. Тел. (44) 431-05-29  
E-mail: valentimes@mail.ru

изменений углеводного обмена и гиперинсулинемии ассоциируется с развитием атерогенной гипер(дис)липидемии у лиц среднего возраста и имеет более выраженный характер после 60 лет, что сопровождается ухудшением возрастных изменений функции эндотелия сосудов микроциркуляторного звена сосудистого русла, по данным оценки объемной скорости кожного кровотока в состоянии покоя и при реактивной гиперемии.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, предиабетические состояния, стандартный оральный глюкозотолерантный тест, индекс инсулинорезистентности, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, дислипидемия.

Актуальность изучения особенностей развития предиабетических нарушений углеводного обмена у людей старше 60 лет и понимания взаимосвязи с показателями липидного спектра крови и функционального состояния эндотелия в гериатрической практике обусловлено как тенденцией к постарению населения в мире, так и увеличением частоты нарушений углеводного обмена в пожилом возрасте. Данная проблема имеет также и медико-социальное значение, так как распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) во всем мире достигла уровня пандемии и продолжает возрастать. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2000 г. в мире насчитывалось около 160 млн больных СД, причем большинство из них (90 %) страдают СД 2 типа [10, 20]. К 2025 г. прогнозируется еще большее увеличение количества больных СД 2 типа [30]. Не менее актуально выявление состояний, способных прогрессировать в СД 2 типа. Согласно современным представлениям, к таким состояниям относятся нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенная гликемия натощак, а также их сочетание [28, 15]. Данные изменения с 1990-х эксперты ВОЗ предложили объединить термином «предиабет». Сегодня в мире насчитывается около 314 млн человек с предиабетическими нарушениями. По прогнозам, через 20 лет их количество увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн [19]. По данным эпидемиологических исследований, СД 2 типа развивается в среднем у 5 % пациентов с предиабетом в год (от 3,6 до 8,7 %) и зависит от возраста, расовой принадлежности, степени ожирения [4–6]. Кроме того, НТГ является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а сам СД 2 типа можно считать эквивалентом ССЗ [8, 11, 16].

Доказано неблагоприятное влияние НТГ на прогноз развития и течения сердечно-сосудистой патологии [2, 12, 13, 18, 23, 28], особенно у людей старшего возраста. В литературе практически нет работ, в которых была бы проанализирована взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обмена, а также функционального состояния эндотелия на уровне микроциркуляторного русла у людей пожилого возраста.

**Цель работы** — оценить возрастные особенности развития предиабетических нарушений углеводного обмена и их связь с функциональным состоянием эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и показателями липидного спектра крови.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с требованиями GCP. Всем участникам до его начала была предоставлена в письменном виде детальная информация. Программа обследования, информация для пациента и форма информированного согласия пациента на участие в исследовании рассмотрены и утверждены этической комиссией ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (протокол № 1, 23.01.2008 г.). Каждый участник добровольно подписал форму согласия на участие в испытании.

В целях скрининга всем проводили комплексное медицинское обследование, которое включало общеклинические, лабораторные (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением содержания электролитов, креатинина, общего холестерина сыворотки крови, глюкозы) и инструментальные методы (ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя, велоэргометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек). Таким образом были тщательно отобраны группы людей (согласно возрастным нормативам, разработанным в Институте геронтологии НАМН Украины). Это были пациенты пожилого возраста (60 лет и старше) без патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем, без хронических заболеваний печени и почек, патологии кроветворной системы, сахарного диабета и других клинически выраженных заболеваний эндокринной системы.

Для выявления людей пожилого возраста с предиабетом проводили стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови определяли глюкозооксидазным методом в исходном состоянии (натощак) и через 60 и 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды. Толерантность к глюкозе считали нормальной, если ее уровень в плазме венозной крови натощак был 5,6–6,1 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки глюкозой — до 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак составлял 6,1–6,9 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой был меньше 7,8 ммоль/л, то состояние классифицировали как нарушение уровня глюкозы натощак. При уровне глюкозы натощак 6,1–6,9 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой — 7,8–11,1 ммоль/л состояние классифицировали как комбинированное нарушение толерантности к глюкозе [3, 25]. В ходе ОГТТ определяли концентрацию инсулина в плазме крови натощак,

через 60 и 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов компании DRG (Германия). По концентрации глюкозы и инсулина в дальнейшем рассчитывали индексы инсулинорезистентности (ИР) НОМА [22, 29], чувствительности к инсулину (ИЧИ) [21], а также площадь под кривыми глюкозы и инсулина [26].

Для расчета индекса НОМА использовали формулу:

$$\text{НОМА} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Критерием ИР считается значение индекса больше 2,77 [29].

ИЧИ определяли по формуле М. Matsuda [21]:

$$\text{ИЧИ} = \frac{10\,000}{\sqrt{G_0 \cdot I_0 \cdot G_c \cdot I_c}},$$

где  $G_0$  — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ОГТГ (мг/дл);  $I_0$  — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ОГТГ (мкЕд/мл);  $G_c$  — средняя концентрация глюкозы с 60-й по 120-ю минуту ОГТГ (мг/дл);  $I_c$  — средняя концентрация инсулина с 60-й по 120-ю минуту ОГТГ (мкЕд/мл).

Интегральные показатели ответа на ОГТГ устанавливали с помощью формул, предложенных М. Seltzer и соавторами:

$$\text{ППКГ} = 1/2(G_{60} - G_0) \cdot 60 + G_0 \cdot 60 + 1/2(G_{120} - G_{60}) \cdot 60 + G_{60} \cdot 60,$$

где ППКГ — площадь под кривой концентрации глюкозы (ммоль/(л·мин));  $G_0$  — концентрация глюкозы натощак;  $G_{60}$  и  $G_{120}$  — концентрация глюкозы на 60-й и 120-й минутах ОГТГ.

Аналогично рассчитывали площадь под кривой концентрации инсулина (ППКИ, мкЕд/(мл·мин)).

Показатели липидного спектра крови — уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) — определяли стандартными биохимическими методами в сыворотке венозной крови натощак на автоматическом биохимическом анализаторе Autolab (Boehringer Mannheim, Германия) с использованием реагентов компании Bio Systems (Испания). Уровни ОХС и ТГ изучали ферментативно-колориметрическим методом, ХС ЛПВП — методом преципитации с

фосфорно-вольфрамовой кислотой, а содержание ХС ЛПНП — по формуле Фридляльда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2.$$

Объемную скорость кожного кровотока (ОСКК) изучали по методике лазерной доплеровской флоуметрии на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре BLF-21D (Transonic Systems Inc, США), где объектом исследования была средняя треть внутренней поверхности предплечья. Функциональное состояние эндотелия изучали по методике, разработанной в отделении клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии НАМН Украины [9]. Оценивали ОСКК в области средней трети внутренней поверхности предплечья как в исходном состоянии, так и после функциональной пробы с созданием реактивной гиперемии путем пережатия сосудов плеча на протяжении 3 мин с давлением в манжете, превышающим уровень систолического на 50 мм рт. ст. Оценивали фоновый уровень объемной скорости кровотока, максимальную объемную скорость его после пережатия (ОСКК на пике реакции) и период восстановления показателей до исходной величины. Информация, полученная при анализе данных показателей, позволяет судить о функции эндотелия на уровне микроциркуляторного звена сосудистого русла.

Обследованы практически здоровые люди разного возраста: 42 человека молодого возраста, 40 — среднего и 69 — старше 60 лет (табл. 1).

Учитывая то, что в развитии НТГ важную роль играют избыточная масса тела и ожирение, определяли также индекс массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

У людей молодого возраста ИМТ составил  $(23,1 \pm 0,6)$  кг/м<sup>2</sup>, среднего —  $(27,5 \pm 0,8)$  кг/м<sup>2</sup>, старше 60 лет —  $(27,8 \pm 0,5)$  кг/м<sup>2</sup>.

После определения ИМТ, индекса НОМА и проведения ОГТГ были выделены группы практически здоровых (без ожирения, то есть ИМТ  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup>, без ИР, нарушений углеводного обмена) и подгруппы людей разного возраста с нарушением углеводного обмена (предиабетическими изменениями).

На основании этих результатов была создана база данных в системе Microsoft Excel. Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Рассчитывали средние значения показателей и их ошибки ( $M \pm m$ ).

Т а б л и ц а 1

## Распределение обследованных по возрасту и полу

Показатель	20–39 лет (n = 42)	40–59 лет (n = 40)	≥ 60 лет (n = 69)
Мужчины	17	13	32
Женщины	25	27	37
Средний возраст, годы	28,3 ± 1,0	49,7 ± 1,0	69,1 ± 0,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,1 ± 0,6	27,5 ± 0,8	27,8 ± 0,5



\* p < 0,05 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 20–39 лет;  
 \*\* p < 0,05 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 40–59 лет.

**Рисунок.** Частота предиабетических нарушений углеводного обмена у людей разного возраста

Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считали различия при p < 0,05. Для выявления связей между показателями проведен корреляционный анализ (рассчитывали коэффициенты парной корреляции Пирсона).

### Результаты и обсуждение

Проведение стандартного ОГТТ показало, что с возрастом растет также и частота встречаемости предиабетических нарушений. При ОГТТ только у 5 (11,9 %) людей молодого возраста отмечен уровень глюкозы натошак более 6,1 ммоль/л, у 14 (35 %) среднего и у 35 (50,7 %) старше 60 лет. Кроме того, гипергликемия натошак сочеталась с НТГ у 3 (7,5 %) людей среднего возраста и у 13 (19 %) старше 60 лет (рисунок). В то же время у молодых людей НТГ не выявлено. Изолированное НТГ (глюкоза натошак менее 6,1 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой – 7,8–11,1 ммоль/л) отмечали только у 1 человека среднего возраста и у 4 – пожилого.

Индекс НОМА 2,77 (критерий ИР) выявлен у 19 % (то есть у 8 из 42) молодых людей, у 25 % (у

10 из 40) – среднего возраста. Этот показатель увеличивался до 33 % (у 23 из 69) в группе людей старше 60 лет (p < 0,05 по сравнению с группой молодых лиц). Таким образом, частота ИР увеличивается с возрастом.

Показатель НОМА увеличивается с возрастом и прогрессированием нарушений углеводного обмена (табл. 2). Это можно объяснить тем, что для поддержания нормогликемии развивается компенсаторная гиперинсулинемия, а толерантность к глюкозе нарушается, вероятно, при срыве компенсаторных механизмов при достаточно высоком уровне инсулина.

Так, если ориентироваться не только на рост гликемии при ОГТТ у людей старше 60 лет, а проанализировать, во сколько раз увеличится площадь под кривой глюкозы и инсулина, станет очевидным следующее. По сравнению с группой людей молодого возраста при увеличении площади под кривой содержания глюкозы в группе с нарушением уровня глюкозы натошак в 1,3 раза у людей среднего возраста, в 1,4 раза – у пациентов старше 60 лет и в 1,6 раза – при комбинированном НТГ у людей старше 60 лет увеличивается площадь под кривой содержания инсулина соответственно в 1,5; 1,6 и 2,2 раза. То есть, у пожилых людей по мере усугубления предиабетических нарушений углеводного обмена выраженность гиперинсулинемии нарастает в большей степени, чем гипергликемии (табл. 3).

Так как нарушения обмена углеводов неразрывно связаны с изменением обмена липидов, проанализированы показатели липидного спектра крови. У лиц без нарушений углеводного обмена (см. табл. 3) с возрастом увеличивались уровни ОХС (p < 0,01) и ТГ (p < 0,05) без существенных изменений содержания ХС ЛПВП и ХС ЛПНП (p > 0,05). При нарушении уровня глюкозы натошак у людей среднего возраста увеличивалось содержание ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, но не изменялся уровень ХС ЛПВП по сравнению с показателями людей молодого возраста (p > 0,05). У пожилых пациентов нарушения углеводного обмена ассоциировались с увеличением уровней ОХС (p < 0,05), ТГ (p < 0,05) и ХС ЛПНП (p < 0,05) и снижением содержания ХС ЛПВП (p < 0,01), чего не наблюдали у людей молодого и среднего возраста без нарушений углеводного обмена (см. табл. 3).

Т а б л и ц а 2

**Индекс НОМА (M ± m) у людей разного возраста с различным состоянием углеводного обмена**

Углеводный обмен	20–39 лет (n = 42)	40–59 лет (n = 40)	≥ 60 лет (n = 69)
Без нарушений углеводного обмена	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,3*	1,9 ± 0,3*
Нарушение уровня глюкозы натошак	–	2,5 ± 0,5*	2,8 ± 0,7*
Комбинированное НТГ	–	–	3,2 ± 0,4**

\* p < 0,05 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 20–39 лет без нарушений углеводного обмена;

\*\* p < 0,05 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 60 лет и старше без нарушений углеводного обмена.

Т а б л и ц а 3

Показатели углеводного и липидного обмена у людей разного возраста с различным состоянием углеводного обмена ( $M \pm m$ )

Показатель	Без нарушений углеводного обмена			Нарушение уровня глюкозы натощак		Комбинированное НТГ
	20–39 лет (n = 30)	40–59 лет (n = 17)	≥ 60 лет (n = 20)	40–59 лет (n = 14)	≥ 60 лет (n = 22)	≥ 60 лет (n = 13)
Глюкоза, ммоль/л						
Исходно	5,6 ± 0,1	5,5 ± 0,1	5,3 ± 0,1 *	6,6 ± 0,1 ***§§	6,7 ± 0,1 ***§§	6,7 ± 0,2 ***§§
Через 60 мин ОГТТ	6,5 ± 0,3	7,5 ± 0,3 *	7,8 ± 0,4 *	8,2 ± 0,4 **	9,5 ± 0,5 ***§@	10,3 ± 0,7 ***§@
Через 120 мин ОГТТ	5,5 ± 0,2	5,6 ± 0,2	6,3 ± 0,2** #	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,3	8,8 ± 0,2 ***§@SS
Площадь под кривой содержания глюкозы, ммоль/(л·мин)	671 ± 18	668 ± 24	814 ± 27 ***	875 ± 33 ***	963 ± 30 ***§§	1100 ± 44 ***§@S
Инсулин, мкЕд/мл						
Исходно	4,6 ± 0,5	6,1 ± 0,8	5,0 ± 0,6	7,3 ± 2,0 ##	12,4 ± 2,5 ***§§	8,9 ± 1,4 **§
Через 60 мин ОГТТ	28,8 ± 15,3	20,0 ± 4,1	19,0 ± 3,1	41,7 ± 10,3 *§	47,5 ± 14,9 *	54,7 ± 8,1 **§§
Через 120 мин ОГТТ	15,3 ± 1,8	15,5 ± 3,2	26,9 ± 8,6	30,8 ± 5,3 **	25,2 ± 4,2 *	42,5 ± 5,5 ***§
Площадь под кривой содержания инсулина, мкЕд/(мл·мин)	2328 ± 240	2198 ± 295	2546 ± 546	3480 ± 648 *	3850 ± 684 ##	5150 ± 614 ***§§
ОХС, ммоль/л	4,6 ± 0,2	5,7 ± 0,2 **	5,2 ± 0,2 *	5,6 ± 0,4 *	5,9 ± 0,2 **§	6,0 ± 0,3 **§
ТГ, ммоль/л	0,7 ± 0,1	1,20 ± 0,1 **	1,1 ± 0,1 **	1,3 ± 0,2 *	1,7 ± 0,2 **§	1,8 ± 0,2 **§§
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,0	1,5 ± 0,0 ##	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,0 ***§§	1,3 ± 0,0 ***§§
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,2	3,7 ± 0,2 **	3,2 ± 0,2	3,6 ± 0,3 *	3,8 ± 0,2 **§	4,0 ± 0,2 **§
ИЧИ	13,3 ± 2,1	14,1 ± 2,8	13,5 ± 2,1	8,9 ± 1,2 *	8,6 ± 1,2 *§	4,6 ± 0,8 ***§@SS

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 20–39 лет без нарушений углеводного обмена;

# p < 0,05; ## p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 40–59 лет без нарушений углеводного обмена;

§ p < 0,05; §§ p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 60 лет и старше без нарушений углеводного обмена;

@ p < 0,05; @# p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 40–59 лет с нарушением уровня глюкозы натощак;

S p < 0,05; SS p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 60 лет и старше с нарушением уровня глюкозы натощак.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ассоциация ИР и гиперинсулинемии с развитием атерогенной гипер(дис)липидемии [16] характерна для лиц пожилого возраста и не наблюдается в среднем возрасте ( $p > 0,05$ ).

При нарушении уровня глюкозы натощак у людей среднего возраста увеличиваются уровни ОХС ( $p < 0,05$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ) и ЛПНП ( $p < 0,05$ ), что носит более выраженный характер в пожилом возрасте ( $p < 0,01$ ; см. табл. 3). Корреляционный анализ позволил установить, что данные изменения коррелируют с ИЧИ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ) у людей старше 60 лет, в среднем же возрасте такая взаимосвязь не выявляется. Вероятно, с возрастом в развитии ИР играет роль периферический фактор (снижение чувствительности периферических тканей к инсулину).

При оценке средних показателей эндотелиальной функции по данным пробы с реактивной гиперемией (табл. 4) уже в среднем возрасте выявлено достоверное снижение уровня ОСКК в исходном состоянии (на фоне) по сравнению с группой здоровых людей как молодого, так и среднего возраста. С увеличением возраста (группа людей старше 60 лет) при комбинированном НТГ отмечают не только снижение уровня ОСКК на фоне, но и снижение его на пике постокклюзионной реактивной гиперемии, а также укорочение времени восстановления ОСКК к исходному уровню ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями практически здоровых людей как молодого возраста ( $p < 0,05$ ), так и среднего. По сравнению со здоровыми людьми пожилого возраста у их сверстников с комбинирован-

Т а б л и ц а 4

## Показатели лазерной доплеровской флоуметрии у людей разного возраста с разным углеводным обменом

Показатель	Без нарушений углеводного обмена			Нарушение уровня глюкозы натощак		Комбинированное НТГ
	20–39 лет (n = 30)	40–59 лет (n = 17)	≥ 60 лет (n = 20)	40–59 лет (n = 14)	≥ 60 лет (n = 22)	≥ 60 лет (n = 13)
ОСКК в исходном состоянии, мл/(мин · 100 г)	1,22 ± 0,06	1,10 ± 0,01	1,04 ± 0,04 *	0,93 ± 0,01 ***§	0,96 ± 0,06 **	0,98 ± 0,08 ***
ОСКК на пике реакции, мл/(мин · 100 г)	6,74 ± 0,49	5,70 ± 0,40	5,90 ± 0,32	5,30 ± 0,40 *	5,20 ± 0,40 *	4,60 ± 0,38 **§
Время восстановления, с	132,8 ± 13,0	118,0 ± 7,4	108,8 ± 8,3	111,9 ± 9,7	100,0 ± 10,6	93,1 ± 9,1 ***

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 20–39 лет без нарушений углеводного обмена;

† p < 0,05; †† p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 40–59 лет без нарушений углеводного обмена;

§ p < 0,05; §§ p < 0,01 по сравнению с показателями у лиц в возрасте 60 лет и старше без нарушений углеводного обмена.

ным НТГ выявлены тенденция к еще более выраженному снижению уровня ОСКК в исходном состоянии и укорочению времени восстановления ОСКК к исходному уровню, а также достоверное снижение содержания ОСКК на пике постокклюзионной реактивной гиперемии (p < 0,05). Данные изменения свидетельствуют о более выраженной дисфункции эндотелия у людей старше 60 лет при комбинированном НТГ. Таким образом, нарушение углеводного обмена ассоциируется с усугублением возрастных изменений функционального состояния эндотелия на уровне микроциркуляторного звена сосудистого русла.

Уменьшение (укорочение) времени восстановления показателей ОСКК свидетельствует о снижении адекватного синтеза азота оксида. Сходные данные получены в различных исследованиях при проведении пробы с пережатием крупных сосудов у больных СД 2 типа [24].

Хроническая гипергликемия приводит к увеличению количества гликозилированного гемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования [20], которые снижают доступность или «гасят» активность азота оксида и наряду с атерогенной гипер(дис)липидемией и другими факторами способствуют нарушению функции эндотелия [17].

Однако следует учитывать и возможность неблагоприятного влияния дисфункции эндотелия на выраженность ИР. Чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий

и попасть в межклеточное пространство. При нарушении функционального состояния эндотелия трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Развитию эндотелиальной дисфункции наряду с ИР способствует и периваскулярное отложение жира, нарушающее сосудистый тонус и реактивность сосудистого русла [1, 7].

### Выводы

У практически здоровых людей в возрасте 20–79 лет, сопоставимых по полу и индексу массы тела, частота встречаемости предиабетических изменений увеличивается с возрастом: нарушение уровня глюкозы натощак встречается у 11,9 % лиц в возрасте 20–39 лет, у 35 % – 40–59 и у 50,7 % – 60 лет и старше. Комбинированного нарушения толерантности к глюкозе не отмечено у лиц в возрасте 20–39 лет, его наблюдали у 7,5 % лиц в возрасте 40–59 лет и у 19 % – 60 лет и старше.

Предиабетические изменения углеводного обмена и гиперинсулинемия ассоциируются с развитием атерогенной гипер(дис)липидемии у людей среднего возраста и носят более выраженный характер после 60 лет, что сопровождается усугублением возрастных изменений функции эндотелия сосудов микроциркуляторного звена сосудистого русла, по данным оценки объемной скорости кожного кровотока в состоянии покоя и при реактивной гиперемии.

### Литература

1. Байрамчуков Ф.Н., Булгакова А.Д., Куреленкова М.Е. и др. Обмен веществ через призму метаболического синдрома // Тер. арх. – 2002. – № 12. – С. 24–26.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 1999. – Т.1, № 2. – С. 14–18.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: Мед. инф. агентство, 2006. – 344 с.
4. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунца Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 68 с.
5. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 432 с.

7. Кобалава Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения // Русск. мед. журн.— 2005.— Т. 13.— № 7.— С. 451—458.
8. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? // Кардиоваск. терап. и профилактика.— 2005.— Т. 4, № 6.— Ч. 1.— С. 89—96.
9. Пат. 46415А України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Способ определения функционального состояния эндотелия микрососудов у лиц пожилого возраста — № 2001074868.— Заявл. 11.07.2001.— Опубл. 15.05.2002, Бюл. № 5, 2002 г.
10. Сунцов Ю.И., Маслова О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет.— 2011.— № 3.— С. 6—11.
11. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease // Diab. Obes. Metab.— 1999.— Vol. 1 (suppl. 1).— P. S23—31.
12. Countinho M., Gentine I.C. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data on 20 studies of 95,783 individuals followed for 12, 4 years // Diabetes Care.— 1999.— Vol. 22.— P. 233—240.
13. Darges N., Saller B., Haude M. et al. Insulin sensitivity and coronary vasoreactivity: Insulin sensitivity relates to adenosine — stimulated coronary flow response in human subject // Clin. Endocrinol.— 2004.— N 6.— P. 724—731.
14. Diabetes care: implications of the diabetes control and complications trial // Diab. Care.— 2000.— N 23 (1).— P. S24—S26.
15. Dalla Man C., Bock G., Campioni M. et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance // Diabetes.— 2006.— Vol. 55.— P. 3536—3549.
16. Haffner S.M. Hyperinsulinemia in a population at high risk for NIDDM // N. Engl. J. Med.— 1986.— Vol. 315.— P. 220—224.
17. Hogikyan R., Galecki A., Pitt B. et al. Specific Impairment of Endothelium-dependent vasodilation in subjects with type 2 diabetes independent of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 1998.— Vol. 83.— P. 1946—1952.
18. Koh-Banerjee P., Wang Y., Hu F.B. et al. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men // Am. J. Epidemiol.— 2004.— Vol. 159.— P. 1150—1159.
19. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995—2025. Prevalence, numerical estimates, and projections // Diabetes Care.— 1998.— Vol. 21.— P. 1414—1431.
20. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med.— 1996.— Vol. 124.— P. 90—96.
21. Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp // Diabetes Care.— 1999.— Vol. 22.— P. 1462—1470.
22. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia.— 1985.— Vol. 28.— P. 412—419.
23. Nigro J., Osman N., Dart A. et al. Insulin resistance and atherosclerosis // Endocrine Reviews.— 2006.— Vol. 27.— P. 242—259.
24. Poston L., Taylor P. Endothelium-mediated vascular function in insulin-dependent diabetes mellitus // Clin. Sci.— 1995.— Vol. 88.— P. 245—255.
25. Ryden L., Standl E., Bartnik M., Van den Berghe G., Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J.— 2007.— Vol. 28.— P. 88—136.
26. Seltzer M., Allen W., Herron A., Brenna M. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus // J. Clin. Invest.— 1969.— Vol. 46.— P. 323—330.
27. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 3160—3167.
28. Tian H., Pan C., Lu J. Prevalence and risk factors of hypertension and coronary heart disease in the subjects with abnormal glucose metabolism // Cien Saude Colet.— 2010.— Vol. 15.— P. 1073—1080.
29. Vogeser M., Konig D., Frey I. et al. Fasting serum insulin and the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) in the monitoring of lifestyle interventions in obese persons // Clin. Biochem.— 2007.— Vol. 40.— P. 964—968.
30. Wild S., Roglic G. et al. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care.— 2004.— Vol. 7.— P. 1047—1053.

## Вікові особливості розвитку предіабетичних порушень вуглеводного обміну та їх зв'язок з функціональним станом ендотелію судин мікроциркуляторного русла і показниками ліпідного спектра крові

**В.П. Чижова**

**Мета роботи** — оцінити вікові особливості розвитку предіабетичних порушень вуглеводного обміну та їх зв'язок з функціональним станом ендотелію судин мікроциркуляторного русла і показниками ліпідного спектра крові.

**Матеріали і методи.** Обстежено 151 практично здорову особу: віком 20—39 років — 42, 40—59 — 40 і 69 у віці 60 років і старших. Всім обстеженим проведено стандартний глюкозотолерантний тест із визначенням вмісту глюкози (глюкозооксидазним методом) та інсуліну (імуноферментним методом з використанням стандартних наборів компанії DRG, Німеччина). Також розраховували індекси інсулінорезистентності (НОМА), чутливості до інсуліну (Matsuda index), величину площі під кривими глюкози та інсуліну. Оцінювали ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію.

**Результати та обговорення.** Порушення рівня глюкози виявлено у 11,9 % осіб віком 20—39 років, у 35 % — 40—59 і у 50,7 % — 60 років та старших. Комбінованого порушення толерантності до глюкози (ПТГ) не зауважено у пацієнтів віком 20—39 років, виявлено таке порушення у 7,5 % осіб 40—59 років та у 19 % — 60 років та старших. У осіб віком 60 років і старших із комбінованим ПТГ величина індексу НОМА становила  $3,2 \pm 0,4$ , в осіб того ж самого віку без порушень вуглеводного обміну —  $1,9 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). У людей похилого віку з ПТГ порівняно з особами такого ж самого віку без ПТГ виявлено вищий початковий рівень глюкози —  $(6,7 \pm 0,2)$  і  $(5,3 \pm 0,1)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), інсуліну —  $(8,9 \pm 1,4)$  і  $(5,0 \pm 0,6)$  мкОд/мл ( $p < 0,05$ ), показників площі під кривою вмісту глюкози —  $(1100 \pm 44)$  і  $(814 \pm 27)$  ммоль/(л·хв) ( $p < 0,01$ ) та інсуліну —  $(5150 \pm 614)$  і  $(2546 \pm 546)$  мкОд/(мл·хв) ( $p < 0,01$ ), рівні загального холестерину —  $(6,0 \pm 0,3)$  і  $(5,2 \pm 0,2)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів —  $(1,8 \pm 0,2)$  і  $(1,1 \pm 0,1)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності —  $(4,0 \pm 0,2)$  і  $(3,2 \pm 0,2)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), нижчий вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності —  $(1,3 \pm 0,01)$  і  $(1,5 \pm 0,03)$  ммоль/л

( $p < 0,01$ ). Зазначені зміни корелюють зі зниженням індексу чутливості до інсуліну ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ) та поглибленням дисфункції ендотелію на рівні периферичної ланки мікроциркуляторного русла.

**Висновки.** У практично здорових людей, порівнюваних за статтю та індексом маси тіла, частота предіабетичних змін зростає з віком: порушення толерантності до глюкози натще виявляють у 11,9 % осіб віком 20–39 років, у 35 % – 40–59 років та у 50,7 % – 60 років і старших. Комбіноване порушення толерантності до глюкози не характерне для 20–39 років, але його виявляють у 7,5 % пацієнтів віком 40–59 років та у 19 % – 60 років і старших. Предіабетичні зміни вуглеводного обміну і гіперінсулінемія асоціюються з розвитком атерогенної гіпер(дис)ліпідемії у осіб середнього віку. Вони мають виразніший характер у осіб, віком понад 60 років, що супроводжується погіршенням вікових змін функцій ендотелію судин мікроциркуляторної ланки судинного русла, за даними оцінки об'ємної швидкості шкірного кровоплину в стані спокою та за реактивної гіперемії.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, предіабетичні стани, стандартний оральний глюкозотолерантний тест, індекс інсулінорезистентності, дисфункція ендотелію, мікроциркуляція, дисліпідемія.

## Age peculiarities of pre-diabetic disorders of carbohydrate metabolism and their relationship with functional state of microvasculature endothelium and indicators of blood lipid profile

V.P. Chyzhova

**The purpose** – to examine age peculiarities of pre-diabetic disorders of carbohydrate metabolism and their relationship with functional state of microvasculature endothelium and indicators of blood lipid profile

**Materials and methods.** The study included a total of 151 non-diabetic subjects: age 20–39 – 42 persons, age 40–59 – 40 persons and age 60 and older – 69. All of them underwent a standard glucose tolerance test (SGTT) with determination of glucose (glucose oxidase autoanalyser) and insulin (ELISA using standard sets of DRG, Germany). We also calculated the indices of insulin resistance (HOMA), insulin sensitivity (Matsuda index), the size of the area under the curves of glucose and insulin. Lipid levels and functional state of the endothelium were assessed.

**Results and discussion.** Violation of glucose was detected in 11.9 % of people aged 20–39 years, 35 % of those aged 40–59 and 50.7 % of patients aged 60 years and older. Combined glucose intolerance (GI) was not observed in patients aged 20–39 years; this disorder was found in 7.5 % of those aged 40–59 years and 19 % of patients aged 60 and older. HOMA index was  $3.2 \pm 0.4$  in persons aged 60 years and older with a combined GI. In the persons of the same age without carbohydrate metabolism disorders it was  $1.9 \pm 0.3$  ( $p < 0.05$ ). Older people with GI compared with persons of the same age without GI revealed higher initial glucose – ( $6.7 \pm 0.2$ ) and ( $5.3 \pm 0.1$ ) mmol/l ( $p < 0.01$ ), insulin – ( $8.9 \pm 1.4$ ) and ( $5.0 \pm 0.6$ )  $\mu\text{U}/\text{ml}$  ( $p < 0.05$ ), indicators of area under the curve of glucose – ( $1100 \pm 44$ ) and ( $814 \pm 27$ ) mmol/(l·min) ( $p < 0.01$ ) and insulin – ( $5150 \pm 614$ ) and ( $2546 \pm 546$ )  $\mu\text{U}/(\text{ml} \cdot \text{min})$  ( $p < 0.01$ ), total cholesterol – ( $6.0 \pm 0.3$ ) and ( $5.2 \pm 0.2$ ) mmol/l ( $p < 0.05$ ), triglycerides – ( $1.8 \pm 0.2$ ) and ( $1.1 \pm 0.1$ ) mmol/l ( $p < 0.01$ ), low density lipoprotein cholesterol – ( $4.0 \pm 0.2$ ) and ( $3.2 \pm 0.2$ ) mmol/l ( $p < 0.05$ ), lower level of high density lipoprotein cholesterol – ( $1.3 \pm 0.01$ ) and ( $1.5 \pm 0.03$ ) mg/l ( $p < 0.01$ ). These changes correlate with decreased insulin sensitivity index ( $r = 0.58$ ;  $p < 0.01$ ) and aggravated endothelial dysfunction at the level of peripheral microvasculature.

**Conclusions.** In healthy people, matched by gender and body mass index, the frequency of pre-diabetic abnormalities increases with age: impaired glucose tolerance on an empty stomach was detected in 11.9 % of persons aged 20–39 years, 35 % of those aged 40–59 and 50.7 % of 60 years old people and older. Combined glucose intolerance is not typical for 20–39 years old persons, but it was found in 7.5 % of patients aged 40–59 years and 19 % of those aged 60 and older. Pre-diabetic changes in carbohydrate metabolism and hyperinsulinemia are associated with the development of atherogenic hyper(dis)lipidemia in middle-aged persons. They have a more distinctive character in individuals over 60 years old and are accompanied by deterioration of age changes in functions of endothelium of microcirculatory level of vasculature, according to estimates of volumetric rate of skin blood flow at rest and at reactive hyperemia.

**Key words:** insulin resistance, pre-diabetic state, standard oral glucose tolerance test, index of insulin resistance, endothelial dysfunction, microcirculation, dyslipidemia.