

УДК 612.122.1:616.12-009.72:616.379-008.64

Р.Г. САЙФУТДИНОВ, А.Ф. ГАРИПОВА, Г.Р. ВАГАПОВА

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Гликемия как проаритмический фактор у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, тел. +7-917-391-11-24, e-mail: rgsbancorp@mail.ru

Гарипова Алсу Фаритовна — ассистент кафедры терапии, тел. +7-905-310-02-12, e-mail: garalsu@bk.ru

Вагапова Гульнар Рифатовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, тел. +7-917-269-59-28, e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

В статье обсуждаются вопросы нарушения процессов реполяризации миокарда у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа. Особое внимание уделяется зависимости между уровнем гликемии и удлинением QT-интервала. Как гипогликемия, так и гипергликемия, удлиняют интервал QT, увеличивая риск возникновения опасных желудочковых нарушений ритма.

Ключевые слова: интервал QT, желудочковые экстрасистолы, гипергликемия, гипогликемия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

R.G. SAYFUTDINOV, A.F. GARIPOVA, G.R. VAGAPOVA

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Glycemia as proarrhythmic factor at patients with stable angina and type 2 diabetes

Sayfutdinov R.G. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Therapy, tel. +7-917-391-11-24, e-mail: rgsbancorp@mail.ru

Garipova A.F. — Assistant of the Department of Therapy, tel. +7-905-310-02-12, e-mail: garalsu@bk.ru

Vagapova G.R. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Endocrinology, tel. +7-917-269-59-28, e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

The article discusses the problem of myocardial repolarization of the patients with stable angina and type 2 diabetes. Particular attention to the connection between the level of the blood glucose and the duration of the interval QT is paid. Also particular attention to the relation between the level of blood glucose and the prolongation of the QT interval is paid. Hypoglycemia and hyperglycemia prolong interval QT, increasing the risk of fatal ventricular arrhythmias.

Key words: Interval QT, ventricular arrhythmias, hyperglycemia, hypoglycemia, coronary heart disease, type 2 diabetes.

Профилактика угрожающих жизни состояний и внезапной сердечной смерти (ВСС) является приоритетным направлением кардиологии. В Российской Федерации от нее ежегодно умирают 200-250 тысяч человек [1]. В 80% случаев в основе ее возникновения лежит ИБС.

Стабильная стенокардия и сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) — широко распространенные заболевания, сочетание которых увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и ВСС. Сахарный диабет вызывает нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков и воз-

никновение аритмий, в том числе и пароксизмов желудочковой тахикардии. Высокая смертность среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД 2-го типа диктует необходимость поиска надежных маркеров развития опасных желудочковых аритмий и ВСС.

В последние годы особое внимание уделяется изучению длительности интервала QT. Удлиненный интервал QT является предиктором фатальных желудочковых нарушений ритма и ВСС [2]. Девятилетнее проспективное исследование MONICA/KORA показало, что удлиненный интервал QTc более 440



мс ассоциируется с трехкратным повышением ВСС у пациентов с СД и двукратным — у пациентов без СД [3].

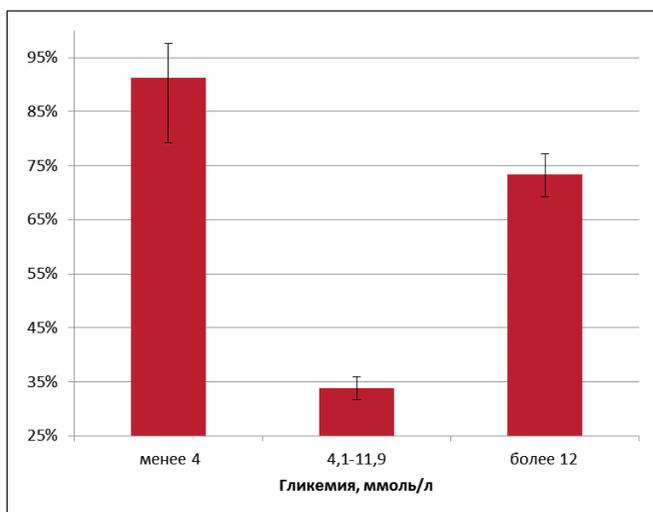
В этом плане работы в основном посвящены СД 1-го типа [4-7]. Так, у этих больных во время эпизодов ночной гипогликемии выявлено удлинение интервала QT и нарушение сердечного ритма в виде наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии [4]. T.F. Christensen (2010) установлено удлинение интервала QT при гипогликемии ниже 3,5 ммоль/л [5]. Им же с соавт. (2014) зарегистрировано удлинение интервала QTc после подкожной болюсной инфузии инсулина по сравнению с исходными значениями (433 ± 39 и 403 ± 20 мс соответственно; $p < 0,001$) [6]. L. Nguyen с соавт. (2013) определили, что у больных СД 1-го типа интервал QTc тесно связан с гипергликемией [7].

Литературы, посвященной данной проблеме у больных СД 2-го типа недостаточно. Так, A.J. Cox с соавт. (2014) установили, что показатель QTc-интервала является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе больных СД 2-го типа [8]. Xiang Li с соавт. (2012) определили, что удлинение интервала QTc более 440 мс встречается у 30,1% больных СД 2-го типа. Авторы предположили, что у этих больных, наряду с гипергликемией удлинение интервала QT могут вызывать и низкие уровни гликемии [9]. J.W. Veom с соавт. (2013) показали достоверное удлинение интервала QT во время эпизодов гипогликемии по сравнению с показателем при нормальных значениях глюкозы крови ($447,6 \pm 18,2$ и $417,2 \pm 30,6$ мс соответственно, $p < 0,05$). При этом значения натрия и калия во время гипогликемии оставались в пределах нормы [10].

К сожалению мало работ, касающихся удлинению интервала QT у больных с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без СД 2-го типа [11, 12]. В исследовании S. Chugh с соавт. (2009) показано, что средний интервал QTc в группе больных ИБС с внезапной сердечной смертью в анамнезе достоверно выше (450 ± 45 мс), чем у больных ИБС без эпизодов ВСС в анамнезе (433 ± 37 мс) [11].

Цель исследования — влияние различных уровней гликемии на длительность интервала QT у пациентов со стабильной стенокардией и СД 2-го типа.

Рисунок 1.
Длительность интервала QTc у обследуемых



Материалы и методы

Обследовано 34 больных стабильной стенокардией в сочетании с СД 2-го типа и 36 пациентов со стабильной стенокардией без СД 2-го типа. Контроль составил 31 здоровый человек. Всем обследованным синхронно мониторировались ЭКГ и гликемия. Холтер ЭКГ регистрировали на системе «Инкарт» (Кардиотехника-04-8(м), Санкт-Петербург, Россия). Глюкоза мониторировалась на системе CGMS (MedtronicMiniMed, USA). Интервал QT и гликемия анализировались каждые 6 минут. Получено 240 измерений интервала QT и 240 значений глюкозы крови у каждого пациента. Также обследованным оценивалось артериальное давление, общий холестерин, калий, натрий, кальций. В 1-й группе дополнительно определялся гликозилированный гемоглобин (HbA1c).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы электронных таблиц (Microsoft Office Excel 2007 с пакетом «Анализ данных»), онлайн-калькуляторов (Clinical Decision Making Calculators, 2004 University of Oklahoma Health Sciences Center, <http://www.fammed.ouhsc.edu/robhamm/cdmcalc.htm>).

Использовали 95%-ные доверительные интервалы для истинных средних как для описания и визуализации изучаемых признаков, так и в качестве критериев значимости. Для их сравнения применяли дисперсионный анализ и t-тест с поправкой Бонферони. Данные на рисунках и таблицах представлены как среднее и 2 стандартных отклонения.

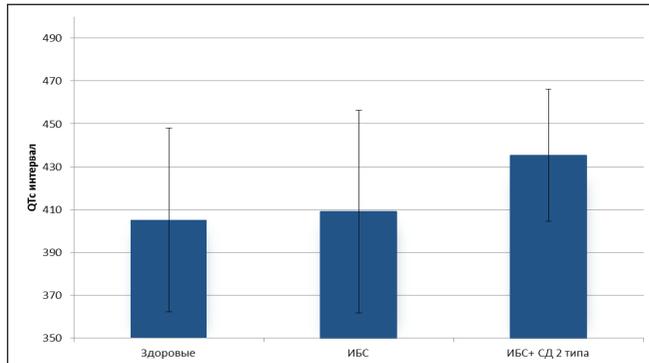
Истинные доли обозначены 95%-ными доверительными интервалами, построенными на основе биномиального распределения.

Таблица 1.
Длительность интервала QTc в зависимости от уровня гликемии у больных ИБС с СД 2-го типа

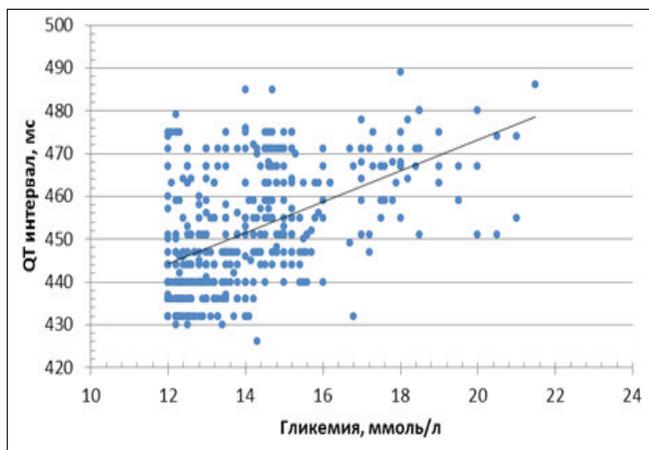
Гликемия, ммоль/л	Наблюдения	QT интервал, мс±2S
3-4	65	454±9,4
4,1-5	71	440±15,1
5,1-6	153	435±12,9
6,1-7	387	434±11,4
7,1-8	442	431±15,1
8,1-9	438	433±13,2
9,1-10	340	437±15,2
10,1-11	238	435±11,8
11,1-12	232	434±13,0
12,1-13	168	441±14,3
13,1-14	97	445±15,2
14,1-15	93	456±13,9
15,1-16	80	452±12,5
16,1-17	58	451±19,4
17,1-18	31	464±10,9
18,1-19	18	469±8,2
19,1-20	12	467±11,4
20,1-21	8	472±15,6

Рисунок 2.

Распространенность удлиненного интервала QT более 440 мс у больных стабильной стенокардией с сахарным диабетом при различных уровнях гликемии

**Рисунок 3.**

Корреляция между интервалом QT и гликемии у больных стабильной стенокардией с сахарным диабетом с уровнем гликемии более 12 ммоль/л



Для выявления принадлежности изучаемых признаков нормальному распределению сравнивали выборочные средние и медианы.

Результаты и обсуждение

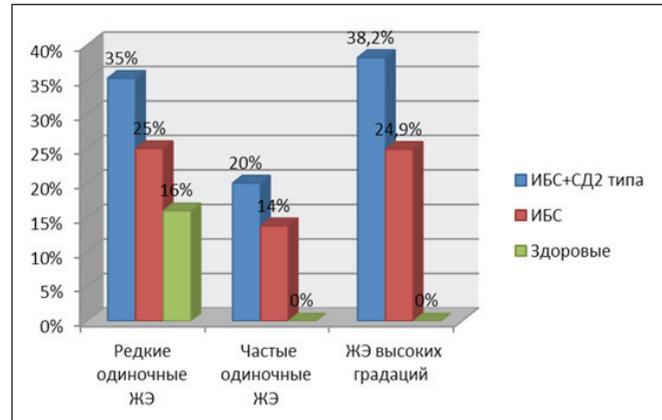
Установлено, что среднее значение QTc в группе больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа было статистически значимо выше, чем в группе больных ИБС без СД и в контрольной группе (435, 409 и 405 мс соответственно $p < 0,01$) (рис. 1).

Для определения влияния глюкозы крови на интервал QTc были измерены средние значения QTc при различных уровнях гликемии. Установлено, что у больных стабильной стенокардией в сочетании с СД 2-го типа интервал QT более 440 мс наблюдался при гликемии ниже 4 и выше 12 ммоль/л. При этом наибольшие значения отмечались при гликемии от 3 до 3,9 ммоль/л (457 мс) и при уровне глюкозы крови выше 17 ммоль/л (464 мс) (табл. 1).

Так как при уровне гликемии ниже 4 и выше 12 ммоль/л отмечалось удлинение интервала QTc более 440 мс, данные значения определены как пограничные. Выделены 3 группы больных стабильной стенокардией с СД 2-го типа в зависимости от различных уровней гликемии. Первую составили пациенты с уровнем гликемии ниже 4 ммоль/л, вто-

Рисунок 4.

Частота обнаружения желудочковых нарушений ритма у обследуемых лиц



рую — с уровнем глюкозы крови 4,1-11,9 ммоль/л и третью — с гипергликемией выше 12 ммоль/л.

При этом оказалось, что частота удлинения интервала QTc более 440 мс была значительно выше в первой и третьей группе по сравнению со второй группой больных стабильной стенокардией с СД 2-го типа (рис. 2).

Учитывая различный механизм нарушения процессов реполяризации миокарда при гипо- и гипергликемии, определялась корреляционная зависимость между интервалом QTc и уровнем глюкозы крови в трех группах больных стабильной стенокардией с СД 2-го типа.

Корреляционный анализ связей длительности интервала QTc с уровнем глюкозы крови показал прямую связь между продолжительностью интервала QTc и гликемией в группе больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа с гипергликемией 12 ммоль/л и выше (коэффициент корреляции 0,6; $p < 0,01$) (рис. 3).

Достоверной корреляции между длительностью интервала QT и уровнем гликемии в других группах не выявлено.

Установлено, что у больных стабильной стенокардией в сочетании с СД 2-го типа чаще выявляются желудочковые экстрасистолы высоких градаций (III и IV класс по В. Lown и М. Wolf) по сравнению с больными без СД и здоровых лицами. Частота обнаружения желудочковых экстрасистол I и II класса также была выше в группе больных ИБС с СД 2-го типа, чем у пациентов с ИБС без диабета и у здоровой группы лиц (рис. 4).

Заключение

Сахарный диабет 2-го типа негативно влияет на процессы реполяризации миокарда у больных стабильной стенокардией. Гипогликемия ниже 4 ммоль/л и гипергликемия выше 12 ммоль/л часто сопровождаются удлинением интервала QTc более 440 мс.

У больных стабильной стенокардией в сочетании с СД 2-го типа чаще выявляются желудочковые экстрасистолы, в том числе экстрасистолы высоких градаций. Таким образом, у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом имеется повышенный риск развития фатальных желудочковых аритмий и ВСС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровоохранение в России. 2011: Стат. сб. / Росстат. — М., 2011. — 326 с.
2. Осипов А.И. Внезапная сердечная смерть (причины и профилактика) / А.И. Осипов, В.Ф. Байтингер, А.А. Сотников. — Томск, 2004. — 114 с.
3. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in diabetic and nondiabetic population: MONICA / KORA Augsburg Cohort Study / D. Ziegler, C.P. Zentai, S. Perz et al. // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31(3). — P. 556-61.
4. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes «the dead in bed» syndrome revisited / G.V. Gill., A. Woodward, I. Casson, P.J. Weston // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52. — P. 42-45.
5. Cristensen T.F. QT interval prolongation during spontaneous episodes hypoglycaemia in type 1 diabetes: the impact of heart rate correction / T.F. Cristensen // *Diabetologia*. — 2010. — P. 2036-41.
6. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes--bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes / T.F. Christensen, S.L. Cichosz, L. Tarnow et al. // *J Diabetes Complications*. — 2014. — Vol. 28(5). — P. 723-728.
7. Nguyen L. Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in Type 1 diabetic patients / L. Nguyen, S. Su, H.T. Nguyen // *ConfProc IEEE Eng Med Biol Soc*. — 2013. — P. 1819-1822.
8. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study / A.J. Cox, A. Azeem, J. Yeboah et al. // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37(5). — P. 1454-1461.
9. Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval among Chinese Patients with Type 2 Diabetes / Xiang Li, Hui Ren, Zhangrong Xu et al. // *Experimental Diabetes Research*. — 2012. — P. 1-6.
10. Corrected QT Interval Prolongation during Severe Hypoglycemia without Hypokalemia in Patients with Type 2 Diabetes / J.W. Beom, J.M. Kim, E.J. Chung et al. // *Diabetes Metab J*. — 2013. — Vol. 37(3). — P. 190-195.
11. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study / S. Chugh, K. Reinier, T. Singh et al. // *Circulation*. — 2009. — P. 663-670.
12. Effect of inpatient cardiac rehabilitation on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction / Z. Ansari, S. Rafat, M.V. Jorat et al. // *Acta Med Iran*. — 2013. — Vol. 51(9). — P. 604-610.