Нарушения углеводного обмена у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

☞ В.В. Толкачева*, Л.А. Бабаева**

* Кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН

** Кафедра факультетской терапии РУДН

Распространенность

Частота встречаемости **нарушений углеводного обмена (НУО)** у пациентов с **сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)** стремительно растет. **Сахарный диабет (СД) II типа** рассматривается как “неинфекционная пандемия”, которая охватила более 150 млн. человек, а к 2010 г. количество больных увеличится до 220 млн. [1]. В России СД II типа болеют 8 млн. человек [2], что составляет около 5–7% населения. Практически во всех эпидемиологических исследованиях более высокая заболеваемость СД II типа наблюдается у городского населения [1], у женщин, а также в группах лиц с низким социальным положением, ведущих малоподвижный образ жизни [3, 4].

У пациентов с СД II типа смертность от ССЗ выше в 3–4 раза, частота инсульта – в 2–3 раза по сравнению с пациентами без СД той же возрастной группы, а риск ампутации нижних конечностей (вследствие диабетической ангиопатии) в 10 раз выше, чем в общей популяции. Высокой распространенностью СД II типа и риском развития микро- и макрососудистых осложнений обусловлено создание специальных государственных программ, направленных на снижение заболеваемости. Так, в Швеции не наблюдалось увеличения заболеваемости за период с 1986 по 1999 г. на фоне проведения программы, направленной на изменение образа жизни [5].

Наличие СД II типа осложняет течение и своевременную диагностику целого ряда заболеваний, в частности **ишемической бо-**

лезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). Частота безболевого формы ИМ у пациентов с СД II типа составляет 10–20% в отличие от 1–4% в общей популяции [6], что приводит к более поздней диагностике и ухудшает результаты лечения. Особую опасность представляет большое количество осложнений ИМ (кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма) у пациентов с СД II типа; в течение 2 лет у 40% пациентов развивается рецидив ИМ с высокой частотой смертельных исходов [7]. Учитывая высокий риск внезапной смерти вследствие безболевых форм ИМ, большую частоту осложнений, а также высокую постинфарктную смертность у пациентов с СД II типа [8], представляет особый интерес изучение распространенности НУО у пациентов с ИБС и **острым коронарным синдромом (ОКС)**.

Первая работа, в которой указывается на наличие **нарушения толерантности к глюкозе (НТГ)** при ИМ, была опубликована в 1966 г. [9]. После этого большое число исследований было посвящено изучению частоты и характера НУО у пациентов с ИБС и ОКС (таблица). Частота известного СД II типа у пациентов с ИБС составляет 8–32%, впервые выявленного СД II типа – 4–31%, НТГ – 34–42%. У пациентов с острыми состояниями (ОКС, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма ишемического генеза) частота впервые выявленного СД II типа составляет 22%, НТГ – 36%, у пациентов со стабиль-

Частота встречаемости НУО у пациентов с ИБС

Исследование	Группа пациентов	Частота известного СД II типа	Частота впервые выявленного СД	Частота НТГ
EUROASPIRE II, 2001 [10]	8181 история болезни и 5556 пациентов с ИБС	20%	11%	
Euro Heart Survey, 2004 [11]	4961 пациент с ИБС, из них 2107 с ОКС	31%	22% (ОКС); 14% (стабильная ИБС)	36% (ОКС); 37% (стабильная ИБС)
Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes, 2002 [12]	10484 пациента с ОКС	21,1–31,7% у разных категорий пациентов		
VALIANT, 2004 [6]	14703 пациента с ИМ	23%	4%	

ными формами ИБС – 14 и 37% соответственно [11].

Значение различных методов в диагностике НУО

Трудности в диагностике СД объясняются отсутствием уникальных биологических маркеров, которые позволили бы четко выделить пациентов с СД из здоровой популяции. Диагностика СД основана на выявлении метаболических нарушений, исторически связанных с заболеванием, таких как гипергликемия.

Наиболее точно диагностировать **гипергликемию** позволяет определение глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы. Выбор диагностических критериев для этих тестов основывается на бимодальном распределении показателей в одной и той же популяции с частичным перекрытием значений у пациентов с СД и без СД. Показатели глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после нагрузки могут служить предикторами наличия диабетической ретинопатии или риска развития СД в будущем [13].

Измерения гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки являются единичными. Хотя эти методы очень важны для диагностики НУО, но определение только гликемии натощак или через 2 ч после нагрузки может привести к недоучету части пациентов с НУО.

В 1997 г. Международный комитет экспертов пересмотрел существующие диагностические критерии и классификацию СД, опубликованные в докладе Национальной группы по СД и Всемирной организации здравоохранения 1979 г. [14]. Основанием для этого послужили результаты эпидемиологических исследований. В настоящее время в качестве **критериев для диагностики СД** используют гликемию натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки [15]. Несмотря на то что эти критерии иногда выявляют одного и того же пациента, в большинстве случаев они не равнозначны. В европейском исследовании DECODE (n = 1517) лишь у 28% пациентов с СД наблюдалась гипергликемия и натощак, и через 2 ч после нагрузки, тогда как у 40% диагноз СД был поставлен на основании наличия только гипергликемии натощак, а у 32% – только через 2 ч после нагрузки [16]. У 51% пациентов с гипергликемией через 2 ч не было выявлено гипергликемии натощак, а 59% пациентов с гипергликемией натощак не имели гипергликемии через 2 ч после нагрузки. В исследовании NHANES III (США) с участием пациентов в возрасте 40–74 лет у 44% наблюдались оба критерия СД, у 14% – только гипергликемия натощак, у 42% – только гипергликемия через 2 ч после нагрузки [17]. Подобные различия между европейской и американской популяциями можно

объяснить большей долей в последней пациентов с избыточным весом (для которых более характерна гипергликемия натощак), а также исключением пациентов старше 75 лет, у которых чаще наблюдается гипергликемия через 2 ч после нагрузки. Различия в частоте выявления СД в зависимости от используемого диагностического теста могут быть объяснены наличием двух ранних форм СД II типа, отличающихся по метаболическим показателям. Это требует проведения дальнейших исследований, а пока нельзя определять наличие СД только на основании измерения гликемии натощак или через 2 ч после нагрузки.

Помимо СД II типа выделяют такие категории НУО, как **нарушение гликемии натощак (НГН)** и **нарушение толерантности к глюкозе**, которые служат предикторами СД II типа. Выбор нижней границы НГН и НТГ является достаточно произвольным. Значение верхней границы нормы для гликемии натощак (6,1 ммоль/л) взято из клинического лабораторного опыта, тогда как уровень 5,9 ммоль/л является 95% перцентилем нормального распределения этого показателя в большой популяции практически здоровых людей. Однако диапазон гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л охватывает более низкий процент популяции, чем категория НТГ [13]. В ряде исследований делались попытки определить, какое из нарушений углеводного обмена – НГН или НТГ – является лучшим предиктором СД II типа. Частота развития СД II типа в течение 5 лет наблюдения составляла, по разным данным, при изолированном НГН 22–33%, при изолированном НТГ – 20–34%, при сочетании НГН и НТГ – 38–65% (у лиц без НУО – 3,6–4,7%). Таким образом, максимальный риск развития СД II типа наблюдается у пациентов с сочетанием гипергликемии натощак и через 2 ч после нагрузки. При сравнительном анализе роли НУО как факторов риска развития СД II типа не было выявлено различий между группами с одинаковой частотой

НГН и НТГ [18]. Диагностическими критериями НГН являются показатели гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л, а НТГ – показатели гликемии через 2 ч после нагрузки 7,8–11,1 ммоль/л.

Наличие гипергликемии натощак и/или через 2 ч после нагрузки не указывает на поражение органов-мишеней, а отражает риск микро- и макрососудистых осложнений. В большинстве продольных исследований отмечено, что гипергликемия через 2 ч после нагрузки является лучшим предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем гипергликемия натощак [19, 20]. Для выявления возможной патологии у пациентов с нормальным уровнем глюкозы натощак стали проводить **оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)**, который является достаточно удобным способом диагностики НУО. Первые исследования с использованием ОГТТ в качестве диагностического метода имели несомненные преимущества, выражающиеся в сочетании высокой чувствительности теста и четко установленных временных точек, не зависящих от времени суток. Результаты этих исследований привели к доминирующему использованию гликемии через 2 ч после нагрузки в качестве “золотого стандарта”. Однако в настоящее время вновь произошло смещение акцентов: от использования для диагностики СД II типа гипергликемии натощак к выявлению гипергликемии через 2 ч после нагрузки и затем – к необходимости исследования обоих показателей. Большинство исследователей едины во мнении, что проведение ОГТТ должно стать рутинной процедурой [11]. По данным Colagiuri S. et al. (2004), в половине случаев диагноз впервые выявленного СД II типа ставится на основании показателей гликемии натощак, а в другой половине – гликемии через 2 ч после нагрузки. В исследовании Euro Heart Survey у пациентов с ИБС диагноз СД II типа в 2/3 случаев был выставлен после получения результатов ОГТТ [11]. Обсуждается ряд недостатков

ОГТТ, таких как более длительное пребывание пациента в клинике, трудности с приемом раствора глюкозы, а также более низкая воспроизводимость результатов по сравнению с исследованием гликемии натощак. В исследовании Paris Prospective Study [21] 72% пациентов с СД II типа, выявленным на основании гипергликемии через 2 ч после нагрузки, вернулись в состояние нормогликемии через 30 мес наблюдения (по сравнению с 42% пациентов, которым диагноз был поставлен на основании гипергликемии натощак).

С практической точки зрения важен вопрос о времени **проведения ОГТТ у пациентов с ОКС**. Для более ранней диагностики НУО и начала терапии необходимо определение гликемии натощак при поступлении, а также в каждый последующий день госпитализации [11]. Проведение ОГТТ возможно перед выпиской пациента из стационара.

Таким образом, одним из наиболее точных методов диагностики НУО у пациентов высокого риска является проведение ОГТТ. Однако требует уточнения клиническое значение и время проведения теста у пациентов с ОКС. Данный метод является достаточно трудоемким при выполнении в амбулаторных условиях, но может считаться приемлемым в стационаре.

НУО как фактор риска ССЗ

Первые данные о том, что уровень глюкозы в крови является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, были опубликованы в 1965 г. [22]. В 1999 г. был выполнен регрессионный метаанализ 20 исследований, включавших пациентов ($n = 95783$) без СД II типа, опубликованных с 1966 по 1996 г. [23]. Частота **сердечно-сосудистых событий** (ССС) составила 3707 случаев в течение 12,4 лет. Была выявлена достоверная взаимосвязь между частотой ССС и гипергликемией натощак (в 6 исследованиях), через 2 ч (в 7 исследова-

ниях) и через 1 ч после нагрузки (в 5 исследованиях). Уровень гликемии натощак $>6,1$ ммоль/л увеличивал риск ССС в 1,33 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,67) по сравнению с уровнем глюкозы 4,2 ммоль/л, а уровень гликемии через 2 ч после нагрузки $>7,8$ ммоль/л приводил к увеличению риска ССС в 1,58 раза (95% ДИ 1,19–2,1).

Относительный риск ССС у пациентов с нарушениями регуляции углеводного обмена изучался в целом ряде исследований в различных странах. В исследовании Cardiovascular Health Study (пациенты старше 65 лет, $n = 4515$) была выявлена ассоциация между риском ССС и показателями гликемии натощак и постпрандиальной гликемии: относительный риск ССС и смерти составил у пациентов с НГН 1,39 (95% ДИ 1,09–1,77), при НТГ – 1,23 (95% ДИ 1,01–1,98) [24]. В исследовании NHANES ($n = 3092$, пациенты в возрасте 30–74 лет) у больных СД II типа, впервые выявленным на основании только постпрандиальной гипергликемии (глюкоза через 2 ч $\geq 11,1$ ммоль/л), наблюдалось увеличение относительного риска общей смертности до 1,6 (95% ДИ 1,0–2,6), тогда как у лиц с уже известным СД II типа – до 2,1 (95% ДИ 1,4–3,2) [25]. Относительный риск смерти у пациентов с НТГ составлял 1,3 (95% ДИ 1,0–1,6). Хотя прирост сердечно-сосудистой смертности у пациентов с НГН и НТГ внес определенный вклад в увеличение общего риска смерти, он не достиг статистической значимости после коррекции по другим факторам риска (и число лиц с изолированной НГН было очень небольшим).

До 1990-х годов роль гипергликемии в развитии ССС у больных СД II типа не была четко определена. После проведения ряда проспективных исследований с участием больных СД II типа была выявлена положительная корреляция между гипергликемией и макрососудистыми осложнениями. Повышение уровня глюкозы в крови при по-

ступлении в стационар у пациентов, госпитализированных по поводу ИМ, ассоциировано с увеличением риска ССС и смерти не только во время госпитализации, но и при последующем длительном наблюдении. Наличие НТГ в раннюю стадию ИМ также оказывает влияние на долгосрочный прогноз [26, 27].

Гипергликемия при поступлении в стационар у больных ИМ служит предиктором неблагоприятного прогноза как у пациентов с СД II типа, так и без него [28]. Выявлена взаимосвязь между повышением уровня глюкозы в крови и величиной повреждения миокарда, которое приводит к развитию сердечной недостаточности. По нашим данным частота развития острой левожелудочковой недостаточности в острый период ИМ и сердечной недостаточности в постинфарктном периоде достоверно увеличивается по мере нарастания нарушений углеводного обмена. По данным литературы также гипергликемия в острую фазу ИМ ассоциирована со степенью недостаточности левого желудочка [27]. В исследовании GAMI (Glucose tolerance in patients with Acute Myocardial Infarction) наличие НТГ, выявленное во время госпитализации пациентов с ИМ, служило маркером очень высокого риска ССС [11]. После проведения многофакторного анализа оказалось, что вклад НТГ в прогноз ССС даже превышает вклад таких хорошо известных факторов риска, как ИМ и инсульт в анамнезе (отношение шансов 4,0; 3,38 и 3,68 соответственно) [26].

Заключение

В связи с высокой распространенностью СД II типа и нарушений регуляции углеводного обмена в общей популяции и у больных ССЗ (в частности, ИБС) возникает необходимость определения показателей углеводного обмена, которые могут оказывать влияние на прогноз ССС. Учитывая высокую частоту подобных нарушений у

пациентов с ОКС, необходимо оценивать гликемический статус пациента на ранних стадиях ИМ до выписки из стационара. Определение уровня глюкозы в крови и проведение орального глюкозотолерантного теста во время госпитализации имеет важное значение для идентификации пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Список литературы

1. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care*. 1998. V. 21. P. 1414–1431.
2. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М., 1998. С. 15–18.
3. Ford E.S., Mokdad A.H., Giles W.H. et al. Geographic variation in the prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related behaviors // *Obes. Res*. 2005. V. 13. P. 118–122.
4. Rahim M.A., Vaaler S., Keramat Ali S.M. et al. Prevalence of type 2 diabetes in urban slums of Dhaka, Bangladesh // *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull*. 2004. V. 30. P. 60–70.
5. Janand-Delenne B., Savin B., Habib G. et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen // *Diabetes Care*. 1999. V. 22. P. 1396–1400.
6. Aguilar D., Goldhaber S.Z., Gans D.J. et al. Clinically unrecognized Q-wave myocardial infarction in patients with diabetes mellitus, systemic hypertension, and nephropathy // *Amer. J. Cardiol*. 2004. V. 94. P. 337–339.
7. Milicevic Z., Raz I., Strojek K. et al. HEART2D Study. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (HEART2D) Study design // *J. Diabetes Complications*. 2005. V. 19. P. 80–87.
8. Осложнения сахарного диабета / Под ред. Дедова И.И. М., 1995.
9. Wahlber F. Intravenous glucose tolerance in myocardial infarction, angina pectoris and claudication // *Acta Med. Scand*. 1966. V. 80. Suppl. 453. P. 61.
10. EUROASPIRE II Study Group (2001). Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: Principal results from the EUROASPIRE II

- Euro Heart Survey Programme // *Eur. Heart J.* 2001. V. 22. P. 554–572.
11. Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A. et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2004. V. 25. P. 1990–1997.
 12. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // *Eur. Heart J.* 2002. V. 23. P. 1190–1201.
 13. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* 1997. V. 20. P. 1183–1197.
 14. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance // *Diabetes.* 1979. V. 28. P. 1039–1057.
 15. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of the WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, 1999.
 16. The DECODE Study Group, on behalf of European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non cardiovascular diseases? // *Diabetes Care.* 2003. V. 26. P. 688–696.
 17. Harris M.I., Eastman R.C., Cowie C.C. et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980–1985 World Health Organization diagnostic criteria // *Diabetes Care.* 1997. V. 20. P. 1859–1862.
 18. Gabir M.M., Hanson R.L., Dabelea D. et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes // *Diabetes Care.* 2000. V. 23. P. 1108–1112.
 19. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation.* 2002. V. 106. P. 3143–3421.
 20. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – the Evidence Report // *Obes. Res.* 1998. V. 6. Suppl. 2. P. 51–209.
 21. Chiasson J.L., Josse R.G., Gormis R. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial // *JAMA.* 2003. V. 290. P. 486–494.
 22. Keen H., Rose G., Pyke D.A. et al. Blood-sugar and arterial disease // *Lancet.* 1965. V. 2. P. 505–508.
 23. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y. et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // *Diabetes Care.* 1999. V. 22. P. 233–240.
 24. Barzilay J.I., Spiekerman C.F., Wahl P.W. et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus and WHO criteria // *Lancet.* 1999. V. 354. P. 622–625.
 25. Saydah S.H., Miret M., Sung J. et al. Post-challenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults // *Diab. Care.* 2001. V. 24. P. 1397–1402.
 26. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. on behalf of the Euro Heart Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe // *Eur. Heart J.* 2004. V. 25. P. 1880–1890.
 27. Bellodi G., Manicardi V., Malvasi V. et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus // *Amer. J. Cardiol.* 1989. V. 64. P. 885–888.
 28. Malmberg K., Norhammar A., Wedel H. et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study // *Circulation.* 1999. V. 99. P. 2626–2632.