

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА – ВАЖНЫЙ МАРКЕР ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш, Л.В. Квиткова, О.В. Груздева*, Т.С. Еленская**,
О.П. Благовещенская**, А.В. Осокина*, Л.С. Барбараш*

ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава», 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А, kemsma@kemsma.ru
* УРАМН «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, reception@cardio.kem.ru
** Кемеровская областная клиническая больница, 650066, Кемерово, просп. Октябрьский, 22, kemerovo_priemn_KOKB@mail.ru

Актуальность. Нарушения углеводного обмена, включающие нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и сахарный диабет (СД), неблагоприятно влияют на ранний и отдаленный прогнозы заболеваемости и смертности больных ИБС. Вместе с тем при инфаркте миокарда (ИМ) определенная часть пациентов имеет ранее не диагностированные нарушения углеводного метаболизма, для выявления которых требуется активная тактика, предполагающая проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). Материал и методы: в исследование включено 125 больных ИМ без известных нарушений углеводного обмена в анамнезе. Определяли следующие показатели углеводного обмена: уровень постпрандиальной и тощачковой гликемии, инсулина, толерантности к глюкозе (проведением ПТТГ на 8–14-е сутки ИМ). Результаты. Более половины больных ИМ имеют нарушения углеводного обмена, диагностика которых оказалась возможной только при проведении ПТТГ. Выявление НТГ в госпитальном периоде ИМ ассоциируется с неблагоприятным годовым прогнозом. Выводы. Возможность ранней оценки толерантности к глюкозе у больных ИМ имеет большую значимость как для определения подходов к коррекции выявленных нарушений метаболизма, так и для выбора оптимальной тактики ведения этой группы больных с целью улучшения их прогноза.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; нарушение толерантности к глюкозе; сахарный диабет; прогноз.

EARLY REVEALING OF DISTURBANCES OF THE CARBOHYDRATE METABOLISM – THE IMPORTANT MARKER OF THE LONG – TIME PROGNOSIS AT THE MYOCARDIAL INFARCTION

V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash, L.V. Kvitkova, O.V. Gruzdeva*, T.S. Elenskaya**,
O.P. Blagoveschenskaya**, A.V. Osokina*, L.S. Barbarash*

Kemerovo State Medical Academy, 22 A, Voroshilova str., 650029, Kemerovo, Russia, kemsma@kemsma.ru

* RAMS Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences»,
6, Sosnovy blvd., 650002, Kemerovo, Russia, reception@cardio.kem.ru

** Kemerovo Regional Hospital, 22, Oktyabrsky prosp., 650066, Kemerovo, Russia, kemerovo_priemn_KOKB@mail.ru

Actuality. The carbohydrates metabolism disturbances including impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes (D) unfavorably influence on early and long-term prognosis of coronary disease patients morbidity and mortality. At the same time after myocardial infarction (MI) some patients have undiagnosed disturbances of carbohydrates metabolism; for their evaluation active tactics needed, i.e. oral glucose tolerance test (OGTT). Material and Methods. 125 MI patients without history of known carbohydrates metabolism disturbances were included in the investigation. Glycemia and insulin level postprandial and on empty stomach was defined. Glucose tolerance by PTGT was determined on the 8–14 days of MI. Results. More than half of MI patients have carbohydrates metabolism disturbances, their evaluation are possible only by OGTT use. IGT exposure during the hospital period of MI associates with the unfavorable year prognosis. Conclusion. The possibility of early assay of glucose tolerance in MI patients is very significant for the choice of approach to the revealed disturbances correction and optimal treatment of these patients for their prognosis improvement.

Key words: myocardial infarction; impaired glucose tolerance; diabetes mellitus; prognosis.

Результаты крупномасштабных клинических исследований позволили отнести сахарный диабет к особенной категории факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [6, 10]. Нарушенный обмен глюкозы способствует не только возникновению всех форм ишемической болезни сердца (ИБС), но и существенно влияет на прогноз для данной группы больных [12].

Доказано, что у больных с инфарктом миокарда (ИМ) частота нарушений углеводного метаболизма, по данным разных авторов, составляет до 70% [3, 11]. Уровень госпитальных осложнений и смертности

в отдаленном периоде у больных ИМ в несколько раз выше при нарушениях углеводного метаболизма, а компенсация его нарушений у больных с ИМ оказывает существенное влияние как на ближайший, так и на отдаленный прогнозы заболевания [1].

В последние годы широко дискутируется роль тощачковой и постнагрузочной гликемии в развитии осложнений постинфарктного периода. Так, по данным одних авторов [7], ведущая роль в развитии кардиоваскулярных осложнений играет уровень тощачковой, по данным других [9] – постпрандиальной гипергликемии, определяемой по истечении острого

периода ИМ. Во многих исследованиях последних лет продемонстрирована роль не только СД, но и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) в прогнозе кардиоваскулярного риска. Так, результаты Whitehall Study показали возрастание числа сердечно-сосудистых заболеваний и смертности не только при СД, но и при нарушениях углеводного обмена, не проявляющихся клинически, – НТГ [2]; доказано также, что оптимизация гликемических показателей больных с НТГ снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [9].

В научных рекомендациях Комитета по сахарному диабету Американской ассоциации сердца по диагностике гипергликемии с острым коронарным синдромом указано, что у пациентов с ИМ и гипергликемией при отсутствии в анамнезе СД 2-го типа рекомендована оценка степени метаболических нарушений по возможности до выписки из стационара. Оценка должна включать определение уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина, а в некоторых случаях проведение перорального теста на толерантность к глюкозе. Данные рекомендации имеют только уровень доказательности В [13, 30]. Вместе с тем необходимость адекватной и своевременной коррекции углеводного статуса у больных ИМ не вызывает сомнений и делает наиболее актуальной раннюю диагностику данных нарушений.

Целью настоящего исследования были выявление нарушений углеводного метаболизма с помощью перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в госпитальном периоде инфаркта миокарда и оценка их роли в определении годового прогноза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 125 пациентов, 93 мужчин и 32 женщин, средний возраст 59 (53–68) лет, поступивших в Кемеровский кардиологический диспансер с подтвержденным диагнозом Q-ИМ и не имевших в анамнезе СД. Критериями включения в исследование были: начало симптомов не более чем за 24 ч до госпитализации, ангинозная боль ≥ 20 мин или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ≥ 1 мм по крайней мере в 2 смежных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ) или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Критерии исключения: острый коронарный синдром как следствие чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $> 6,0\%$. Всеми пациентами подписана форма информированного согласия. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом.

У всех больных проводились: тщательный сбор анамнеза, оценка антропометрических данных – измерение окружности талии, бедер, массы тела и подсчет его индекса (ИМТ), измерение уровня АД, определение маркеров некроза миокарда (общей КФК

и ее МВ фракции) при поступлении в стационар и в динамике – через 6, 12 и 24 ч от начала клинических проявлений. При поступлении в стационар у всех пациентов определяли уровень гликемии. На 8–14-е сутки ИМ исследовали уровень HbA1c, липидный профиль крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности), проводили стандартный ПГТТ. Результаты ПГТТ оценивали по методике ВОЗ (1999). В ходе ПГТТ у всех пациентов определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида крови натощак и через 2 ч после приема глюкозы. Физиологическими считали значения ИРИ натощак до 12,5 мЕД/л, постнагрузочный уровень ИРИ до 28,5 мЕД/л. Наличие инсулинорезистентности (ИР) подтверждалось значением индекса HOMA более 2,77, определяемого по формуле: базальный уровень инсулина сыворотки (мкЕд/мл) \times гликемия натощак (ммоль/л)/22,5. Дислипидемию диагностировали в соответствии с рекомендациями ВНОК 2007 года.

Период наблюдения составил 1 год (12–13 мес.). В качестве конечных точек оценивали нефатальные повторные ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), декомпенсацию сердечной недостаточности (СН), смертность от сердечно-сосудистых причин и общую смертность. Сердечно-сосудистая смертность включала смертность от инсультов, ИМ, а также внезапную смерть. Нефатальный повторный ИМ расценивали как ИМ, возникший через 72 ч после индексного ИМ.

Все пациенты в период стационарного лечения получали традиционную комбинированную коронароактивную и антитромботическую терапию (антикоагулянты, дезагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины с учетом индивидуальных противопоказаний). Пациенты с диагностированными нарушениями углеводного обмена получали рекомендации по коррекции образа жизни, включая рациональную физическую активность, с учетом сроков ИМ; диету, направленную на коррекцию липидного, углеводного обменов, нормализацию массы тела (при необходимости), при выявлении СД назначали пероральные сахароснижающие препараты.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Средние значения представлены в виде медианы и квартильного отклонения. При сравнении независимых групп использован метод Краскелла – Уоллиса. Взаимозависимость признаков определена методом Спирмена. Время до наступления изучаемого признака определено с помощью регрессионной модели Кокса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что при поступлении в клинику у большинства (79,2%) пациен-

тов, не имеющих в анамнезе указаний на сахарный диабет, наблюдалась гипергликемия (глюкоза крови выше 7,7 ммоль/л).

Результаты ПГТТ, проведенного на 8–14-е сутки, свидетельствуют о наличии у 26 (20,8%) пациентов тощаковой и постнагрузочной гипергликемии, что было расценено как проявление впервые выявленного сахарного диабета (I группа). У 43 (34,4%) пациентов обнаружено сочетание нормальных значений тощаковой гликемии и постнагрузочной гипергликемии, расцененной нами как нарушение толерантности к углеводам (II группа), у 56 (44,8%) пациентов – тощаковая и постнагрузочная гликемия была в пределах нормальных значений (III группа).

Сравнение основных клинико-анамнестических характеристик сформированных групп позволило прийти к выводу о том, что среди пациентов с впервые выявленным СД и НТГ преобладали больные с абдоминальным типом ожирения, по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена (табл. 1).

У всех обследованных пациентов по результатам ПГТТ было обнаружено повышение тощаковой и постнагрузочной концентрации инсулина по сравнению с показателями здоровых лиц. Причем у пациентов с впервые выявленным диабетом концентрация инсулина натощак была достоверно более высокой, чем у пациентов других сравниваемых групп. У пациентов с нарушениями углеводного обмена, напротив, установлено максимальное повышение постнагрузочной концентрации инсулина (табл. 1). Отмечено

повышение индекса НОМА во всех обследованных группах, но в большей степени среди лиц с впервые диагностированным СД. Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем гликемии в остром периоде ИМ и ее значениями на 8–14-й день ИМ у пациентов с впервые выявленным СД: $r=0,581$, $p=0,001$, а также между уровнем гликемии при поступлении в стационар и уровнем МВ-КФК ($r=0,22$; $p=0,019$). Кроме того, установлена прямая связь между значениями индекса НОМА и уровнем триглицеридов крови ($r=0,495$, $p=0,030$), ЛПНП ($r=0,508$, $p=0,007$), а также между значениями индекса НОМА и числом пораженных коронарных артерий по результатам коронарографии ($r=0,369$, $p<0,001$).

Анализ «конечных точек» определил наличие благоприятного прогноза (отсутствие конечных точек) среди 78,5% больных с нормогликемией при проведении ПГТТ (нормальной тощаковой и постнагрузочной гликемией), у 55,8% – с НТГ и у 46,1% пациентов с сахарным диабетом. При этом у пациентов с нормогликемией зарегистрированное суммарное количество «конечных точек» составило 12 (в среднем 0,21 событие на пациента), у пациентов с НТГ – 19 событий (в среднем 0,41 событие на пациента) и у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом – 14 (0,53 события на пациента). За этот период наблюдения летальный исход зафиксирован у 6 (4,8%) пациентов – все случаи от сердечно-сосудистых причин, 5 (83%) из них имели нарушения углеводного обмена, выявленные в период госпитализации.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование, n=125

Параметры	I гр. СД, n=26	II гр. НТГ, n=43	III гр. без нарушений углеводного обмена, n=56	p
Женский пол, n (%)	11 (42,0%)	16 (37,2%)	5 (8,9%)	0,006
Возраст, годы	65 (55–70)	68 (54–70)	57 (51–61)	0,007
ИМТ, кг/м ²	30,3 (26,2–34)	30,4 (27–32,4)	28,7 (24,5–33,3)	0,607
ОТ, см	103 (94–112)	103 (91–108)	99 (91–111)	0,347
ОТ/ОБ	0,96 (0,9–1,05)	0,97 (0,9–1,05)	1,0 (0,9–1,0)	0,891
Курение, n (%)	9 (34,6%)	20 (46,5%)	47 (84%)	0
Дислипидемия, n (%)	18 (69%)	29 (60,4%)	40 (65,5%)	1,00
ИМ у родственников, n (%)	4 (15,3%)	14 (32,5%)	23 (41%)	0,048
АГ в анамнезе, n (%)	20 (76,9%)	40 (93%)	48 (85,7%)	0,198
ИМ в анамнезе, n (%)	4 (15,3%)	14 (32,5%)	7 (12,5%)	0,037
Гликемия при поступлении, ммоль/л	9,9 (8,6–12,0)	7,9 (6,3–10,1)	7,25 (6,1–8,9)	0,002
ГТТ: гликемия натощак, ммоль/л	6,2 (5,9–7,1)	5,1 (4,9–5,6)	5,1 (4,7–5,4)	0
ГТТ: гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	13,2 (9,7–15,2)	9,3 (8,2–10,3)	6,1 (5,0–6,9)	0
ИРИ натощак, мЕД/л	20,0 (16–40)	15 (13–23)	14,5 (10,5–23)	0,013
ИРИ через 2 ч после нагрузки глюкозой, мЕД/л	45 (14–85)	60 (24–105)	48 (27–81)	0,807
Индекс НОМА	5,75 (4,4–12,0)	3,4 (3,1–4,9)	3,35 (2,4–5,2)	0

В группе больных с нарушением углеводного обмена, включающих пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета и НТГ, в течение года после ИМ отмечено 34 случая нефатальных кардиоваскулярных событий, что составляет 67% от общего числа анализируемых конечных точек у всех больных. Период времени до наступления кардиоваскулярного события также существенно различался в анализируемых группах: медиана времени до изучаемого события, 25-я и 75-я процентиля в группах больных с нарушениями углеводного обмена были значительно меньше, чем у пациентов без этих нарушений ($p=0,004$), т.е. увеличение степени выраженности нарушений углеводного обмена способствовало более быстрому наступлению кардиоваскулярного события.

Необходимо отметить, что у пациентов с благоприятным и неблагоприятным годовым прогнозом отсутствовали различия между уровнем гликемии при поступлении в клинику и уровнем тощаковой гликемии на 8–14-й день ИМ. Однако значения постнагрузочной гликемии были, напротив, достоверно выше у лиц с неблагоприятным исходом ($p=0,002$) (табл. 2).

С учетом возрастных и половых различий групп был проведен анализ влияния некоторых фенотипических, анамнестических, клинических и лабораторных данных на частоту возникновения изучаемых сердечно-сосудистых событий в течение года наблюдения с помощью регрессионной модели Кокса (р модели $<0,001$). Наибольшая прогностическая значимость в отношении развития кардиоваскулярных событий определена у модели, включающей перенесенный ИМ, степень нарушения углеводного обмена, выраженность сердечной недостаточности по классификации Killip, определяемой в период госпитализации. Независимо от других признаков степень нарушения углеводного обмена была вторым по значимости фактором в прогнозе сердечно-сосудистых событий (табл. 3).

Представленные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ИМ даже при отсутствии в анамнезе сахарного диабета высока частота выявления нарушений углеводно-

Таблица 2
Различия в показателях гликемии (ммоль/л) у пациентов с благоприятным и неблагоприятным годовым прогнозом после ИМ

Показатели	Прогноз		p
	неблагоприятный, n=58	благоприятный, n=67	
Глюкоза при поступлении в стационар	8,7 (6,3–9,9)	7,7 (6,5–10,1)	0,925
Глюкоза (натошак)	5,4 (5,0–6,0)	5,2 (4,7–5,6)	0,232
Глюкоза (через 2 ч)	9,4 (7,6–9,8)	7,2 (5,8–8,4)	0,002

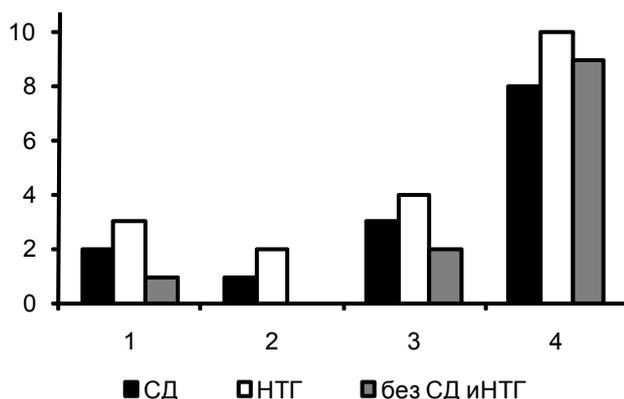
Таблица 3
Коэффициенты значимости признаков для развития кардиоваскулярных событий

Признаки	Коэффициент β	Стат. ошибка	p
ИМ в анамнезе	3,48	0,382	0,001
ОНМК у родственников	3,26	0,467	0,011
Нарушения углеводного обмена	3,04	0,380	0,003
Класс Killip	2,44	0,248	0

го обмена. У большинства (79,2%) пациентов при поступлении в клинику выявляется гипергликемия, использование в госпитальном периоде ПТТГ выявляет различные нарушения метаболизма углеводов у 55,2%. Полученные данные согласуются с результатами большого числа клинических исследований, свидетельствующих о высокой частоте диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов с ИМ [5].

Значимость гипергликемии в оценке прогноза у больных ИМ на фоне СД, а также без НУО продемонстрирована рядом международных исследований [8]. Ранее показано, что важную роль в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий играет именно уровень постпрандиальной гликемии, являясь независимым фактором риска, прогностически более значимым, чем уровень гликированного гемоглобина [4]. Есть вероятность, что для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений величина пиков гликемии при СД, связанных с приемом пищи, имеет большее значение, чем уровень глюкозы натощак. Исследование GAMI первым показало возможность оценки состояния углеводного обмена (по данным ПТТГ) на первой неделе ИМ [14]. Нарушенная толерантность к глюкозе, выявленная перед выпиской из стационара у пациентов с ИМ, с высокой вероятностью определяла сердечно-сосудистые события в будущем. Однако до настоящего времени четко не определены сроки возможной диагностики нарушений углеводного обмена у больных ИМ. Традиционно сложившаяся практика отечественной кардиологии и диабетологии заключается в выявлении таких нарушений (с использованием ПТТГ) у больных в постгоспитальном периоде ИМ в виду ошибочного мнения относительно низкой информативности данного теста в остром периоде. Кроме того, и в американских рекомендациях представлено, что у пациентов с ИМ и гипергликемией при отсутствии в анамнезе СД 2-го типа рекомендована оценка степени метаболических нарушений по возможности до выписки из стационара (эти рекомендации имеют только уровень доказательности В) [13].

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют утверждать, что выявленная на 8–14-е сутки инфаркта миокарда НТГ имеет столь же важное влияние на прогноз, как и ранее выявленный СД. Таким образом, влияние НТГ на отдаленный про-



Анализ конечных точек через 1 год наблюдения.

1 – сердечно-сосудистая смерть; 2 – нефатальное ОНМК; 3 – нефатальный ИМ; 4 – госпитализация по поводу нестабильной стенокардии.

гноз у больных ИМ сопоставимо с влиянием на него СД (рисунок). По результатам ранее проведенных исследований, НТГ служит маркером различного по продолжительности воздействия таких факторов сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертония, ожирение, дислипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, и, кроме того, является предиктором развития СД [2]. Имеющиеся при НТГ факторы риска скорее отличаются количественно, а не качественно от рисков при СД. Кроме того, НТГ оказывает многофакторное влияние, связанное с воспалительным ответом, оксидантным стрессом и снижением прокоагулянтной защиты [2]. Коррекция же выявленных нарушений оказывает существенное влияние на прогноз у больных после ИМ [9]. Эти факты объясняют необходимость максимально раннего выявления всех форм нарушений углеводного обмена, которые нередко дебютируют именно в остром периоде ИМ.

ВЫВОДЫ

1. Более половины (55,2%) больных ИМ имеют ранее не диагностированные СД или НТГ.
2. Нарушенная толерантность к глюкозе – важный фактор сердечно-сосудистого риска у больных ИМ.

Диагностика нарушений углеводного обмена (проведение перорального глюкозотолерантного теста) возможна в период стационарного лечения. ПГТТ – простая процедура, которая может предоставить важную информацию, необходимую для проведения вторичной профилактики у больных Q-ИМ.

3. Выявленные в госпитальный период нарушения углеводного обмена у больных Q-ИМ сопряжены с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение года и способствуют более быстрому их развитию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balkou B., Shipley M., Jarrett R.J. et al. // *Diabetes Care*. 1998. V. 21. P. 360–367.
2. Barr E. L.M., Zimmet P.Z., Welborn T.A. et al. // *Circulation*. 2007. V. 116. P. 151–157.
3. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. // *Eur. Heart. J.* 2004. V. 25. P. 1880–1890.
4. Decode Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European Studies. *Diabetologia*. 1999. V. 42. P. 654–674.
5. Franklin K., Goldberg R.J., Spenser F. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2004. V. 164. P. 1457–1463.
6. Gerstein H.C. // *Circulation*. 2009. V. 119. P. 773–775.
7. Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T. et al. // *Circulation*. 2006. V. 114. P. II 742.
8. Kosiborod M., Rathore S.S., Inzucchi S.E. et al. // *Circulation*. 2005. P. 3078–3086.
9. Otsuka F., Hibi K., Kusama I. et al. // *Circulation*. 2008. V. 118. P. 1113.
10. Preis S.R., Hwang S.J., Coady S. // *Circulation*. 2009. V. 119. P. 1728–1735.
11. Pyorala K., Lehto S., De Bacquer D. et al. // *Diabetologia*. 2004. V. 47. P. 1257–1265.
12. Resnick H.E., Shorr R.I., Kuller L. et al. // *J. Clin. Epidemiol.* 2001. V. 54. P. 869–876.
13. Sacks D.B., Bruns D.E., Goldstein D.E. et al. // *Clin. Chem.* 2002. V. 48. P. 436–472.
14. Wallander M., Malmberg K., Norhammar A. et al. // *Diabetes Care*. 2008. V. 31. P. 36–38.
15. WHO report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1999. V. 23 (1). P. 4–19.

Поступила в редакцию 15 января 2010 г.