

Влияние инсулинорезистентности на нарушения ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Е. Л. ОНУЧИНА, О. В. СОЛОВЬЕВ, А. В. ЧАПУРНЫХ,
О. В. МОЧАЛОВА, С. Г. ОНУЧИН, Д. Н. ЕФРЕМОВ, И. Ю. ГМЫЗИН

Кировская государственная медицинская академия
Кировский городской аритмологический центр

Учитывая большую распространенность сахарного диабета (СД) и немалые подтверждения того факта, что СД 2 типа (СД2) является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, большое внимание уделяется проблеме ИБС и СД, в то время как нарушениям ритма сердца (НРС) в условиях выраженных изменений углеводного обмена посвящено немного работ. НРС и возникновение тахикардии покоя у пациентов с СД2 традиционно объясняется диабетической вегетативной (автономной) нейропатией с преимущественным и первоначальным поражением блуждающего нерва, что приводит к преобладанию симпатических влияний и развитию учащенных сердцебиений [1, 2]. Однако в последнее десятилетие появились новые данные о поражении сердца при СД. Стало известно, что механическая деятельность миокарда при СД2 связана с высокой скоростью потребления кислорода вследствие нарушенного биологического ответа периферических тканей на воздействие инсулина или инсулинорезистентности (ИР), которая имеет место у 84% больных СД2, и индуцированного гиперинсулинизма (ГИ) [3]. В условиях ГИ происходит компенсаторная активация симпатической нервной системы (САС) и снижение активности парасимпатической нервной системы, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, снижению вариабельности сердечного ритма, в конечном итоге к выраженному нарушению расслабления и снижению сократимости миокарда [3, 4, 5]. Кардиомиоцит находится в состоянии выраженного энергетического дисбаланса со значительным снижением коронарного кровотока вследствие как микрососудистых, так и макрососудистых нарушений, что приводит к значительным структурным и морфо-функциональным изменениям в сердце [3].

Цель исследования. Оценить встречаемость различных НРС у пациентов с СД2 и особенности наиболее встречаемого НРС при СД2 (тяжесть, частоту, взаимосвязь с изменениями углеводного обмена и ИР), а также структурно-функциональные нарушения миокарда у пациентов с НРС и СД2.

Материалы и методы

В исследование включено 115 пациентов, госпитализированных в городской аритмологический центр (ГАЦ) с различными НРС. Основная группа — 71 пациент с СД2 (19 мужчин и 52 женщины; возраст $67,5 \pm 10,5$ лет, с длительностью СД2 $7,7 \pm 3$ лет и с преобладанием абдоминального варианта ожирения). СД2 установлен согласно

диагностическим критериям ВОЗ 1999 года. Группа сравнения — 44 пациента без СД2 (22 мужчины и 22 женщины; возраст $63,9 \pm 9,4$ лет). Группы сопоставимы по основным показателям и ассоциированным заболеваниям; большинство пациентов имели гипертоническую болезнь (ГБ). Исключены больные с нарушениями функции щитовидной железы, врожденными и гемодинамически значимыми приобретенными пороками сердца, инфарктом миокарда с Q в анамнезе, аневризмой левого желудочка (ЛЖ).

Определяли содержание общего холестерина (ОХ, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) ферментативным колориметрическим методом, глюкозы (ммоль/л) — глюкозооксидазным методом («КФК-3-01», Россия), С-пептида (маркер секреции инсулина) (нг/мл) — иммунохемилюминесцентным методом («Immulite 2000», США). Рассчитывали индекс ИР (НОМА2-IR index, норма 1,0) и функциональную способность бета-клетки поджелудочной железы (НОМА2-%В, нормальное значение 100%), используя компьютерную модель НОМА-2, позволяющую рассчитать НОМА2-IR index по концентрации С-пептида и гликемии от 1 до 25 ммоль/л [6]. Уровень HbA1c (%) определяли турбидиметрическим методом («Cobas Integra 400 plus», ROSHE Diagnostics, Германия). Проводили суточное мониторирование ЭКГ («Shiller» MT-200, Швейцария) для количественной оценки НРС и оценки вариабельности сердечного ритма (среднее от всех интервалов R-R синусного ритма — средняя NN (мс); стандартное отклонение величин интервалов NN за рассматриваемый период — SDNN, (мс); стандартное отклонение от среднего значения интервалов R-R в очередных 5-минутных фрагментах — SD-ANN, (мс)). Оценивали частоту приступов фибрилляции предсердий (ФП): редкие приступы — частота менее 1 раза в месяц (1), средней частоты (2) — 1-3 раза в месяц, частые (3) — несколько раз в неделю, сверхчастые (4) — ежедневные, непрерывно рецидивирующие (5) — несколько раз в день. Оценивали тяжесть приступов ФП: легкая степень (1) — приступы не ощущаются, воспринимаются как легкое сердцебиение, частота сокращения желудочков (ЧСЖ) менее 150 в минуту, АД нормальное или несколько повышенное; средняя степень (2) — приступы сопровождаются слабостью, одышкой при умеренной физической нагрузке, головокружением, ЧСЖ 150-180 в минуту, АД повышено; тяжелая степень (3) — приступы, протекающие с симптомами острой левожелудочковой недостаточности, пресинкопальными или синкопальными состояниями, снижением систолического АД. Для оценки структурно-геометрических и функциональных показателей миокарда проводили

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных НРС и показателей секреции инсулина у пациентов с СД2 в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина.

| Показатели | НвА1с < 6,5% (n=46) | НвА1с > 6,5% (n=25) | p |
|-------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Количество НЖЭ за сутки | 1352,8±569,7 | 411,3±213,1 | <0,001 |
| Частота ФП | 2,63±1,15 | 1,95±1,1 | 0,017 |
| С-пептид, нг/мл | 5,32±2,2 | 3,24±2,1 | <0,001 |
| НОМА2-%В | 201,2±97 | 115,7±53 | <0,001 |

эхокардиографию (Эхо КГ) (Vivid 3 Pro, США). Изучали конечно-диастолический размер левого предсердия (КДР ЛП, мм), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИРЛЖ, мс), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) [7]. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, гр) определялась по формуле R. Devereux, N. Reichek (1977), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, гр/м²) рассчитывали по отношению к площади поверхности тела (R. Devereux, 1984); индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ, мм) рассчитывали, как отношение суммы толщины ЗСЛЖ и МЖП к КДР ЛЖ [7]. Оценивали геометрическую модель ЛЖ: концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГМ ЛЖ) — ИММЛЖ более 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин (ЕОК, ЕОГ 2004), ОТС ЛЖ более 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГМ ЛЖ) — увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45; концентрическое ремоделирование (КРМ) — ИММЛЖ менее 125-110 г/м², ОТС ЛЖ более 0,45 [8]. В динамике оценили течение наиболее частого НРС в обеих группах, потребность в госпитализациях, смену терапии за 2 года наблюдения в ГАЦ. Показатели представлены в виде среднего ± одно стандартное отклонение (M±σ). При оценке значимости различий между двумя группами количественных показателей использовали 2 тип критерия Стьюдента для равных дисперсий и 3 тип для неравных дисперсий. Предварительную оценку вероятности равенства дисперсий производили с помощью F-теста. Для выявления существующих различий для качественных признаков использовали критерий хи-квадрат. Для определения зависимостей между переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона для параметрических критериев и коэффициента ранговой корреляции Спирмена для непараметрических критериев. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Наджелудочковые эктопии (НЖЭ) зафиксированы у 56% пациентов с СД2 (в том числе «Р на Т» — 28%) и у

33% без СД2 (p=0,03); желудочковые эктопии высокой градации по Lown-Wolff (ЖЭВГ) у 17% больных СД2 и у 12% без СД2 (p>0,05); трепетание предсердий (ТП) у 14% пациентов с СД2 и у 10% без СД2 (p>0,05). У пациентов с уровнем НвА1с менее 6,5% при ЭКГ-мониторировании отмечено увеличение количества НЖЭ в течение суток, частоты рецидивов ФП на фоне увеличения НОМА2-%В и уровня С-пептида (таблица 1). Наиболее встречаемыми НРС в обеих группах были рецидивирующие формы ФП: пароксизмальная (самопрекращающиеся срывы ритма) и персистирующая (для восстановления синусового ритма необходимо медикаментозное вмешательство) (64% в группе с СД2 и 72% в группе без СД2, p=0,4). Учитывая, что распространенность СД среди пожилых пациентов составляет 8,6-16%, а ФП — 6-8%, неудивительно, что у большинства пациентов с СД2 в выборочной группе (средний возраст 67 лет) выявлена именно эта аритмия [9]. В обеих группах преобладали пациенты с частотой эпизодов ФП до 3-х раз в месяц. Пациенты с СД2 тяжелее переносили ФП (p=0,0-18), в этой группе установлена положительная корреляция среднесуточной гликемии с тяжестью ФП (r=0,383, p=0,01) и отрицательная между среднесуточной гликемией и частотой эпизодов ФП (r=-0,352, p=0,02). Возможно, колебания гликемии в течение суток усугубляют дисбаланс нейровегетативных влияний, энергетический дисбаланс, механическую деятельность сердца и приводят к аритмогенным ситуациям [10]. Вероятно, этим фактом можно объяснить более частые эпизоды ФП при уровне НвА1с менее 6,5% и увеличение тяжести эпизодов ФП при увеличении гликемии (таблица 1). Наиболее выраженная аритмогенная активность отмечена у пациентов с длительностью СД2 менее 5 лет на фоне сохраненной секреции инсулина по уровню С-пептида, НОМА2-%В и выраженной ИР по НОМА2-IR-index (таблица 2). Отмечено, что пациенты с длительностью СД2 более 5-10 лет чаще поступали в ГАЦ по поводу возникновения атриовентрикулярных блокад различной степени. Следовательно, у пациентов с большей продолжительностью СД2 при снижении секреции инсулина снижается ИР, уменьшаются проявления гиперсимпатикотонии, что, возможно, сопровождается снижением аритмогенной активности миокарда. Установлено преобладание КГМ ЛЖ в группе СД2 (таблица 3). При оценке вариабельности сердечного ритма по ЭКГ-мониторированию установлено снижение показателя SDANN у пациентов с НРС и СД2 (p=0,037), что косвенно свидетельствует о повышении активности СНС (таблица 3). У пациентов с ФП и СД2 отмечено преобладание КГМ ЛЖ (p=0,035), выявлена гипертриглицеридемия (p<0,05), большая ЧСС (125,2±27,2 с СД2 и 94,1±17,2 без СД2; p=0,01), снижение SDANN сут. (76,8±21,8 и 110,7±32,3 соответственно; p=0,022), отмечена взаимосвязь С-пептида с тяжестью эпизодов ФП (r=0,659, p=0,004) и с ММЛЖ (r=0,655, p=0,02); НОМА2-IR-index с тяжестью эпизодов ФП (r=0,677, p=0,02), с ЧСС (r=0,762, p=0,03), с ММЛЖ (r=0,627, p=0,03). Известно, что инсулин в условиях ИР вызывает прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ, посредством стимуляции пролифератив-

Таблица 2. Оценка секреции инсулина, инсулинорезистентности и частоты встречаемости ФП у пациентов с различной продолжительностью СД2.

| Длительность СД2 | С-пептид (нг/мл) | НОМА2-%В (%) | НОМА2-IR index | ФП (%) |
|------------------------|------------------|--------------|----------------|--------|
| СД2 менее 5 лет (n=32) | 5,2±1,89 | 169,7±94,69 | 4,15±1,73 | 82% |
| СД2 более 5 лет (n=39) | 3,1±2,1 | 92,8±76,3 | 3,01±2,4 | 51% |
| p | <0,001 | <0,001 | 0,028 | 0,017 |

ных факторов и путем активации САС [11]. Следует учесть, что большинство больных в группе СД2 имели и ожирение и ГБ, что оказывает более негативное влияние на структуру и функцию ЛЖ, чем каждый из этих факторов в отдельности [12]. Преобладание КГМ ЛЖ в условиях ГИ и ИР (увеличение С-пептида, НОМА2-%В и НОМА2-IR index) в группе с СД2 и ФП и гиперсимпатикотонии (увеличение САД, гипертриглицеридемия, снижение SDANN, тахикардия) влияет на нарушение расслабления миокарда ЛЖ (уменьшение соотношения пиков Е/А, увеличение КДО ЛЖ) и нарушение сократительной способности миокарда (увеличение КСО ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ) (таблица 4). Оценили динамику течения ФП в обеих группах за 2 года: необходимость в госпитализации по поводу ФП возникала у 45% пациентов с СД2 и у 22% без СД2 ($p=0,06$); на аритмологический прием обратились 60% пациентов группы СД2 и 53% без СД2 ($p=0,7$); число госпитализаций и амбулаторных визитов на одного пациента было большим в группе СД2. В динамике сохранялась большая тяжесть эпизодов ФП у пациентов с СД2, чем у больных без СД2 ($p=0,04$). Смена антиаритмической терапии в ГАЦ понадобилась 28% больных ФП в группе СД2 и 6% без СД2 ($p=0,033$). Изменения сахароснижающей терапии (ССТ) вне ГАЦ зафиксированы у 53% пациентов с СД2 (чаще снижение дозы метформина или его отмена; замена гликлазида МВ на другие секретоги).

Выводы

1. ФП является наиболее встречаемым НРС среди пациентов с СД2.
2. Установлено преобладание КГМ ЛЖ среди пациентов с НРС и СД2 в сравнении с группой больных без СД2.
3. ГИ и ИР, обуславливая активацию симпатической нервной системы, вероятно способствуют формированию КГМ ЛЖ у больных с ФП и СД2.
4. ГИ и ИР, обуславливая активацию симпатической нервной системы, увеличивают частоту встречаемости ФП

у пациентов с длительностью СД2 менее 5 лет, и способствуют увеличению тяжести рецидивов ФП при СД2.

5. Замена ССТ без учета ИР, очевидно, ухудшает течение рецидивов ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М. С. Аритмии сердца. // Санкт-Петербург: «Гиппократ»; 1998. — С. 464-465.
2. Kahn C. R., G. Weir (eds.) "Joslin's Diabetes Mellitus". 13th ed. // USA: Lea&Febiger; 1993; p. 648-652; 843-847.
3. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna. // Сердце. — 2004; 1 (13): 5-8.
4. Дедов И. И., Александров А. А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. // Качество жизни. — Медицина. — 2003; 1: 16-22.
5. Bressler P., Bailey S. R., Matsuda M., De-Fronzo R. A. Insulin resistance and coronary heart disease. // Diabetologia. — 1996; 39: 1345-1350.
6. Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and Abuse of HOMA modeling. // Diabetes Care. — 2004; 27: 1487-1495.
7. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. // Москва, «Мир», 1993.
8. Ganau A., Devereux R., Roman M. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. — 1992; 19: 1550-1558.
9. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. // Europace. — 2006; 8, 651-745.
10. Lingstrom N., Jorfeldt L., Tegler L. et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. // Diabetes Med. — 1992; 9 (6): 536-541.
11. Аракелянц А. А., Горохова С. Г. Поражение сердца при сахарном диабете. // Российский кардиологический журнал. — 2004; 1 (45): 80-86.
12. Александров А. А., Кухнарченко С. С. Миокардиальные проблемы ожирения. // Российский кардиологический журнал. — 2006; № 2 (58): 11-17.

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных показателей у пациентов с НРС с СД2 и без СД2

| Показатель | Пациенты с НРС и СД2 (n=71) | Пациенты с НРС без СД2 (n=44) | p |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------|
| Нормальная модель ЛЖ, абс (%) | 2 (3%) | 15 (34%) | 0,0001* |
| КРМ ЛЖ, абс (%) | 11 (15%) | 12 (27%) | нд* |
| ЭГМ ЛЖ, абс (%) | 21 (29%) | 10 (23%) | нд* |
| КГМ ЛЖ, абс (%) | 37 (53%) | 7 (16%) | 0,0001* |
| ЧСС, уд/мин. | 114,5±20,3 | 99,5±32,6 | 0,08 |
| SDANN сут., мс | 75±14,9 | 108,2±50,4 | 0,037 |

Примечание: * — расчет производился по хи-квадрат.

Таблица 4. Сравнительная характеристика основных показателей у пациентов с ФП с СД2 и без СД2

| Показатель | Пациенты с ФП и СД2 (n=45) | Пациенты с ФП без СД2 (n=32) | p |
|-----------------------|----------------------------|------------------------------|--------|
| Частота ФП | 2,17±1,1 | 2,12±1,17 | нд |
| Тяжесть ФП | 2,0±0,4 | 1,69±0,05 | 0,018 |
| Триглицериды | 1,97±0,86 | 1,3±0,47 | 0,003 |
| Систолическое АД | 143,4±23,3 | 129,8±16,8 | 0,013 |
| КСО ЛЖ, мл | 48,5±30,1 | 38,5±17,2 | 0,046 |
| ФВ общ., % | 57,1±9,9 | 61,5±7,05 | 0,016 |
| Соотношение пиков Е/А | 0,65±0,12 | 1,15±0,4 | 0,006 |
| КГМ Л, абс (%) | 29 (64%) | 12 (37%) | 0,035* |
| ЧСС | 125,2±27,2 | 94,1±17,2 | 0,01 |
| SDANN сут., мс | 76,8±21,8 | 110,7±32,3 | 0,022 |

Примечание: * — расчет производился по хи-квадрат