

ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА. ЧАСТЬ 1

Безденежных Н. А.¹, Сумин А. Н.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

В обзоре приведены современные данные по распространенности сахарного диабета (СД) в когортах пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию и чрескожному коронарному вмешательству. Показана целесообразность активного подхода к выявлению диабета и предиабета у пациентов с ишемической болезнью сердца перед коронарной реваскуляризацией. Представлена актуальная информация о негативном влиянии СД на прогноз реваскуляризации миокарда, и освещены основные механизмы, ответственные за развитие неблагоприятных исходов вмешательства у данной категории больных. Сопоставлены целевые периперационные значения гликемии, рекомендованные ведущими сообществами по изучению диабета, и показана роль других маркеров углеводного обмена (гликированный гемоглобин, фруктозамин, 1,5-ангидроглицитол) у пациентов с СД в аспекте их вклада в сердечно-сосудистый прогноз, в том числе при коронарных вмешательствах.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 105–113
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-105-113>

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, гликированный гемоглобин, фруктозамин, 1,5-ангидроглицитол.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Безденежных Н. А.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
n_bez@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов возникновения события, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 04.08.2016

Рецензия получена 06.09.2016

Принята к публикации 13.09.2016

DIABETES PATIENT AND MYOCARDIAL REVASCULARIZATION FROM THE EVIDENCE GUIDED PERSPECTIVE: CARDIOLOGIST OPINION. PART 1

Bezdenezhnykh N. A.¹, Sumin A. N.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

The review focuses on the recent data for diabetes prevalence in patient cohorts underwent coronary bypass and percutaneous intervention. The worth of an active approach to diabetes and prediabetes screening is provided in coronary heart disease patients before revascularization. The actual data is presented, on the negative influence of diabetes on prognosis of myocardial revascularization, and main mechanisms highlighted that are responsible for adverse outcomes of interventions in this category of patients. Main target perioperation glycemia values are provided, recommended by leading societies on diabetes, and the role of other markers of carbohydrate metabolism is shown (glycosylated hemoglobin, fructosamine, 1,5-anhydro glucitol) in diabetes patients from perspective of the impact on cardiovascular prognosis, as in coronary interventions.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 105–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-105-113>

Key words: diabetes mellitus, prediabetes, coronary bypass, percutaneous intervention, glycosylated hemoglobin, fructosamine, 1,5-anhydro glucitol.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Сахарный диабет (СД) — одно из самых частных коморбидных состояний пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), определяющее тяжесть течения заболевания, выбор стратегии ведения и прогноз пациента [1, 2].

Заболеваемость СД в мире растет с каждым годом, и реальные темпы роста опережают все прогнозы: в 2009г предполагалось, что к 2025г количество больных СД в мире достигнет 380 млн, однако такая численность по данным Международной диабетической федерации имеет место уже в настоящее время [3]. Скорректированные прогнозы статистиков уже куда более удручающие: 550 млн больных СД к 2030г [3]. Это определенного рода “расплата” за изменение образа жизни, прежде всего привычки питания и гиподинамию, и, кроме

того, связано с постарением популяции. В 2014г 4,9 млн смертей было обусловлено СД, причиной которых в 60% случаев были сердечно-сосудистые заболевания [3].

Данная проблема требует от кардиологов и эндокринологов слаженной совместной работы. В последние годы именно этот факт обусловил объединение усилий кардиологических и диабетологических сообществ в разработке совместных рекомендаций. Все международные руководства, посвященные вопросам ведения пациентов со стабильной и острыми формами ИБС [4, 5], в том числе рекомендации по реваскуляризации миокарда, содержат внушительный раздел, посвященный СД [6]. В свою очередь, рекомендации диабетологических сообществ, в том числе Канадской и Американской Диабетиче-

ских Ассоциаций, Международной Диабетической Федерации, Российской Ассоциации Эндокринологов, имеют разделы, посвященные сердечно-сосудистым заболеваниям, в первую очередь ИБС [7-10]. В 2013г Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация по изучению диабета разработали в своем роде уникальный документ — совместные рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [11].

Проблема коморбидности ИБС и СД у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, чрезвычайно актуальна. По данным многочисленных исследований количество пациентов с СД в этой когорте велико. Среди пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), доля больных диабетом значительно варьирует: от 25-30% в исследованиях DES LATE, ISAR SAFE, RESET, SECURITY, до 35-39% в исследованиях EXCELLENT, OPTIMIZE, ITALIC, ARCTIC-Interruption, CathPCI Registry [12-14]. В российском исследовании больных, подвергшихся ЧКВ при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, в группе пациентов старше 65 лет 29% имели диабет, в группе младше 65 лет — 19,1% [15]. По данным отечественного регистра РЕКОРД доля пациентов с СД среди подвергшихся ЧКВ составила 22,4% [16].

В когорте пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), доля пациентов с СД варьирует от 22% до 48% [1, 17-20]. По данным крупного шведского регистра КШ, включившего 39235 пациентов, СД имели 22,8% пациентов [19]. В российских исследованиях среди подвергшихся КШ больные диабетом составляют 20-23% [1, 22]. По результатам американского регистра КШ — до 46,9% пациентов имеют СД [20]. По данным японских исследований при прямой реваскуляризации миокарда доля пациентов с диабетом достигает 48% [17].

Такая разница в соотношении пациентов с диабетом может быть обусловлена как разными подходами к выявлению СД, так и этническими различиями в его распространенности. Данный факт подтверждает мультиэтническое крупное регистровое исследование CREDO-Kyoto, которое включило 15580 пациентов, подвергшихся КШ или ЧКВ [2]. Самый низкий процент больных СД в данном регистре отмечен в европеоидной группе — 26,9%, далее — в японской — 39%, а самый высокий процент среди африкано-американской — 44% и испанской этнических групп — 49,5% [2].

Кроме того, многие исследователи отмечают неуклонный рост доли диабета у пациентов при коронарных вмешательствах: так, в китайской когорте больных, перенесших КШ, доля пациентов с СД с 1999 до 2008 года возросла с 20% до 32% [18], в американской — с 26 до 46% [20].

Активное выявление СД у пациентов с ИБС, подвергающихся реваскуляризации миокарда — залог адекватной оценки риска

Рост распространенности СД среди пациентов интервенционной кардиологии и кардиохирургии объясняется не только старением населения, расширением критериев для возможной реваскуляризации миокарда, но и совершенствованием принципов диагностики диабета и других нарушений гликемии [11]. При этом критерии установки диагноза СД одинаковы для ведущих медицинских сообществ: глюкоза венозной плазмы, равная или более 7,0 ммоль/л натощак и 11,1 ммоль/л после нагрузки или еды, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 6,5% и более [7-10]. Для предиабета по уровню глюкозы натощак и HbA_{1c} имеются некоторые расхождения: критерии Американской диабетической ассоциации более строги — порогом для диагностики предиабета является уже гликемия 5,6 ммоль/л и HbA_{1c} — 5,7%, в то время как критерии ВОЗ лояльнее: значение тощачковой глюкозы — 6,1 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,0% [7, 10].

Более строгие подходы к диагностике нарушений углеводного обмена объяснимы, изменения в сосудах стартуют с развитием инсулинорезистентности и прогрессируют в течение 20-30 лет. Когда же у пациентов развивается явная гипергликемия и устанавливается диагноз СД 2 типа, 60% из них уже имеют клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание [11, 21].

В Европейских рекомендациях по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (2013) в Американских национальных рекомендациях (2016) указана целесообразность исследования гликемического статуса всем пациентам с ИБС, ранее не имевшим нарушений углеводного обмена [10, 11]. Рекомендовано проведение перорального теста толерантности к глюкозе у пациентов с ИБС, в том числе после острого коронарного синдрома (ОКС) [10, 11].

Целесообразность активного выявления нарушений углеводного обмена подтверждает исследование, в котором проведение в госпитальном периоде инфаркта миокарда перорального глюкозотолерантного теста дополнительно выявило СД и нарушенную толерантность к глюкозе более чем у 50% пациентов с отсутствием в анамнезе каких-либо нарушений углеводного обмена [23].

Целесообразность активного выявления нарушений углеводного обмена продемонстрирована в ряде исследований у пациентов кардиохирургических стационаров. Так, в одной из испанских клиник распространенность СД у пациентов, перенесших ЧКВ, после сплошного проведения перорального глюкозотолерантного теста и контроля HbA_{1c} была очень высокой — 45%, треть из них составили пациенты с впервые выявленным диабетом по результатам активного скрининга [24]. Распределение состояния углеводного обмена всей выборки было следующим:

установленный ранее диабет — 28,8%, впервые выявленный — 16,2%, нарушенная толерантность к глюкозе и нарушение гликемии натощак — 25,5%, нормальное регулирование глюкозы — 29,5% [24].

В исследовании американских авторов из 740 пациентов, поступивших в клинику для выполнения ЧКВ, по данным анамнеза имели СД 39%. Сплошное определение HbA_{1c} тем пациентам, кто не имел в анамнезе нарушений обмена глюкозы, позволило дополнительно выявить диабет еще у 8,3%, а предиабет — у 58,5% обследованных [25].

В шведской когорте пациентов, подвергшихся КШ, исходно диабет имелся у 29,5% пациентов. Проведение перорального глюкозотолерантного теста у остальных пациентов позволило дополнительно выявить диабет еще у 11,4%, таким образом, доля пациентов с СД увеличилась до 41%. Еще у 24% обследованных по результату нагрузочного теста обнаружили предиабет. Таким образом, 65% обследованных имели какое-либо нарушение углеводного обмена при его прицельном выявлении [26].

Почему исследователи занимаются столь активным выявлением СД накануне кардиальных вмешательств, и есть ли в этом смысл? Дело в том, что первые установленный диабет столь же неблагоприятен по прогнозу, как и ранее известный [23, 26, 27].

В исследовании EARLY ACS, включавшем 8795 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, впервые выявленный диабет был предиктором 30-дневной смертности или инфаркта миокарда — отношение шансов (ОШ) 1,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09-2,48 [27]. Установленный ранее диабет показал связь с 30-дневной смертностью, но не с частотой инфаркта [27].

Госпитальный и отдаленный прогноз пациентов с инфарктом миокарда и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена был столь же неблагоприятен, как и при установленных ранее [23]. Хотя абсолютный риск сердечно-сосудистых событий выше у мужчин, пропорциональное повышение риска выше у женщин, у которых потеря кардиопротективного эффекта пола развивается вместе с СД [11]. В исследовании с активным предоперационным выявлением диабета перед КШ с повышением степени нарушения гликемии от предиабета до диабета риск отдаленных сердечно-сосудистых событий возрастал [26].

В 2015г. завершен грандиозный эпидемиологический проект NATION [28]. В различных городах и селах России обследовано более 26 тысяч человек. Показатели, соответствующие критериям диабета выявлены у 5,4%, предиабета — у 19,3%. Таким образом, активный скрининг позволил в 2 раза повысить данные официальной статистики по истинному распространению СД [28]. Обращает на себя внимание следующий факт — по данным проекта у лиц с впервые установленным СД средний уровень HbA_{1c} очень

высок — около 8% (соответствует средним уровням глюкозы 10-11 ммоль/л), что было значимо выше уровня HbA_{1c} у пациентов с известным СД ($p < 0,001$). Таким образом, лица, не осведомленные о наличии у них диабета, не получали лечение и оказывались в самой опасной нише — длительной хронической значительной гипергликемии, которая оказывает свое самое губительное действие в первые пять лет после дебюта заболевания [11]. Именно поэтому активное выявление диабета и его оптимальный контроль очень важен для пациентов с ИБС. Эта проблема наиболее актуальна для пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам на коронарных сосудах.

СД и исходы реваскуляризации миокарда

В настоящее время перед кардиологами и сердечно-сосудистыми хирургами уже не стоит вопрос — подвергать или не подвергать пациента с СД реваскуляризации [29-31]. Эффективность агрессивного подхода в лечении данной категории пациентов доказана большим количеством рандомизированных и наблюдательных исследований [29-31]. В крупном рандомизированном исследовании BARI-2D с участием 2368 пациентов рассматривался вопрос о реваскуляризации миокарда у больных СД со стабильной ИБС [29]. В группе КШ, где пациенты имели более тяжелое поражение коронарного русла, свобода от больших сердечно-сосудистых событий была значительно выше при реваскуляризации, чем при консервативной терапии [29]. При стратегии реваскуляризации по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией по итогам 3-летнего наблюдения было меньше прогрессирования стенокардии (8% и 13% соответственно, $p < 0,001$), возобновления стенокардии (37% и 51%, соответственно, $p < 0,001$), последующих коронарных реваскуляризаций (18% и 33%, соответственно, $p < 0,001$), а также более высокий уровень свободы от стенокардии (66% против 58%, соответственно, $p < 0,003$) [29].

Достаточное количество исследований последних лет сопоставляли ЧКВ и КШ у пациентов с диабетом и почти все они пришли к одному выводу — у пациентов с СД и многососудистым поражением отдаленный прогноз при КШ лучше [30-34]. Обзор 13 рандомизированных клинических исследований и 5 мета-анализов показал, что пациентам с СД и множественным поражением коронарных артерий должна быть рекомендована прямая реваскуляризация, так как она улучшает долгосрочный прогноз, независимо от тяжести коронарной анатомии: 5-летний риск больших сердечно-сосудистых событий 18,7% для КШ против 26,6% для ЧКВ, $p = 0,005$ [33].

Данные о влиянии реваскуляризации миокарда на пациентов с СД были получены параллельно с развитием технологий ЧКВ, КШ и фармакотерапии, и потому сложно проводить прямые сопоставления. Тем не менее, по результатам многочисленных иссле-

дований имеются убедительные доказательства того, что отдаленные результаты КШ при многососудистом поражении коронарных артерий и диабете превосходят таковые при ЧКВ, даже при использовании стентов с лекарственным покрытием [30–34]. В настоящее время положение о преимуществе КШ перед ЧКВ у больных диабетом с многососудистым поражением коронарного русла закреплено в международных рекомендациях с классом доказательности IA [6].

Вместе с тем, большинство наблюдений доказывают, что пациенты с СД, подвергшиеся любому виду реваскуляризации, имеют худший отдаленный прогноз послеоперационного периода, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [14, 31, 35, 36]. В совокупном анализе ряда крупных исследований коронарной ангиопластики с применением голометаллических стентов показано, что СД является самым сильным предиктором рестеноза, с высоким риском повторной реваскуляризации целевого поражения [31]. При сопоставлении результатов вмешательства 6081 пациентов, подвергшихся ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием, СД показал независимое влияние на частоту больших сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,03–1,53; $p=0,026$), но не повышал риски сердечной смерти (ОШ 1,41; 95% ДИ 0,96–2,07; $p=0,08$) и инфаркта миокарда (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,64–1,22; $p=0,45$) [35].

Две основные причины несостоятельности стента — тромбоз и рестеноз внутри стента. Частота обоих заметно сократилась в последние годы [14]. Текущие клинические регистры и рандомизированные исследования с широкими критериями включения показывают темпы тромбоза стента около 1% после первого года; частота рестеноза внутри стента, проявляющегося клинически, составляет по этим данным около 5% [12–14]. Исследования с ангиографическим наблюдением в больших когортах показывают частоту рестеноза около 10% при имплантации нового поколения стентов с лекарственным покрытием [14]. При этом вклад диабета в процесс рестеноза остается значимым. В анализе, одном из самых больших на сегодняшний день, 10004 пациентов с ангиографическим наблюдением после ЧКВ, СД был независимым предиктором рестеноза (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,19–1,46), наряду с предшествующим КШ, сложной морфологией поражения, меньшим диаметром сосуда и общей длиной стентирования [14]. В одном из исследований с ангиографическим наблюдением 123 пациентов после ЧКВ, где СД был ассоциирован с трехкратным увеличением риска неоваскуляризации бляшки, авторы обратили внимание на то, что у более чем половины пациентов (56,5%) не были достигнуты целевые значения HbA_{1c} [37].

Связь наличия СД с повышением числа осложнений при КШ все еще остается значимой. Несмотря на то, что уровень госпитальной смертности среди

больных диабетом значительно снизился с 3% в период 1998–2002гг до 1,3% в период 2003–2005гг [34], число осложнений среди пациентов с СД остается более высоким. Так, ретроспективный анализ 667 операций КШ у больных ИБС показал, что СД не влиял на госпитальную смертность, однако был независимым предиктором развития инфекции стерильной раны [38]. В схожем по дизайну исследовании диабет также не повышал риск ближайших сердечно-сосудистых осложнений и смертности, но был ассоциирован с развитием почечной дисфункции после КШ [39]. Помимо влияния на ближайшие исходы КШ, СД существенно ухудшает долгосрочный прогноз таких пациентов по сравнению с больными без СД: у пациентов с СД выше частота госпитализаций и число значимых сердечно-сосудистых событий [19, 26, 40]. Так, в недавнем исследовании на российской когорте при наблюдении от 1,5 до 5 лет после КШ какое-либо из больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) имело место у 14,2% пациентов с диабетом и 6,3% без диабета ($p=0,028$) [36]. СД остается важной проблемой коронарной хирургии, несмотря на прогресс в понимании патофизиологии диабета и улучшение периоперационного ведения этой категории больных.

Характерные для диабета факторы риска неблагоприятного прогноза при коронарных вмешательствах

Худший прогноз обсуждаемой категории пациентов объясняется в том числе и исходными особенностями больного с СД, направляемого на реваскуляризацию. Это портрет пациента очень высокого периоперационного риска, поскольку он собирает все его атрибуты: пожилой возраст, женский пол, ожирение, перенесенные ранее сердечно-сосудистые события и различные реваскуляризирующие процедуры, поражение нескольких артериальных бассейнов, выраженную сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких — те состояния, которые способны самостоятельно вносить существенный вклад в неблагоприятный прогноз пациента с ИБС [6, 21]. Кроме того, пациентам с диабетом присущи исходные отличия характера поражения коронарных артерий: множественность, диффузность, неудовлетворительное дистальное русло, кальциноз [6].

Однако для СД свойственны особые специфические факторы — гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые вызывают целый каскад патогенетических реакций [41]. Так, пациенты с диабетом отличаются от пациентов без нарушений углеводного обмена более интенсивным внутрисосудистым воспалением: именно провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества запускают процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, прогрессирование атеросклеротического процесса

на ранее не пораженные участки сосудистой стенки [41]. При гистологическом исследовании коронарных артерий у больных СД отмечается повреждение эндотелиального слоя и депозиты фибрина-фибриногена и иммуноглобулина G в интима и меди [21]. Также отмечено снижение плотности тучных клеток и повышение объемной плотности мононуклеарных клеток [42]. Гипергликемия может привести к эндотелиальной дисфункции через сокращение уровня оксида азота, ключевого регулятора сосудистого тонуса, и увеличение окислительного стресса. Кроме того, воздействие острой гипергликемии показало ухудшение работы инсулина в клетках эндотелия даже при его физиологически адекватных уровнях [42].

Данные проспективного наблюдения 1035 пациентов с инфарктом миокарда, перенесших первичное ЧКВ в одной из клиник Китая, демонстрируют связь между острой гипергликемией при поступлении и плохим краткосрочным и отдаленным прогнозом [43]. Острая декомпенсация ассоциировалась с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, увеличением риска смерти, повторного инфаркта и декомпенсации сердечной недостаточности [43]. Схожие данные получены и на российской когорте: уровень глюкозы при поступлении в стационар ассоциирован с госпитальной смертностью при ОКС с подъемом сегмента ST как у пациентов с диабетом, так и у пациентов без диабета, в том числе в группе пациентов, подвергнутых реваскуляризации миокарда [23].

Пред- и послеоперационная гипергликемия является фактором риска развития инфекционных осложнений КШ как у пациентов, страдающих СД, так и у пациентов без диабета [38]. Гипергликемия ассоциирована с нарушением функции лейкоцитов: угнетением хемотаксиса, нарушением фагоцитоза, снижением бактерицидной активности, нарушением адгезивных свойств [41]. У больных СД отмечается и более высокая эндотелиальная активация и низкая противовоспалительная реакция при операции КШ с искусственным кровообращением по сравнению с больными без СД [42]. Хроническая гипергликемия приводит к повреждению ЦНС и формированию диабетической энцефалопатии с формированием легких и умеренных когнитивных расстройств [44]. Bruce D.G. обнаружил, что 64% пациентов с СД и ИБС имеют когнитивные или эмоциональные расстройства [45].

Для пациента с ИБС особенно неблагоприятно состояние гиперинсулинемии. У инсулина большое количество негативных эффектов — он может вызывать дисфункцию эндотелия, повышать пролиферацию гладкомышечных клеток, внеклеточное отложение матрикса, менять липидный обмен, стимулировать дисбаланс в фибринолитической системе [41].

Кроме того, СД — предиктор высокого агрегационного потенциала. Концентрации SP-селектина,

молекул межклеточной адгезии, показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с СД значительно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [41]. Несмотря на прием одинаковой дозы аспирина и клопидогреля, пациенты с диабетом имели более высокие значения реактивности тромбоцитов по результатам одного из исследований, оценивавшего эффекты двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной ИБС и СД [21]. Пациенты с СД отличаются от пациентов без диабета неадекватным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию. Назначение аспирина и клопидогреля пациентам с СД не приводит к эффективному подавлению агрегации тромбоцитов [21]. Это может быть связано с более высоким уровнем в крови протромбогенных и провоспалительных белков — SP-селектина, интерлейкинов и прочих, что может потребовать использования либо более высоких доз, либо более агрессивных подходов к терапии [42].

Перипроцедурный оптимальный контроль гликемии у пациентов, подвергающихся коронарным вмешательствам, представляется крайне важным как для эндокринологов, так и для кардиологов. К сожалению, в состоянии условной компенсации углеводного обмена в кардиохирургическую клинику поступают всего 28,8% пациентов с СД, в субкомпенсации — 41,6%, декомпенсации — 29,6% [1].

Периоперационные целевые значения гликемии при реваскуляризации миокарда и опасность гипогликемии

В настоящее время национальные руководства многих стран, в том числе и России, на основании позиций доказательной медицины подробно регламентируют периоперационные цели гликемии [7-10]. Целевые значения гликемии для большинства пациентов отделения интенсивной терапии, определяемые Международной диабетической федерацией, Американской и Канадской диабетическими ассоциациями, одинаковы: 7,8-10,0 ммоль/л (140-180 мг/дл) без гипогликемий [8, 10]. Российские клинические рекомендации предусматривают целевой уровень 6,1-10,0 ммоль/л [9].

Во всех руководствах имеется оговорка — избегать гипогликемий. Вероятность их развития неизбежно повышается вместе со стремлением достичь компенсации углеводного обмена, и множество исследований, пытавшихся доказать, что строгий периоперационный контроль глюкозы имеет преимущества, не подтвердили своей гипотезы [46-48]. Более жесткий контроль не показал своего превосходства ни для ближайших исходов КШ, ни для отдаленных [46, 47]. Интенсивная инсулинотерапия с достижением периоперационных целевых уровней глюкозы 5,5-7,7 ммоль/л после КШ не позволяет существенно снизить число послеоперационных осложнений по сравнению с целевым уровнем глюкозы 7,8-9,2 ммоль/л [46, 48]. Доказано, что гипо-

гликемия, которая чаще развивается при интенсивной инсулинотерапии, является фактором риска развития ИМ, инсульта и смерти от всех причин [48]. Относительный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), связанный с перенесенными эпизодами тяжелой гипогликемии за 1 год до ИМ — 12%, за 5,5 месяца — 20%, за 2 недели — 65% [49].

Гипогликемия запускает мощную стимуляцию автономной нервной системы и высвобождение большего количества катехоламинов, которые вызывают вазоспазм, тахикардию, артериальную гипертензию, а также увеличивают вязкость и свертываемость крови [50]. Эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность или инсульт. К сожалению, как и в случае с фатальными событиями, весьма трудно продемонстрировать связь между тяжелой гипогликемией и серьезными сосудистыми событиями, и клинические доказательства последствий гипогликемий, главным образом, имеют случайный характер [49]. Смерть от гипогликемии может быть ошибочно принята за смерть от ОКС, поскольку, как правило, этому не предшествует измерение гликемии. Анатомические и морфологические посмертные признаки гипогликемии отсутствуют [49, 50]. У больных КШ высокая вариабельность гликемии ассоциирована с риском послеоперационных осложнений. Высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию сопровождается также снижением уровня калия плазмы, что приводит к удлинению интервала QT на ЭКГ, нарушению процессов реполяризации миокарда и может спровоцировать возникновение аритмий, в том числе ФП [44].

Удержание глюкозы в целевых рамках без гипогликемий и влияние ее уровня на прогноз — весьма востребованная для исследования тема: изучаются как цели, так и средства по достижению этих целей [46, 48, 49]. Несмотря на огромный прогресс в этой области за последние десятилетия, многие вопросы по сахароснижающей терапии при реваскуляризации миокарда так и остаются открытыми [42]. Последние рекомендации Американской диабетической ассоциации 2016г отмечают, что доказательная база по применению сахароснижающих средств при оперативных вмешательствах до сих пор недостаточна, не дает однозначных рекомендаций по этому вопросу и Международная диабетическая федерация [7, 10].

В то же время, использование интегральных показателей обмена глюкозы, в частности HbA_{1c} , наряду с суточным контролем глюкозы, дополняет комплексную оценку риска оперативного вмешательства.

HbA_{1c} и исходы коронарных вмешательств

HbA_{1c} является золотым стандартом для мониторинга уровня глюкозы у больных СД, а также в насто-

ящее время принят в качестве критерия для диагностики диабета [7, 10]. Всем пациентам с СД его определение рекомендовано 1 раз в 3 месяца, а также перед любыми оперативными вмешательствами, в том числе на коронарных сосудах. В систематическом обзоре были проанализированы 11 исследований по оценке связи уровня HbA_{1c} с результатами КШ как среди больных СД, так и без него [51]. Четыре из них показали значительное увеличение ранней и отдаленной смертности при повышении HbA_{1c} , независимо от того, был диагностирован у пациентов диабет или нет. В частности, риск летального исхода при КШ возрастал в 4 раза при значительной декомпенсации с уровнем $HbA_{1c} > 8,6\%$ [51]. В то же время, четыре других исследования ранних исходов у пациентов с СД не показали существенных различий смертности между пациентами с нормальным и повышенным уровнем HbA_{1c} ($p=0,99$). Три исследования выявили значительное увеличение инфекционных осложнений у больных с плохо контролируемым HbA_{1c} — глубокой и поверхностной раневой инфекции грудины ($p=0,014$ и $p=0,007$, соответственно) и незначительных инфекций ($p=0,006$) [51].

Неожиданные данные были получены в одной из японских хирургических клиник — повышение HbA_{1c} было связано с меньшей частотой нарушений ритма после КШ: при нахождении HbA_{1c} в нижнем терциле фибрилляция предсердий развилась у 28,3% пациентов, в среднем — 17,4 и в верхнем — 12,5% [52]. Таким образом, средний и высокий уровень HbA_{1c} был ассоциирован с меньшей частотой предсердных аритмий. Авторы привели в качестве одного из возможных объяснений тот факт, что пациенты с повышенным уровнем HbA_{1c} требуют большего количества инсулина, который, как сообщалось ранее, уменьшает риск послеоперационной фибрилляции предсердий [52]. Другим вероятным объяснением является то, что в описанной выборке пациенты с более высоким уровнем HbA_{1c} были значимо моложе, чем пациенты с более низким HbA_{1c} , и протективную роль в отношении возникновения аритмий сыграл не HbA_{1c} , а возраст.

Схожие результаты были получены на американской когорте: частота фибрилляции предсердий после КШ составила 20,9% у больных с $HbA_{1c} < 7,0\%$ и 15,1% у пациентов с $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ ($p=0,007$), скорректированное ОШ 0,73; 95% ДИ 0,55-0,96 [52]. Но в то же время повышение HbA_{1c} в этом исследовании было связано с увеличением частоты послеоперационного инсульта, почечной недостаточности, глубокой раневой инфекции [52].

По данным одной из российских кардиохирургических клиник, при проведении КШ на работающем сердце у пациентов с СД, повышение HbA_{1c} было ассоциировано с увеличением общего числа сердечно-сосудистых госпитальных осложнений (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,9-3,9) [22].

Несмотря на то, что некоторые исследования ставят под сомнение прогностическую ценность HbA_{1c} в отношении ближайших исходов КШ у пациентов с хорошим контролем гликемии, остается важным тот факт, что высокий HbA_{1c} при плохом контроле диабета неизбежно связан с повышением частоты неблагоприятных событий как в госпитальном, так и в отдаленном периоде КШ [51].

Альтернативные маркеры контроля углеводного обмена при СД и их связь с сердечно-сосудистым прогнозом

HbA_{1c} отражает концентрацию глюкозы в течение всего периода жизни эритроцита, т.е. за 3 месяца, предшествующие измерению [53]. Некоторые факторы, например, анемии, кровотечения, а также частые гипогликемии, могут влиять на результат измерения HbA_{1c} и поэтому могут быть полезны альтернативные маркеры. Одним из таких маркеров является фруктозамин.

Фруктозаминами называются гликированные белки сыворотки крови, образующиеся при реакции глюкозы преимущественно с альбумином [53]. Период полувыведения сывороточных белков меньше, чем срок жизни эритроцитов. Поэтому, в отличие от HbA_{1c} , уровень фруктозамина отражает степень постоянного или транзитного повышения уровня глюкозы не за 3 месяца, а за 1-3 недели, предшествующие исследованию. Фруктозамин доступен в Соединенных Штатах Америки, Европе, России, но обычно не применяется. В Японии для мониторинга краткосрочного контроля гликемии у лиц с СД также используется гликированный альбумин (одна из фракций фруктозамина), но он не получил широкого распространения в большинстве других стран [53]. Отсутствие доказательств, связывающих фруктозамин и гликированный альбумин с долгосрочными исходами, приводились в качестве основного аргумента к ограничению их использования и интерпретации, и лишь недавно начали появляться публикации по их связи с сердечно-сосудистым прогнозом [53, 54].

Убедительные данные были получены недавно в крупном исследовании AMORIS, изучавшем различные предикторы сердечно-сосудистых событий, и включившем более 338 тысяч человек [54]. При наблюдении за ними в течение 19 лет исходное повышение уровня фруктозамина более 270 мкмоль/л было ассоциировано с повышением риска инфаркта миокарда почти в 3 раза (ОШ 2,88; 95% ДИ 2,70-3,07, $p < 0,001$), повышением риска смерти от всех причин более чем в 2 раза (ОШ 2,31; 95% ДИ 2,21-2,41, $p < 0,001$). Полученные зависимости сохранились после корректировки на уровень общего холестерина, триглицеридов, альбумина, курение и наличие артериальной гипертензии [54].

В еще одном исследовании с большой статистической мощностью (когорта известного эпидемиологиче-

ского исследования ARIC, изучавшего риск атеросклероза и связанных с ним событий, $n=11\,348$) при 20-летнем наблюдении изучали потенциальную прогностическую ценность фруктозамина и гликированного альбумина по сравнению с HbA_{1c} для выявления лиц с высоким риском развития диабета, ретинопатии, хронической болезни почек [53]. По сравнению с лицами с уровнем фруктозамина или гликированного альбумина ниже 75-го перцентиля, у лиц с их значениями выше 95-го перцентиля риски развития хронической болезни почек были в полтора раза выше — ОШ 1,50 (95% ДИ 1,22-1,85) и 1,48 (1,20-1,83) для фруктозамина и гликированного альбумина, соответственно. Риски развития СД были еще более значимыми — ОШ 4,96 (95% ДИ 4,36-5,64) для фруктозамина >95-го перцентиля и ОШ 6,17 (95% ДИ 5,45-6,99) для гликированного альбумина >95-го перцентиля. Фруктозамин и гликированный альбумин были тесно связаны с ретинопатией и эти ассоциации были очень похожи на те, что наблюдаются для HbA_{1c} [53].

Совсем недавно главная цель терапии СД заключалась в снижении уровня HbA_{1c} с акцентом на показатели уровня гликемии натощак. Однако, большое количество исследований, проведенных в последнее время, показывает, что снижение уровня постпрандиальной гликемии имеет такое же, а возможно, и более важное значение для достижения целевых показателей HbA_{1c} [7, 11]. Установлено, что постпрандиальная и постнагрузочная гипергликемия являются независимыми факторами риска развития макроангиопатий (уровень доказательности 1А) [11]. Среди альтернативных методов контроля гликемии рассматривается определение в крови природного полиола — 1,5-ангидроглюцитола (1,5-anhydroglucitol), предлагаемого в качестве маркера постпрандиальной гликемии [7]. Диагностический набор для автоматического определения 1,5-ангидроглюцитола энзиматическим методом был разработан и используется в Японии с 1991г [55]. Внутренняя версия этого метода ("Glycomark ТМ") для клинической практики создана в США и в 2007г одобрена Международной Диабетической Федерацией в качестве способа краткосрочного мониторинга гликемии [7, 55]. Уровень 1,5-ангидроглюцитола находится в обратной зависимости от уровня глюкозы после еды, и чем ниже его значение, тем хуже компенсирован углеводный обмен. При этом, 1,5-ангидроглюцитол отражает гипергликемию после приема пищи более специфически, чем HbA_{1c} .

Установлено, что сывороточный 1,5-ангидроглюцитол превосходит HbA_{1c} для прогнозирования распространенности ИБС у больных без СД (скорректированное ОШ с поправкой на пол, возраст и другие факторы риска ИБС 0,96, 95% ДИ 0,93-0,99, $p=0,0097$) [56]. В выборке пациентов, подвергшихся коронарографии, снижение в сыворотке крови 1,5-ангидроглюцитола было независимо связано с наличием

впервые выявленной ИБС (0,93, 95% ДИ 0,88-0,98, $p=0,006$) [57].

Его оценка перед коронарными вмешательствами еще не изучена достаточно, в то же время, есть данные, показывающие связь 1,5-ангидроглицитола с отдаленными сердечно-сосудистыми событиями после ЧКВ: его уровень был независимым предиктором повторной коронарной реваскуляризации ($p=0,04$), в то время как уровень HbA_{1c} не был [57].

Фруктозамин, гликированный альбумин, 1,5-ангидроглицитол не заменяют имеющиеся признанные маркеры компенсации углеводного обмена, но они могут быть достаточно ценны в дополнение к ним, так как добавляют существенные дополнительные знания о степени контроля диабета и играют роль при определении сердечно-сосудистого прогноза.

Поддержание уровня гликемии, близкого к физиологическому — трудно достижимая цель сахароснижающей терапии при СД 2 типа. Важность ее бесспорна и обусловлена опасностью развития специфических хронических осложнений болезни вследствие гипергликемии. В то же время, чем ближе гликемический контроль к нормальным значениям, тем выше риск гипогликемии, с которой неразрывно связано ухудшение большинства важнейших прогнозов у лиц

с высоким сердечно-сосудистым риском, которые составляют огромную когорту среди больных диабетом [50]. Сегодня ключевой задачей науки, связанной с диабетом, является получение возможностей коррекции повышенного сахара в крови, одинаково эффективных и безопасных.

Опубликованы данные исследования, проведенного в Сингапуре, представившего данные 20-летнего наблюдения после КШ, за которое автор получил премию лучшего молодого хирурга 2015 года [40]. По его результатам, долгосрочная выживаемость и степень свободы от больших событий после КШ при СД ниже, но для прогноза таких пациентов большое значение имел контроль углеводного обмена и других факторов риска — достижение целевых уровней липидов, артериального давления, отказ от курения [40]. Крупные исследования последних лет свидетельствуют, что соблюдение текущих доказательных рекомендаций с достижением целевых значений по нескольким факторам риска значимо улучшает исходы пациентов с СД, подвергшихся реваскуляризации миокарда [21]. Важность сахароснижающей терапии и многоцелевого контроля при коронарных вмешательствах у пациентов с СД несомненна, и этот вопрос будет освещен во второй части обзора.

Литература

1. Akchurin RS, Vlasova EE, Mershin KV. Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 1: 14-9. Russian (Акчурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестник РАМН*. 2012; 1: 14-9).
2. Inohara T, Kohsaka S, Goto M, et al. Hypothesis of Long-Term Outcome after Coronary Revascularization in Japanese Patients Compared to Multiethnic Groups in the US. *PLoS ONE* 10(5): e0128252. doi:10.1371/journal.pone.0128252.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103: 137-49.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
6. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J*. 2014; Aug 29. pii: ehu278.
7. International Diabetes Federation. Global Guideline For Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012. <http://www.idf.org>
8. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (1): 1-216.
9. Standards of specialized diabetes care edited by Dedov I, Shestakova MV. 7th edition. Diabetes mellitus. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm20151s1-112. Russian (Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой 7-й выпуск Сахарный диабет. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm20151s1-112).
10. Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 4-5. DOI: 10.2337/dc16-S003.
11. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(39): 3035-87.
12. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015; 36: 1252-63.
13. Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, Garbo R, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2086-97.
14. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J* 2015; 36: 3320-31. doi:10.1093/eurheartj/ehv511.
15. Tarasov RS, Kochergin AM, Ganiukov VI, et al. The results of endovascular revascularization in elderly patients with myocardial infarction and ST-segment elevation in multivessel lesion depending on the severity of coronary atherosclerosis. *Terapevticheskij arkhiv*. 2016; 88(1): 23-9. Russian (Тарасов Р.С., Кочергина А.М., Ганюков В.И. и др. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пожилых пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза. *Терапевтический Архив*. 2016; 88(1): 23-9).
16. Ehrlich AD. Acute coronary syndrome in patients with diabetes: the actual practice of Russian hospitals (according to the register RECORD) Diabetes mellitus. 2012; 2: 27-31. Russian (Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD). *Сахарный диабет*. 2012; 2: 27-31).
17. Shimizu T, Miura S, Takeuchi K, et al. Effects of gender and aging in patients who undergo coronary artery bypass grafting: From the FU-Registry Cardiology Journal. 2012; 19 (6): 618-24. 10.5603/CJ.2012.0114.
18. Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RL, et al. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jun; 97(6): 2073-9.
19. Holzmann MJ, Rathmann B, Eliasson B, et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 28; 65(16): 1644-52. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.052.
20. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan; 101(1): 24-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.032. Epub 2015 Nov 24.
21. Wang CL, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133: 2459-502.
22. Borodashkina SY, Podkamenny VA, Protasov KV. Cardiovascular complications and carbohydrate metabolism in coronary shunting "off-pump" according to the regimen of glucose lowering treatment in ischemic heart disease and diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (2): 19-24. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-19-24. Russian

- Бородашкина С. Ю., Подкаменный В. А., Протасов К. В. Сердечно-сосудистые осложнения и состояние углеводного обмена при коронарном шунтировании на "работающем сердце" в зависимости от режима сахароснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2016; (2): 19-24. DOI:10.15829/1560-4071-2016-2-19-24.
23. Belenkova YA, Karetnikova VN, Dyachenko AO, et al. Inflammation's role in the development of poor prognosis in patients with myocardial infarction-segment elevation ST, undergoing percutaneous coronary intervention, against the background of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology 2014, 8 (112): 84-91. Russian (Беленькова Ю. А., Каретникова В. Н., Дяченко А. О. Роль воспаления в развитии неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 84-91).
 24. de la Hera JM, Delgado E, Hernández E, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009 Nov; 30(21): 2614-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehp278. Epub 2009 Jul 9.
 25. Balakrishnan R, Berger JS, Tully L, et al. Prevalence of unrecognized diabetes, prediabetes and metabolic syndrome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Diabetes/metabolism research and reviews. 2015; 31(6): 603-9. doi:10.1002/dmrr.2646.
 26. Petursson P, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. Coron Artery Dis. 2013 Nov; 24(7): 577-82.
 27. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am Heart J. 2013 Jun; 165(6): 918-25.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.005. Epub 2013 Feb 13.
 28. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus. 2016; 19(2): 104-12. doi: 10.14341/DM2004116-17 Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104-12. doi: 10.14341/DM2004116-17).
 29. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. Journal of Nuclear Cardiology 2012; 19(4): 658-69.
 30. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012; 367: 2375-84.
 31. Luthra S, Leiva-Juárez MM, Taggart DP. Systematic Review of Therapies for Stable Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. Ann Thorac Surg. 2015 Dec; 100(6): 2383-97. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.005. Epub 2015 Oct 31.
 32. Bangalore S. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap? Circ. Cardiovasc. Interv. 2014; 7 (4): 518-25.
 33. Deb S, Wijesundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA. 2013 Nov 20; 310(19): 2086-95. doi: 10.1001/jama.2013.281718.
 34. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen M-H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. Cardiovascular Diabetology. 2016; 15: 2. doi:10.1186/s12933-015-0323-z.
 35. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization With Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. Circ Cardiovasc Interv. 2016 Feb; 9(2): e003255. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
 36. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Bezdenzhnykh AV, et al. Risk Factors major cardiovascular events in the long term coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease in the presence of type 2 diabetes. Russian Journal of Cardiology. 2015; 6(122): 30-7. Russian (Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2015; 6(122): 30-7).
 37. Gao L, Park SJ, Jang Y, et al. Comparison of Neoatherosclerosis and Neovascularization Between Patients With and Without Diabetes: An Optical Coherence Tomography Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Jul; 8(8): 1044-52. doi: 10.1016/j.jcin.2015.02.020. Epub 2015 Jun 24.
 38. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Ivanov SV, et al. On the issue of the risk of postoperative complications of coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes. The Bulletin of A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences "Cardiovascular Diseases". Russian (Сумин А. Н.,
 - Безденежных Н. А., Иванов С. В. и др. К вопросу о риске послеоперационных осложнений коронарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания". 2012; 5: 59-68).
 39. Koochmeshki V, Salmanzadeh HR, Sayyadi H, et al. The effect of diabetes mellitus on short term mortality and morbidity after isolated coronary artery bypass grafting surgery. Int Cardiovasc Res J. 2013; 7 (2): 41-5.
 40. Pang PY, Lim YP, Ong KK, et al. 2015 Young Surgeon's Award Winner: Long-term Prognosis in Patients with Diabetes Mellitus after Coronary Artery Bypass Grafting: A Propensity-Matched Study. Ann Acad Med Singapore. 2016 Mar; 45(3): 83-90.
 41. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation. Curr Diab Rep 2013; 13: 435-44.
 42. Ujueta F, Weiss EN, Sedlis SP, et al. Glycemic Control in Coronary Revascularization. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016 Feb; 18(2): 12. doi: 10.1007/s11936-015-0434-6.
 43. Chen PC, Chua SK, Hung HF, et al. Admission hyperglycemia predicts poorer short- and long-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. J Diabetes Investig. 2014; 5: 80-6.
 44. Trubnikova OA, Mamontova AS, Maleva OV, et al. Predictors of persistent post-operation cognitive dysfunction in 2 type diabetes patients after coronary bypass grafting. Russian Journal of Cardiology. 2016; (2): 12-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-12-18. Russian (Трубникова О. А., Мамонтова А. С., Малеева О. В. и др. Предикторы стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование. Российский кардиологический журнал. 2016; (2): 12-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-12-18).
 45. Bruce DG. Type 2 diabetes and cognitive function: many questions, few answers. Lancet Neurol. 2015 Mar; 14(3): 241-2. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70299-6. Epub 2015 Feb 16.
 46. Masoumi G, Frassakhs R, Bigdelian H, et al. Insulin Infusion on Postoperative Complications of Coronary Artery Bypass Graft in Patients With Diabetes Mellitus. Research in Cardiovascular Medicine. 2014; 3(2): e17861. doi:10.5812/cardiovascmed.17861.
 47. Pezzella T, Holmes SD, Pritchard G, et al. Impact of Perioperative Glycemic Control Strategy on Patient Survival After Coronary Bypass Surgery Ann. Thorac. Surg. 2014. 98: 1281-5.
 48. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. Diabetes Care. 2015 Sep; 38(9): 1665-72. doi: 10.2337/dc15-0303. Epub 2015 Jul 15.
 49. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(3): 298-304.
 50. Pankiv V. Clinical aspects of hypoglycemia as a risk factor for cardiovascular complications in type 2 diabetes. International Journal of Endocrinology. 2011; 5 (37): 91-100. Russian (Панькив В. И. Клинические аспекты гипогликемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Международный эндокринологический журнал. 2011; 5 (37): 91-100).
 51. Tennyson C, Lee R, Attia R, et al. Is there a role for HbA_{1c} in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery? Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2013; 17(6): 1000-8. doi:10.1093/icvts/ivt351.
 52. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, et al. Preoperative hemoglobin A_{1c} predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2012; 41(1): 102-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.04.011.
 53. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Prognostic utility of fructosamine and glycated albumin for incident diabetes and microvascular complications. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014; 2(4): 279-288. doi:10.1016/S2213-8587(13)70199-2.
 54. Malmström H, Walldius G, Grill V, et al. Fructosamine is a risk factor for myocardial infarction and all-cause mortality — Longitudinal experience from the AMORIS cohort. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Oct; 25(10): 943-50. doi: 10.1016/j.numecd.2015.07.002. Epub 2015 Jul 26.
 55. Arbusova MI, Il'yin AV. Is the 1,5-anhydro-D-glucitol test a promising tool for monitoring compensation and treatment of diabetes mellitus? Diabetes mellitus. 2010; 1: 123-5. Russian (Перспективен ли тест 1,5-ангидро-Д-глюцитол для контроля компенсации и лечения сахарного диабета? Арбузова М. И., Ильин А. В. Сахарный диабет. 2010; 1: 123-5).
 56. Ikeda N, Hara H, Hiroi Y. Ability of 1,5-Anhydro-d-glucitol Values to Predict Coronary Artery Disease in a Non-Diabetic Population. Int Heart J. 2015; 56(6): 587-91. doi: 10.1536/ihj.15-177. Epub 2015 Nov 6.
 57. Fujiwara T, Yoshida M, Akashi N, et al. Lower 1,5-anhydroglucitol is associated with adverse clinical events after percutaneous coronary intervention. Heart Vessels. 2016 Jun; 31(6): 855-62. doi: 10.1007/s00380-015-0682-0. Epub 2015 Apr 29.