

УДК 616.379-008.64-06:616.12-005.4+616.12-008.46:615.252

РАДЧЕНКО О.М., КОРОЛЮК О.Я.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ПОРУШЕННЯ ГОМЕОСТАЗУ ГЛЮКОЗИ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ: ЗМІНА ПОГЛЯДІВ ЗА 40 РОКІВ

Резюме. Аналіз двох наукових досліджень кафедри з інтервалом близько 40 років — «Діагностика та лікування прихованих форм цукрового діабету при коронарному атеросклерозі у чоловіків» (Халецький М.Є., 1975) та «Особливості перебігу та лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з порушеннями гомеостазу глюкози та дисліпідеміями» (Короліук О.Я., 2013) показав, що вивчення наукових досліджень попередників дозволяє визначити пріоритетні моменти для сучасних досліджень. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця слід ретельно діагностувати не тільки цукровий діабет, а і предіабетичні порушення (порушення глікемії натще, порушення толерантності до глюкози, комбіноване предіабетичне порушення), які супроводжуються клінічними особливостями, дисліпідеміями, змінами структурно-функціонального стану серця та потребують корекції (метформін). Перспективним є вивчення впливу інших кардіологічних препаратів за умов предіабетичних розладів гомеостазу глюкози.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, предіабетичні порушення, цукровий діабет, метформін.

Кількість робіт з проблеми поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету (ЦД) чи предіабетичних порушень у науковій періодиці зростає у геометричній прогресії, науковці постійно досліджують нові та нові аспекти, проте результати лікування пацієнтів з таким поєднанням не задовольняють ні лікарів, ні науковців, ні пацієнтів. Дані про зв'язок ЦД з атеросклерозом опубліковані майже відразу після відкриття інсуліну (1922 р.). Зараз уже ніхто не має сумнівів щодо патогенетичного зв'язку порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму [20], що було підтверджено даними доказової медицини. Так, результати дослідження DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe, 2003) довели, що серцево-судинний ризик і глікемія лінійно пов'язані між собою вже починаючи з нормальних рівнів глюкози, причому з ризиком корелює як глікемія натще, так і постпрандіальна [18]. Тому і серед хворих на ІХС порушення регуляції обміну глюкози (діабет і предіабет) трапляються частіше, ніж нормальна регуляція обміну глюкози [21]. Думка про зв'язок порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму не є притаманною лише сучасним науковим поглядам. Практично всі сучасні наукові ідеї та відкриття були підготовлені раніше проведеними дослідженнями, що є базисом. У той же час досить часто зв'язок між ранніми та більш пізніми дослідженнями переривається, що зумовлює розпорошення сил і ресурсів для повторного вивчення тих самих процесів.

Тому метою нашої роботи стало проведення паралелей між двома дослідженнями, проведеними на кафедрі з інтервалом близько 40 років, — «Діагности-

ка та лікування прихованих форм цукрового діабету при коронарному атеросклерозі у чоловіків» (Халецький М.Є., 1975, науковий керівник — проф. С.Ф. Олійник) та «Особливості перебігу та лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з порушеннями гомеостазу глюкози та дисліпідеміями» (Короліук О.Я., 2013, науковий керівник — проф. О.М. Радченко) з аналізом прогресу та зміни наших поглядів на цю проблему. Проте, що дослідження М.Є. Халецького (1975) залишається актуальним, може свідчити факт, що у 2004 р. на його результати посилалась у своїй дисертаційній роботі Н.С. Сидорова («Діагностика та терапія ранніх стадій діабетичної енцефалопатії», м. Санкт-Петербург) [13]. Отримані результати є актуальними і з терапевтичної точки зору.

Огляд літератури 40-річної давності переконливо показав, що у хворих з атеросклеротичним ураженням спостерігалась більша частота порушень вуглеводного обміну: приховані форми ЦД були виявлені у 47,3 % випадків з 260 хворих на атеросклероз, причому частота їх зростала з віком хворих та вираженістю атеросклерозу [14, 15]. За сучасними поглядами на стадійність порушень вуглеводного метаболізму, всі форми ЦД проходять стадію порушення гомеостазу глюкози — стану,

Адреса для листування з авторами:

Радченко О.М.

E-mail: olradchenko@gmail.com

© Радченко О.М., Короліук О.Я., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

коли рівень глікемії перевищує норму, але ще не відповідає критеріям ЦД. Крім нормальної регуляції обміну глюкози (НРГ), розрізняють порушення глікемії натще (ПГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та їх поєднання — комбіноване предіабетичне порушення (КПП) (рис. 1), яке виявляють у 20–25 % осіб з ПТГ та приблизно в половині випадків ПГН. У 2011 р. в Україні налічувалося 3 млн 862 тис. осіб з ПТГ, тоді як показники поширеності ПГН відсутні [17]. Наші дослідження показали, що у хворих з предіабетичними порушеннями вуглеводного обміну (ПТГ і КПП) виявлені клінічні особливості ІХС, зокрема частий розвиток гострого коронарного синдрому, супутній атеросклероз периферичних артерій, тяжка серцева недостатність, знижена толерантність до фізичного навантаження, множинне ураження коронарних артерій, ускладнений перебіг інфаркту міокарда; а у жінок — більш ранній дебют хвороби [8]. Ретельний аналіз клінічних особливостей виявив ще одну ознаку, яка поєднує атеросклероз з порушеннями вуглеводного обміну, — стеатоз печінки (у 75 %). У третині випадків стеатоз печінки супроводжувався порушенням печінкового кліренсу інсуліну, що асоціювалося зі збільшенням частоти гострого коронарного синдрому та тяжкої серцевої недостатності III–IV функціонального класу (ФК) [11].

Крім того, виявлені певні особливості стану серця залежно від характеру порушення вуглеводного метаболізму. Так, при ПТГ і КПП частіше виявлялося ремоделювання лівого шлуночка з дилатацією порожнини, діастолічна дисфункція гіпертрофічного чи псевдонормального типів і незначне зниження фракції викиду лівого шлуночка. Дилатація лівих камер серця асоціювалася зі зниженням холестерину (ХС) у загальній групі, а в чоловіків — зі зниженням ранньої секреції і чутливості периферичних тканин до інсуліну [2]. У 83,3 % жінок з ПГН та усіх жінок з ПТГ і КПП діагностовано кальциноз мітрального й аортального клапанів серця. Кальциноз переважав у жінок з інсулінорезистентністю і зниженою ранньою секрецією інсуліну, серед чоловіків кальциноз частіше траплявся в осіб з гіпосекрецією інсуліну в ранній фазі.

Звертає на себе увагу факт, що у пацієнтів з ІХС навіть за умов нормальної регуляції обміну глюкози виявлялася периферична інсулінорезистентність, що пояснює, чому стандартне навантаження глюкозою

індукує більш значну гіперглікемію, ніж у здорових осіб. При ПГН домінувала печінкова інсулінорезистентність, а секреція інсуліну посилювалася у пізній фазі. ПТГ характеризувалася перевагою периферичної інсулінорезистентності із суттєвим зниженням секреції інсуліну в ранній фазі. КПП супроводжувалося значним зниженням чутливості до інсуліну в печінці та периферичних тканинах, а дефіцит секреції інсуліну в ранній фазі був наближеним до діабету [4, 10].

Проведене нами проспективне дослідження впродовж трьох років показало, що виявлені предіабетичні розлади трансформуються у ЦД, особливо за наявності інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, постпрандіальної гіперглікемії, вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1c) > 5,7 %, зниження секреції інсуліну в ранній фазі, серцево-судинних ускладнень, серцевої недостатності III–IV ФК, дилатації лівого передсердя, рівня С-реактивного протеїну > 10 мг/л і комбінованої діуретичної терапії. Для чоловіків додатковими факторами ризику є післяінфарктний кардіосклероз і дилатація лівого шлуночка, для жінок — кризовий перебіг гіпертензії, гіпертригліцеридемія, кальциноз клапанів серця, стеатоз печінки, підвищена активність гамма-глутамілтранспептидази, обтяжена спадковість щодо ЦД та виникнення менопаузи до 55 років [7, 19].

Важливим висновком, зробленим у 1975 р., було те, що навіть прихований ЦД призводив до значних стійких порушень ліпідного обміну, хоча залежності виявлення частоти латентного та субклінічного ЦД від маси тіла не було встановлено [14, 15]. Загально визнано, що для діабетичної дисліпідемії характерні гіпертригліцеридемія та низький вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), які збільшують серцево-судинний ризик навіть за умов оптимального рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [22]. За нашими дослідженнями, у хворих з ПТГ ознаки діабетичної дисліпідемії були менш вираженими, ніж при ПГН і КПП. Важливо, що діабетичні атерогенні зміни потенціювалися за умов зниження ранньої фази секреції інсуліну в осіб з інсулінорезистентністю [3]. Сильні прямі кореляційні зв'язки між стеатозом печінки та тригліцеридами (ТГ), холестерином ліпопротеїнів дуже низької щільності, розрахунковими величинами, які вказують на переважання малих щільних атерогенних часточок ЛПНЩ (ТГ/ХС – ЛПВЩ,

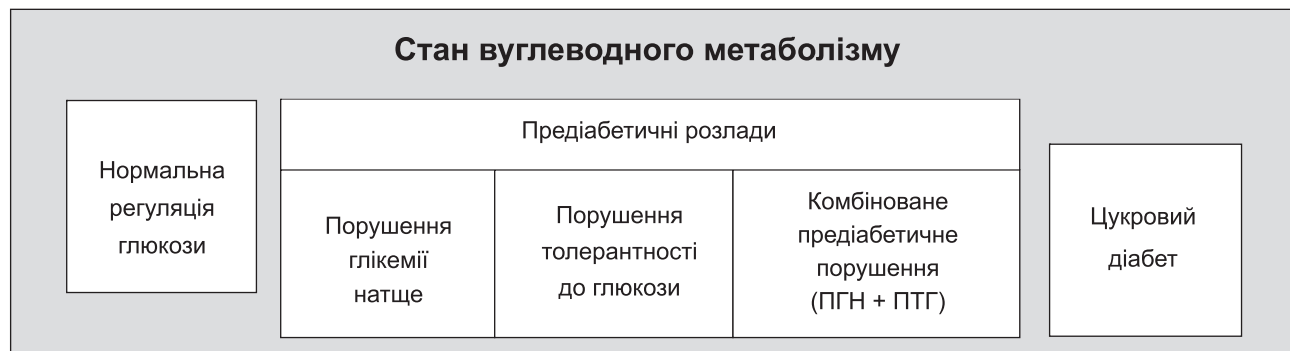


Рисунок 1. Сучасні погляди на гомеостаз глюкози

log(TГ/ХС – ЛПВЩ), а також маркером ектопічного відкладання ліпідів (продуктом акумуляції ліпідів) вказували на наявність у цих пацієнтів селективної пострецепторної печінкової інсулінорезистентності [1, 5].

Постійна увага зверталась на діагностику порушень вуглеводного метаболізму. Вже 40 років тому було вказано, що діагностика атеросклерозу обов'язково повинна включати активне виявлення прихованих форм ЦД, для чого автор пропонував проводити поєднання глюкозотолерантного і преднізолон-глюкозотолерантного тестів [14, 15]. Важливо, що діагностичне значення перорального глюкозотолерантного тесту за ці роки не зменшилось, він залишається пріоритетним методом разом з визначенням HbA1c, оскільки при одночасному їх використанні чутливість і специфічність становили 79,1 і 38,8 % для діагностики ЦД та 79,1 і 20,4 % — для діагностики предіабету [9]. На нашу думку, визначення HbA1c рекомендоване усім хворим на ІХС з метою оцінки ризику метаболічних порушень та серцево-судинних ускладнень, враховуючи його високу специфічність, значні порушення вуглеводного та ліпідного обміну і більш несприятливий перебіг ІХС за умов вмісту HbA1c $\geq 5,7\%$. Отримані нами результати співпадають з даними літератури останніх років. Коли за точку відліку HbA1c взято 5,7 %, чутливість передбачення розвитку предіабету становила 39–45 %, а специфічність — 81–91 % [24]. Тому Міжнародний експертний комітет і Американська діабетична асоціація запропонували у 2010 році додати HbA1c до глікемічних діагностичних критеріїв діабету і предіабету, вважаючи рівні $\geq 6,5\%$ діабетичними, а значення в межах 5,7–6,4 % — предіабетичними [16]. У 2011 році Всесвітня організація охорони здоров'я також додала HbA1c до діагностичних критеріїв ЦД [23].

Сорок років тому наявність прихованого ЦД ніяк не враховувалась у стратегії лікування, хоча він зменшував ефективність протиатеросклеротичної терапії, що, в свою чергу, викликало прогресування порушень вуглеводного обміну. Автор вказує на необхідність поряд з лікуванням атеросклерозу лікувати приховані форми ЦД місячним курсом бутаміду, оскільки тільки дієта була недостатньо ефективною [14, 15]. Бутамід (синоніми: Aglycid, Arcosal, Artosin, Beglucin, D-860, Diabecid R (Болгарія), Diabetamid, Diabetol, Dirastan, Dolipol, Mobenol, Neoinsorai, Orabet (Німеччина), Oresan, Orinase, Rastinon, Tolbusal, Tolbutamidum, Tolumid, Toluvan) — похідне сульфонілсечовини I покоління, стимулює секрецію інсуліну підшлунковою залозою, підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну; збільшує вивільнення інсуліну, підвищує поглинання глюкози м'язами і печінкою під дією інсуліну, пригнічує ліполіз у жировій тканині, знижує концентрацію HbA1c, зменшує постпрандіальну гіперглікемію. Однак бутамід взаємодіє з низкою кардіологічних засобів, що може призводити до неочікуваної зміни його ефективності і викликати різкі коливання рівня глюкози. Так, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), фібрати, непрямі антикоагулянти, похідні кумарину, пентоксифілін, саліцилати підсилюють ефект бутаміду, а діуретики та більшість гормонів послаблюють його.

На нашу думку, при стабільних формах ІХС у пацієнтів без тяжкої серцевої недостатності препаратом для корекції вуглеводних порушень має бути метформін, застосування якого у дозі 850 мг/добу впродовж трьох місяців удвічі ефективніше відновлювало НРГ, аніж зменшення маси тіла $\geq 7\%$ від початкового рівня (53,3 та 21,4 % випадків). На відміну від зменшення маси тіла терапія метформіном істотно зменшувала глікемію натще і після навантаження, рівень інсуліну натще та індекс НОМА-IR, тобто відновлювала чутливість тканин до інсуліну [6].

Метформін (синоніми: діаформін та метфордар (Україна), магомет, глікомет, глюкофаж, діанормет, лангерин, метфогама, панфор, сіофор, тефор) належить до групи бігуанідів; він пригнічує глюконеогенез, підвищує чутливість периферичних рецепторів до інсуліну та стимулює засвоєння глюкози клітинами м'язів; знижує як базальний рівень глікемії, так і постпрандіальний; не стимулює виділення інсуліну і тому не призводить до гіпоглікемії; спричиняє зменшення маси тіла у хворих на ЦД з ожирінням; посилює анаеробний гліколіз, зменшує всмоктування глюкози з травної системи, виявляє гіполіпідемічну та фібринолітичну дію. Амлодипін, саліцилати, бета-блокатори, ІАПФ та дігосин можуть посилювати його ефект, а верапаміл, дилтіазем, фелодипін, сечогінні — послаблювати. Дійсно, за нашими даними, комбінована діуретична терапія (два-три препарати) виступає фактором ризику прогресування предіабетичного порушення у ЦД впродовж трьох років [12].

Висновки

Вивчення наукових досліджень попередників дозволяє визначити пріоритетні моменти для сучасних досліджень. У пацієнтів з ІХС слід ретельно діагностувати не тільки цукровий діабет, а і предіабетичні порушення (ПГН, ПТГ, КПП), що супроводжуються клінічними особливостями, дисліпідеміями, змінами структурно-функціонального стану серця та потребують корекції (метформін). Перспективним є вивчення впливу інших кардіологічних препаратів за умов предіабетичних розладів гомеостазу глюкози.

Висновки

Список літератури

1. Королюк О. Особенности сочетания стеатоза печени и ишемической болезни сердца / О. Королюк // *Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения)*. — М., 2012. — С. 33-39.
2. Королюк О. Особенности структуры и функции сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца и впервые выявленной гипергликемией / О. Королюк // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология от науки к практике», 25–27 сентября 2013, г. Санкт-Петербург*. — СПб., 2013. — С. 287.
3. Королюк О. Особенности дисліпідемії у хворих на ІХС залежно від стану секреції інсуліну та чутливості до інсуліну / О. Королюк // *VII південноукраїнська науково-практична конференція «Сучасні проблеми атеросклерозу — від гіпотез до фактів»*. — Одеса, 2012. — С. 73-74.

4. Королюк О.Я. Особенности перебігу та лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з порушеннями гомеостазу глюкози та дисліпидеміями: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Львів, 2013. — 20 с.

5. Королюк О.Я. Парадокс ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця з уперше виявленою гіперглікемією (огляд літератури та власне дослідження) / О.Я. Королюк, Ю.М. Панчишин // Український терапевтичний журнал. — 2013. — № 4. — С. 78-84.

6. Королюк О.Я. Порівняння впливу метформіну та змін маси тіла на прогноз і метаболічний статус хворих на ІХС з предіабетом / О.Я. Королюк, О.В. Королюк // Медична гідрологія та реабілітація. — 2012. — № 3. — С. 28-31.

7. Королюк О.Я. Фактори ризику розвитку цукрового діабету у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями гомеостазу глюкози / О.Я. Королюк // Український кардіологічний журнал. — 2013. — Додаток 4 (Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України, Київ, 18–20 вересня 2013 р.). — С. 99-100.

8. Королюк О.Я. Уперше виявлена гіперглікемія у хворих на ішемічну хворобу серця з точки зору кардіолога / О.Я. Королюк, О.М. Радченко // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 7. — С. 95-102.

9. Особливості діагностики вперше виявленої гіперглікемії у хворих на ішемічну хворобу серця / О.Я. Королюк, О.М. Радченко, Л.О. Горбач, М.О. Горбач // Кровообіг та гемостаз. — 2011. — № 3–4. — С. 23-28.

10. Особливості інсулінової регуляції у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями обміну глюкози / О. Королюк, О. Радченко, В. Коваль [та ін.] // Сімейна медицина. — 2010. — № 4. — С. 61-70.

11. Радченко О.М. Стеатоз печінки у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями вуглеводного обміну / О.М. Радченко, О.Я. Королюк // Гепатологія. — 2013. — № 3. — С. 58-64.

12. Радченко О.М. Застосування діуретиків за умов порушеного вуглеводного метаболізму / О.М. Радченко, О.Я. Королюк // Рациональная фармакотерапия. — 2013. — № 2. — С. 14-17.

13. Сидорова Н.С. Диагностика и терапия ранних стадий диабетической энцефалопатии: Автореф. дис... канд. мед. наук / Н.С. Сидорова. — СПб., 2004. — 20 с.

14. Халецкий М.Е. Диагностика и лечение скрытых форм сахарного диабета при коронарном атеросклерозе у мужчин: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Львов, 1975. — 22 с.

15. Халецкий М.Е. О скрытых формах сахарного диабета у больных атеросклерозом / М.Е. Халецкий // Врачебное дело. — 1972. — № 1. — С. 28-30.

16. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, Suppl. 1. — P. S62-S69.

17. IDF Diabetes atlas / International Diabetes Federation (IDF). — Brussels: IDF Executive Office, 2011. — 219 p.

18. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? / The DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 688-696.

19. Korolyuk O. Predictors of future diabetes in patients with coronary artery disease / O. Korolyuk // Scientific program and abstracts of the 5th Annual Scientific Meeting of the European Primary Care Cardiovascular Society «Cardiovascular Disease 2012 Clinical Master Class» — Athens, Greece, September 6–7, 2012. — P. 14.

20. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS Database Study / A.G. Ioachimescu, D.M. Brennan, B.M. Hoar, B.J. Hoogwerf // Obesity. — 2001. — Vol. 18. — P. 1836-1844.

21. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart / M. Bartnik, L. Rydén, R. Ferrari [et al.] // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1880-1890.

22. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia / J.-C. Fruchart, F. Sacks, M.P. Hermans [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 102. — P. S1-34.

23. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus / Abbreviated Report of a WHO Consultation. — Geneva, 2011. — 25 p.

24. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) / C. Droumaguet, B. Balkau, D. Simon [et al.] // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1619-1625.

Отримано 10.02.15 ■

Радченко Е.М., Королюк О.Я.

Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого

НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ИЗМЕНЕНИЕ ВЗГЛЯДОВ ЗА 40 ЛЕТ

Резюме. Анализ двух научных исследований кафедры с интервалом около 40 лет — «Диагностика и лечение скрытых форм сахарного диабета при коронарном атеросклерозе у мужчин» (Халецкий Н.Е., 1975) и «Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушениями гомеостаз глюкозы и дислипидемиями» (Королюк О.Я., 2013) показал, что изучение научных исследований предшественников позволяет определить приоритетные моменты для современных научных изысканий. У пациентов с ишемической болезнью сердца следует тщательно диагностировать не только сахарный диабет, но и предиабетические нарушения (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, комбинированное предиабетическое нарушение), которые сопровождаются клиническими особенностями, дислипидемиями, изменениями структурно-функционального состояния сердца и требуют коррекции (метформин). Перспективным является изучение влияния других кардиологических препаратов при предиабетических нарушениях гомеостаз глюкозы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, предиабетические нарушения, сахарный диабет, метформин.

Radchenko O.M., Koroliuk O.Ya.

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

IMPAIRED GLUCOSE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE: CHANGING VIEWS FOR 40 YEARS

Summary. An analysis of two researches of the department spaced 40 years apart — «Diagnosis and treatment of latent forms of diabetes mellitus in coronary atherosclerosis in men» (Khaletskyi M.Ye., 1975) and «Peculiarities of the course and treatment of coronary artery disease in patients with impaired glucose homeostasis and dyslipidemia» (Koroliuk O.Ya., 2013) has shown that studying the researches of predecessors enables to determine the priority points for current researches. Patients with coronary artery disease should be carefully investigated to diagnose not only diabetes mellitus, but also prediabetic complications (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, combined prediabetic disorder), which are associated with clinical features, dyslipidemia, changes in structural and functional state of the heart and require correction (metformin). Studying the influence of other cardiac medications at prediabetic glucose homeostasis disorders is promising.

Key words: coronary artery disease, prediabetic complications, diabetes mellitus, metformin.