

УДК 616.132.2+616.379-008.64):616.432+616.45

В. А. Скибчик
О. В. Булак

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

ЗМІНИ ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ПОЄДНАНИМ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Ключові слова: гострий коронарний синдром, цукровий діабет 2-го типу, кортизол, дегідроепіандростерон-сульфат, гормон росту, прогноз виникнення ускладнень.

Резюме. У роботі проаналізовано зміни показників гіпофізарно-надниркової системи (кортизол, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕАс), соматотропний гормон гіпофізу (ГР), індекс кортизол/ГР) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу в залежності від перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС). Виявлено, що пацієнти із ускладненим перебігом та летальним закінченням ГКС характеризується зниженими рівнями ДГЕАс, індексом кортизол/ГР та підвищеними рівнями кортизолу, ГР в порівнянні із особами без ускладнень. Визначено предиктори летального закінчення інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST у хворих із ЦД 2-го типу: індекс кортизол/ГР нижче 58,4, рівень ДГЕАс нижче 0,62 мг/мл.

Вступ

При ГКС, наявність ЦД є сильним незалежним предиктором короткострокових і довгострокових повторних ішемічних подій, в тому числі смертності [7]. Відоме важливе значення реакції стрес-реалізуючої складової ендокринної системи в перебігу ГКС [4]. При цьому, відповідальними за стрес-реакцію прийнято вважати симпато-адреналову і гіпофізарно-надниркову систему [1,3]. Функціональний розлад останньої пов'язаний з високою захворюваністю та смертністю в критично хворих пацієнтів [3]. У клінічних та експериментальних дослідженнях встановлено, що підвищений рівень циркулюючих глюкокортикоїдів, зокрема кортизолу, та гормону передньої долі гіпофізу – ГР, може призвести до посилення інсулінорезистентності, порушення толерантності до глюкози, явного ЦД і, як наслідок, виникнення серцево-судинних захворювань [10].

Мета дослідження

Дослідити активність показників гіпофізарно-надниркової системи та встановити кореляційний зв'язок між ними у пацієнтів із ЦД 2-го типу в залежності від перебігу ГКС. Визначити прогностичні критерії летального закінчення інфаркту міокарда із підйомом сегмента ST у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи

Досліджено 124 хворих на ГКС із супутнім ЦД 2-го типу, з них 57 чоловіків (47,42%) та 67

жінок (52,57%), середній вік склав $56 \pm 4,7$ років. Серед пацієнтів із ГКС та ЦД 2-го типу було 40 осіб (32,26%) із нестабільною стенокардією, 42 особи (33,87%) з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST та 42 особи (33,87%) з інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST.

В залежності від перебігу впродовж 10-ти днів від початку розвитку ГКС, пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-ша група (68 осіб (54,8%)) - із сприятливим перебігом, 2-га група (45 осіб (36,3%)) - із ускладненим перебігом (в т.ч. із гострою серцевою недостатністю (Killip II, III), післяінфарктною стенокардією, порушенням ритму та провідності (пароксизмальна тахікардія, тріпотіння та фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада I-III ступеня)), 3-тя група (11 осіб (8,9%)) - із летальним закінченням захворювання (внаслідок кардіогенного шоку). Серед пацієнтів 1-ї групи було 34 особи з нестабільною стенокардією, 25 із інфарктом міокарда без підйому сегмента ST, та 9 осіб із з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Серед пацієнтів 2-ї групи було 6 осіб із нестабільною стенокардією, 15 - із інфарктом міокарда без підйому сегмента ST, та 24 особи з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Серед пацієнтів 3-ї групи було 2 особи із інфарктом міокарда без підйому сегмента ST та 9 осіб із інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST.

Діагноз - нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда без підйому сегмента ST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв, відповідно до реко-

мендацій Європейського товариства кардіологів 2011р. Діагноз інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST - на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2012р. Діагноз ЦД 2-го типу - на основі анамнестичних даних та у разі неодноразового виявлення рівня глікемії натще 7,0 ммоль/л і вище, та рівня глікозилизованого гемоглобіну вище 6,5% у відповідності до рекомендацій Американської діабетичної асоціації, 2010 р. Вміст кортизолу (норма: 140-600 нмоль/л), ГР (норма: 0-20 мМО/л) и ДГЕАс (норма: чоловіки 1,21-2,96 мг/мл, жінки 1,01-2,17 мг/мл) визначали методом ІФА за допомогою наборів ХЕМА-Медіка (Росія). Усі показники визначалися при надходженні пацієнтів у стаціонар (1-ша доба виникнення ГКС) із наступним співставленням із клінічним перебігом захворювання протягом перших 10-ти днів.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS Statistics 17.0. Для кількісної оцінки щільності зв'язку використовували лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $r = 0,67-1$, середньою - при $r = 0,33-0,67$, слабкою - при $r = 0,01-0,33$. Значимість коефіцієнта кореляції визначали за допомогою критерія Ст'юдента при вірогідності похибки $p < 0,05$. Для виявлення предикторів несприятливого перебігу захворювання використовувався регресійний аналіз із розрахунком відносного ризику (ВР), 95% межі довірчого інтервалу (ДІ) та критерію статистичної значущості (p).

Обговорення результатів дослідження

В осіб із летальним закінченням хвороби (3-тя група), характерним є підвищений рівень кортизолу на 42,8% ($p < 0,05$), на відміну від 1-ї групи (без ускладнень), та на 61,0% ($p < 0,05$) в порівнянні з 2-ю групою хворих (із ускладненим перебігом) (табл. 1). Дані деяких досліджень вказують, що підвищений рівень кортизолу пов'язаний з високою смертністю при ГКС, а також, що це єдиний стресовий гормон, який пропорційно зростає відповідно до розміру ІМ [5].

Найбільш показовим виявився рівень ГР. У осіб 3-ї групи, значення ГР було вищим в 3,62 рази ($p < 0,05$) в порівнянні із 2-ю групою та вищим в 6,24 рази ($p < 0,05$) ніж в 1-й групі (табл. 1). Отримані дані можна пояснити діабетогенними властивостями ГР, який із наростанням концентрації в плазмі крові призводить до стимуляції глікогенолізу, гальмування утилізації глюкози м'язами, підвищує активність інсулінази печінки [2], окрім того, деякі автори виявили підвищення ГР на початку гострого інфаркту міокарда, особливо у пацієнтів з більшим пошкодженням серцевого м'язу та інтенсивною запальною реакцією [8].

Співвідношення кортизол/ГР в осіб 1-ї групи було вищим у 3,2 рази ($p < 0,05$) в порівнянні із 2-ю групою та у 6,9 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з 3-ю групою (табл. 1). За нашими даними, збільшення показника кортизол/ГР – демонструє позитивну динаміку перебігу ГКС в осіб із ЦД 2-го типу, зменшення – негативну (настання ускладнень, смерть).

Пацієнти 3-ї групи характеризувалися зниженими рівнями ДГЕАс (0,54 Мг/мл.), тоді, як у

Таблиця 1

Стан гіпофізарно-надниркової системи залежно від перебігу ГКС у хворих із ЦД 2-го типу

Показники гіпофізарно-надниркової системи	1-ша (сприятливий) n=68	2-га (ускладнений) n=45	3-тя (летальний) n=11
	M±m	M±m	M±m
Кортизол, нмоль/л	587,88±54,75	662,85±48,72*	946,67±73,56**
ГР, мМО/л	4,95±0,57	8,53±0,78*	30,91±3,93**
ДГЕАс, мг/мл	1,07±0,12	0,85±0,09*	0,54±0,08**
Кортизол/ГР	321,08±26,44	100,42±12,75*	45,87±7,34**

Примітка. * — різниця достовірна між 1-ю та 2-ю групами ($p < 0,05$), ** — різниця достовірна між 3-ю та 1-ю і 2-ю групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Модель прогнозування летального закінчення ІМ із підйомом сегмента ST у хворих із ЦД 2-го типу

Предиктори	χ^2	p (df=1)	ВР	ДІ 95%
Індекс кортизол/ГР < 58,4	7,48	0,004	1,965	1,735-2,295
ДГЕАс < 0,62 мг/мл	6,82	0,012	1,325	1,168-1,583

Примітка. χ^2 — критерій Хі-квадрат, ВР — відносний ризик, ДІ — довірчий інтервал, p — достовірність, df — число ступенів свободи

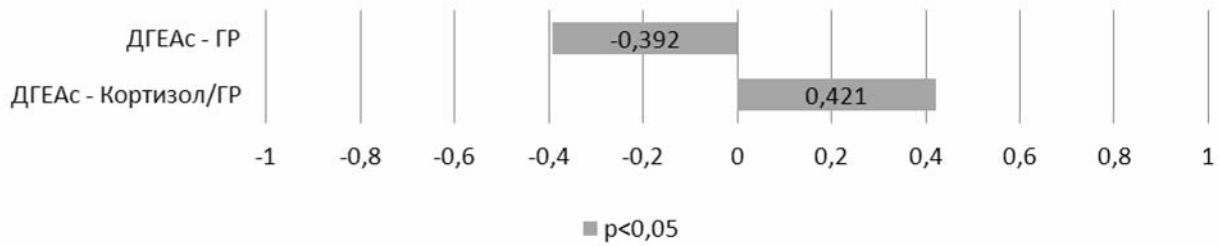


Рисунок 1. Кореляційні зв'язки між показниками гіпофізарно-надниркової системи у хворих із ГКС та ЦД 2-го типу

хворих 2-ї групи, початкове значення ДГЕАС було вищим на 57,4% (0,85 мг/мл., $p < 0,05$), та у хворих 1-ї групи – більшим на 98% (1,07 мг/мл., $p < 0,05$). Дані деяких досліджень вказують, що низький рівень гормону кори надниркових залоз - ДГЕАС викликає резистентність до інсуліну, центральне ожиріння, серцево-судинні захворювання, дисфункцію імунної системи та психологічні проблеми, а також прискорює атерогенні механізми [6,9].

Для виявлення взаємозв'язку між показниками гіпофізарно-надниркової системи проведений кореляційний аналіз. У хворих 1-ї групи виявлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнем ДГЕАС та індексом кортизол/ГР ($r = 0,421$, $p < 0,05$), та негативний кореляційний зв'язок між ДГЕАС та ГР ($r = -0,392$, $p < 0,05$), (рис. 1). Отже, нами встановлено, що в осіб без настання ускладнень активуються патогенетичні механізми протидії негативному впливу процесів, що виникають унаслідок ГКС. Зокрема, підвищення ДГЕАС сприяє зниженню ГР, унаслідок чого пригнічується фізіологічна дія останнього, що полягає у посиленні інсулінорезистентності та порушення толерантності до глюкози [10]. У пацієнтів з ускладненнями та летальним закінченням ГКС не було встановлено достовірного кореляційного зв'язку, що вказує на відсутність чинників протидії розвитку несприятливих подій у цієї категорії хворих.

Внаслідок проведеного регресійного аналізу розроблено модель прогнозування летального закінчення ІМ із підйомом сегмента ST у хворих із ЦД 2-го типу із передбачуваною чутливістю 78,4%, специфічністю 80,7%, що включає 2 предиктора: індекс кортизол/гормон росту нижче 58,4 (ВР=1,965, ДІ 95%: 1,735-2,295, $p = 0,004$), дегідгоепіандростерон-сульфат нижче 0,62 мг/мл (ВР=1,325, ДІ 95%: 1,168-1,583, $p = 0,012$) (табл. 2).

Висновки

1. Пацієнти із ГКС та ЦД 2-го типу із ускладненнями та летальним закінченням захворюван-

ня характеризуються порушеннями у гіпофізарно-надниркової системі: підвищений рівень кортизолу та ГР, знижений ДГЕАС та індекс кортизол/ГР.

2. Кореляційні зв'язки між показниками гіпофізарно-надниркової системи у пацієнтів із сприятливим перебігом захворювання виявили патогенетичні механізми компенсації негативного впливу ГКС щодо розвитку ускладнень: із підвищеним ДГЕАС знижується ГР та підвищується індекс кортизол/ГР. Такі взаємозв'язки відсутні у хворих із ускладненим перебігом та летальним закінченням ГКС.

3. Ризик летального закінчення ІМ із підйомом сегмента ST, поєднаного із ЦД 2 типу, із чутливістю 78,4%, специфічністю 80,7% визначають: індекс кортизол/гормон росту нижче 58,4, рівень дегідгоепіандростерон-сульфату нижче 0,62 мг/мл.

Перспективи подальших досліджень

Подальше дослідження змін гіпофізарно-надниркової системи із визначенням факторів, що впливають на патофізіологічні процеси в осіб із ГКС та ЦД 2-го типу дозволить підвищити ефективність визначення групи ризику розвитку життя небезпечних ускладнень.

Література. 1. Герасименко Д.С. Некоторые показатели стресс-реализующей эндокринной системы у больных с острым коронарным синдромом и острым ишемическим повреждением головного мозга / Д.С. Герасименко // Медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 89-90. 2. Курляндская Р.М. Роль гормона роста в регуляции жирового и углеводного обмена / Р.М. Курляндская, Т.И. Романцова // Лечащий Врач. – 2002. – № 5. – С. 36-38. 3. Adrenal insufficiency in acute coronary syndrome / A. Norasyikin, S. Norlela, M. Rozita [et al.] / Singapore Med. J. – 2009. – № 50. – P. 962-966. 4. Black P.H. Stress, inflammation and cardiovascular disease / P.H. Black, L.D. Garbutt // Journal of Psychosomatic Research. – 2002. – № 52. – P. 1-23. 5. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / R.A. DeFronzo // Medical Clinics of North America. – 2004. – Vol. 88, № 4. – P. 787-835. 6. Evaluation of androgen levels in patients with acute coronary syndrome / F.D. Dellal, M. Niyazoplu, T. Zevike [et al.] / Medicine Science. – 2012. – № 4. – P. 323-330. 7. Ferreiro J.L. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome / J.L. Ferreiro, D.J. Angiolillo // Circulation. – 2011. – № 123. – P. 798-813. 8. Growth hormone and cardiovascular risk factors / M. Gola, S. Bonadonna, M. Doga, A. Giustina / The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – № 1. – P. 1864-1870. 9. Kaushik M. Cardiovascular disease and androgens: A review / M. Kaushik, S. Sontineni, C. Hunter // Int. J. Cardiol. – 2010.

– № 142. – P. 8-14. 10. Yuen K. Influence of glucocorticoids and growth hormone on insulin sensitivity in humans / K. Yuen, L. Chong, M. Riddle / Diabet Med. – 2013. – № 30. – P. 651-663.

ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В.А.Скибчик, О.В.Булак

Резюме. В работе проанализированы изменения показателей гипофизарно-надпочечниковой системы (кортизол, дегидроэпандростерон-сульфат (ДГЭАс), соматотропный гормон гипофиза (ГР), индекс кортизол/ГР) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от течения острого коронарного синдрома (ОКС). Обнаружено, что пациенты с осложненным течением и летальным окончанием ОКС характеризуется сниженными уровнями ДГЭАс, индексом кортизол/ГР и повышенными уровнями кортизола и ГР по сравнению с пациентами без осложнений. Установлена средней силы прямая корреляционная связь между уровнем ДГЭАс и индексом кортизол/ГР и отрицательная корреляционная связь между ДГЭАс и ГР. Определены предикторы летального исхода инфаркта миокарда с поднятием сегмента ST у пациентов с СД 2-го типа: индекс кортизол/ГР ниже 58,4, уровень ДГЭАс ниже 0,63 мг/мл.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет 2-го типа, кортизол, дегидроэпандростерон-сульфат, гормон роста, прогноз возникновения осложнений.

UDC 616.132.2+616.379-008.64):616.432+616.45

CHANGES IN PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

V.A. Skybchik, O.V. Bulak

Abstract. The aim of research was to investigate activity of hormones of pituitary-adrenal system in patients with acute coro-

nary syndrome, combined with diabetes mellitus type 2 and to define the prognostic criteria of fatal outcome with ST-segment elevation of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type 2. **Materials and methods.** The study included 124 patients with acute coronary syndrome combined with diabetes mellitus type 2. Patients were divided into 3 groups: 1st group (68 persons) - with benign course of acute coronary syndrome, the 2nd group (45 persons) - with complicated course of acute coronary syndrome (including acute heart failure (Killip II, III), early postinfarction angina, paroxysmal tachycardia, atrial flutter and atrial fibrillation, I-III degree atrioventricular block), 3rd group (11 persons) - with fatal outcome after acute coronary syndrome (cardiogenic shock). It has been found that patients with complications and fatal outcome after acute coronary syndrome are characterized by reduced levels of dehydroepiandrosterone sulfate, index cortisol/growth hormone, elevated levels of cortisol and growth hormone, unlike persons without complications. The authors also found positive correlation between dehydroepiandrosterone sulfate and index cortisol/growth hormone ($r=0,421$, $p<0,05$), negative correlation between dehydroepiandrosterone sulfate and growth hormone ($r=-0,392$, $p<0,05$). Predictors of fatal outcome of ST-segment elevation of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type 2: index cortisol/growth hormone lower than 58,4 (odds ratio = 1,965, 95% confidence interval: 1,735-2,295, $p=0,004$) and level of dehydroepiandrosterone sulfate lower than 0,62 mg/ml (odds ratio = 1,325, 95% confidence interval: 1,168-1,583, $p=0,012$); model sensitivity of 78,4% and specificity of 80,7% were well defined. **Conclusion:** The importance of determining the level of hormones of pituitary-adrenal system, which has a large clinical value in predicting complications and fatal outcome after acute coronary in patients with diabetes mellitus type 2 has been substantiated in this study.

Key words: acute coronary syndrome, diabetes mellitus type 2, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, growth hormone, prediction of risk complications.

Danylo Halytsky Lviv State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №4 (46). - P.115-118.

Надійшла до редакції 01.12.2013

Рецензент – проф. Т.О.Плацук

© В.А.Скибчик, О.В.Булак, 2013