

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Лавренко А.В., Расин М.С., Савченко Л.Г., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.
УДК 616.379-008.64-06+616.127-005.4]:615.349

РЕЗУЛЬТАТЫ 3-МЕСЯЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОРМИНОМ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА*

Лавренко А.В., Расин М.С., Савченко Л.Г., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

У 52 пацієнтів, що страждають на цукровий діабет 2 типу та ІХС вивчено вплив включення метформіну (1 г на добу) до комплексної терапії протягом 3-х місяців, порівняно з вихідним рівнем та результатами, отриманими через 1 місяць лікування. Через 3 місяці у хворих зберігається тенденція до поліпшення клінічних показників: зниженню функціонального класу стенокардії напруги, ступеня тяжкості серцевої недостатності, артеріального тиску, а також зберігається досягнуте зниження індексу маси тіла. Відзначається подальше поліпшення показників ліпідного обміну: зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів та індексу атерогенності. Зберігається досягнутий за 1 місяць рівень глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу інсулінорезистентності та системного запалення. Отримані результати свідчать про те, що призначення метформіну пацієнтам, які страждають на ЦД 2 типу та ІХС протягом 3 місяців, є ефективним і безпечним методом лікування таких пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця, інсулінорезистентність, метформін, системне запалення, стенокардія напруги.

Вопрос об эффективности метформина у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа на фоне ИБС, а также фармакодинамические эффекты продолжает дискутироваться [1,3,4]. В предыдущих работах мы описывали эффективность и безопасность метформина как начальной сахароснижающей терапии больных СД 2 типа в сочетании с ИБС через 1 месяц лечения метформином. Были изучены клиническое течение, антропометрические данные, показатели углеводного, липидного обменов и системного воспаления. Полученные результаты показали улучшение клинического состояния, снижение массы тела, снижение уровня общего холестерина, уровня липопротеидов низкой плотности, гликозилированного гемоглобина, С-пептида, индекса инсулинорезистентности, маркеров системного воспаления, повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2].

Целью данной работы явилось изучение эффективности среднесрочного включения метформина в комплексную терапию больных с СД 2 типа в сочетании с ИБС для обоснования рациональных сроков, доз применения препарата.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование были включены 52 мужчины в возрасте 45-65 лет, которые страдали ИБС в сочетании с СД 2 типа. Исследование проводилось в период с 2008 по 2010 гг. на базе 1-й город-

ской клинической больницы г. Полтавы и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. Перед началом исследования было получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения.

СД 2 типа и ИБС диагностировались у пациентов согласно критериям ВОЗ.

До включения в клиническое исследование все больные проходили скрининговое обследование для верификации диагнозов СД 2 типа и ИБС. После скрининга были отобраны 52 пациента, которые принимали в течении месяца стандартный комплекс медикаментозной терапии: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день на ночь, бисопролол 5-10 мг 1 раз в день, аторвастин 10 мг 1 раз в день утром, нитроглицерин 0,5 мг (при приступах стенокардии), также больные получали рекомендации по поводу диеты и изменения образа жизни.

В первый день исследования у всех пациентов были взяты образцы крови и проведено клиническое обследование. После этого в комплексную терапию был включен метформин в дозе 500 мг 2 раза в день (Сиофор, Берлин-Хеми), т.е. больным была впервые назначена медикаментозная терапия пероральным сахароснижающим препаратом. Повторные обследо-

*Цитування при атестації кадрів: Лавренко А.В., Расин М.С., Савченко Л.Г. і др. Результати 3 місячного лікування метформином пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу в соєтанні с ішемієчєсєю бєлєзнєю сєрдєцє х // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 71 –74.

вания выполнялись через 1 месяц и 3 месяца. У больных оценивались антропометрические показатели – рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Все больные были обследованы общеклинически, что включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на сахар, анализ мочи на сахар, биохимический анализ крови, общий холестерин, α -холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, общие липиды, УЗИ почек, УЗИ сердца, ЭКГ. Все методы были рутинными и направлены на верификацию и установление степени тяжести основного заболевания и также выявление сопутствующей патологии.

Характер изменений течения ИБС оценивали по функциональному классу стенокардии напряжения, тяжести артериальной гипертензии, тяжести сердечной недостаточности.

Исследование изменений липидного обмена у пациентов проводилось биохимическими методами при помощи определения концентрации общего холестерина, холестерина ЛПВП, общих липидов, триглицеридов, β -липопротеидов в сыворотке крови при помощи наборов реагентов (Био-Ла-Тест, Чехия).

Углеводный обмен исследовали при помощи определения концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови пациентов. При определении гликозилированного гемоглобина пользовались набором «Гликозилированный гемоглобин» (Био-Ла-Тест, Чехия).

Концентрацию С-пептида определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-систем (DRG International, Inc., США).

Для оценки инсулинорезистентности использовали предложенный нами индекс инсулинорезистентности рассчитанный по формуле:

концентрация С- пептида \times концентрацию HbA1c ,

который у здоровых людей должен быть около 1. Изучение иммунного и воспалительного ответа проводили путем определения основных регуляторов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8). Для определения использовали наборы реагентов для количественного определения человеческих интерлейкинов (ИЛ-1 бета; ИЛ-6; ИЛ-8) в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Для оценки иммунного статуса организма исследовали провоспалительный цитокин, важный низкомолекулярный медиатор межклеточных взаимодействий – фактор некроза опухолей (ФНО). Количественный уровень альфа ФНО определяли при помощи набора реагентов для количественного определения человеческого альфа ФНО в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) с расчетом среднего арифметического, среднеквадратического отклонения, вероятности полученных результатов t-тестом для парных связанных и для независимых величин. Для отдельных показателей достоверность отличий рассчитывали непараметрическими методами по Уилкоксоу и Ван-дер-Вердену. Разница частот оценивалась расчетом критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты и их обсуждение

В рамках клинического исследования нами была сформирована группа пациентов страдавших СД 2 типа на фоне ИБС, которая отвечала критериям ВОЗ и ISPAD.

Таблица 1
Особенности течения СД 2 типа у пациентов с ИБС в динамике лечения

Группа (n=52)	Стенокардия напряжения		Артериальная гипертензия		Хроническая сердечная недостаточность	
	ФКII	ФКIII	Легкая ст.	Средне-тяжелая ст.	NYHA I	NYHA II
До лечения метформин	47	5	14	38	22	30
Через 1 месяц терапии метформин	49	3	24	28	31	21
Через 3 месяца терапии метформин	51	1	28	24	37	15
χ^2 Пирсона, df=1 (1 месяц)	$\chi^2 = 0,135$; p = 0,713		$\chi^2 = 3,359$; p = 0,067		$\chi^2 = 2,462$; p = 0,117	
χ^2 Пирсона, df=1 (3 месяца)	$\chi^2 = 1,592$; p = 0,207		$\chi^2 = 6,750$; p = 0,009		$\chi^2 = 7,678$; p = 0,006	

Как видно, из данных табл. 1, пациенты с СД 2 типа на фоне ИБС, включенных в исследование, были представлены преимущественно лицами с стабильной стенокардией второго функционального класса, преобладали больные с артериальной гипертензией средней тяжести и 2 стадией сердечной недостаточности.

Эти данные подтверждают то, что были включены пациенты с ИБС, у которых ранее отмечался такой важный синдром как артериальная гипертензия.

Длительность ИБС в группе была от 1 до 10 лет, ожирения – от 1 до 5 лет, гипертонической болезни – от 1 до 10 лет.

Как представлено в табл. 1, среди пациентов преобладали имеющие стенокардию, напряжения ФКII, артериальную гипертензию легкой степени – 14, среднетяжелую – 38, хроническую сердечную недостаточность I степени – 22, а II – 30 пациентов. Включение метформина в комплексную терапию ИБС привело к улучшению клинического течения ИБС уже на первом месяце приема метформина. А через 3 месяца отмечалось достоверное снижение функционального класса стенокардии напряжения, а также тенденция к снижению уровня артериального давления и стадии хронической сердечной недостаточности.

Таблица 2
Антропометрические данные у пациентов больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа в динамике лечения

Группа пациентов (n=52)	Вес, кг	Рост, см	Объем талии, см	Индекс массы тела, у.е.
До начала лечения метформин	112,1 \pm 7,4	176,0 \pm 6,55	118,2 \pm 7,1	35,4 \pm 4,1

Проблеми екології та медицини

Через 1 місяць терапії метформіном	111,7±6,2*		116,6±5,3*	34,1±3,6*
Через 3 місяця терапії метформіном	110,8±4,7*		113,6±3,9*	33,8±2,9*

*достоверность отличий при сравнении с показателями до начала лечения метформинном ($p < 0,05$)

Как следует из таблицы 2, антропометрические показатели через 3 месяца лечения метформинном не отличались от соответствующих показателей через 1 месяц и были достоверно меньшими, чем до лечения.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа на фоне ИБС в динамике лечения

Группа пациентов (n=52)	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Индекс атерогенности	Холестерин ЛПНП, ммоль/л
До начала лечения метформинном	6,58±0,27	1,30±0,04	2,14±0,19*	4,07±1,18	4,31±0,42
Через 1 месяц терапии метформинном	5,04±0,21*	1,41±0,03*	1,53±0,11*	2,57±1,08*	2,97±0,20*
Через 3 месяца терапии метформинном	4,53±0,19**	1,40±0,01*	1,33±0,09*	2,12±1,05**	2,77±0,16**

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения,

** - $p < 0,05$ в сравнении с показателями через 1 месяц терапии метформинном

Через 3 месяца терапии метформинном отмечено дальнейшее (по сравнению с результатами 1-месячной терапии) снижение уровня общего холестерина за счет ХЛПНП и индекса атерогенности.

Таблица 4

Показатели углеводного обмена, состояния цитокинов та клеточных факторов у пациентов с метаболическим синдромом в динамике лечения

Группы пациентов (n=52)	Гликозилированный гемоглобин, ммоль/г HbA _{1c}	C пептид, нг/мл	Индекс ИР	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ФНО-α, пг/мл
До назначения метформина	5,23±0,75	13,63±1,52	7,35±0,88	17,92 ± 1,8	41,4±12,8	35,7±8,6	24,92±3,1
Через 1 месяц терапии метформинном	4,84±0,45*	8,14±1,74*	4,10±0,82*	7,67±1,8*	19,4±1,8*	18,52±2,2*	18,52±1,9*
Через 3 месяца терапии метформинном	4,10±0,27**	8,01±1,57*	4,03±0,72*	7,07±1,4**	19,1±1,5*	18,15±1,9*	18,42±1,8*

Примечание: здесь и далее - $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения,

** - $p < 0,05$ в сравнении с показателями через 1 месяц

Как видно из данных, представленных в (табл. 4), через 3 месяца лечения метформинном продолжалось снижение уровня HbA_{1c} и ИЛ1β. Остальные показатели оставались на уровне, достигнутом после лечения в течение 1 месяца.

Полученные нами результаты показали, что стабильное течение СД 2 типа у больных на фоне ИБС, получавших современный комплекс медикаментозной терапии, характеризуется преимущественно избыточной массой тела, умеренными нарушениями липидного обмена и наличием инсулинорезистентности с выраженной активностью системного воспаления. Эти данные явились обоснованием включения в стандартный комплекс терапии метформина.

Как видно из табл. 2, кратковременное применение метформина уже в течении 1 месяца вызвало достоверное уменьшение массы тела, объема талии и ИМТ ($p < 0,05$), а через 3 месяца подтвердило уменьшение антропометрических показателей. Наблюдалась тенденция к снижению уровня общего холестерина. Однако, достоверных применений показателей, характеризовавших липидный обмена за 1 месяц выявлено не было. А через 3 месяца наблюдалась тенденция к нормальным показателям липидно-

го обмена. Подобным же образом, не наблюдалось достоверного снижения уровня показателей, характеризующих уровень инсулинорезистентности. Тем не менее, индекс инсулинорезистентности снижался на 45,3%.

Важным явилось зарегистрированное достоверное снижение концентраций ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке (табл.4) до 8,69±6,94 и 9,33±9,84 пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-8 снижался не достоверно вследствие индивидуальной вариабельности показателей после лечения. Концентрация ФНО-α изменялась не достоверно.

Полученные результаты показывают, что системное воспаление играет важную роль как в развитии СД 2 типа, так и ИБС. Особенно важными в практическом отношении представляются данные о том, что современная комплексная медикаментозная терапия ИБС, включающая нитраты, ацетилсалициловую кислоту, β-адреноблокатор и статин, не приводит к достаточному снижению уровня системного воспаления, а у больных с СД 2 типа и к снижению инсулинорезистентности.

Данные, касающиеся концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с СД 2 типа на фоне

ИБС, хорошо согласуются с результатами М.Н. Мамедова [5] полученными для пациентов с различным клиническим течением ИБС и различными факторами риска. Авторы справедливо делают вывод о присутствии системного воспаления у больных дестабилизации атеросклеротического процесса и его усилении при нестабильном (прогрессирующем) течении стенокардии. Как известно, в качестве основного молекулярного механизма действия метформина рассматривается подавление им комплекса 1 дыхательной цепи, что ведет к снижению продукции АТФ, увеличению соотношения АМФ/АДФ/АТФ и угнетению глюконеогенеза [11]. Полученные нами данные подчеркивают одновременное снижение активности клеток иммунной системы, продуцирующих цитокины воспаления, что также может быть следствием вышеозначенного процесса, но играет самостоятельную роль как фактор снижения инсулинорезистентности.

Выводы: через 3 месяца лечения метформином больных с СД 2 типа на фоне ИБС, по сравнению с результатами полученными через 1 месяц лечения, найдено следующее:

1. У больных сохраняется тенденция к улучшению клинических показателей, снижению функционального класса стенокардии напряжения, степени тяжести сердечной недостаточности, артериального давления, а также сохраняется достигнутое снижение индекса массы тела.

2. Отмечается дальнейшее улучшение показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности.

3. Сохраняется достигнутый за 1 месяц уровень гликозилированного гемоглобина, С-пептида, индекса инсулинорезистентности и системного воспаления.

4. Полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение метформина пациентам, страдающим СД 2 типа и ИБС в продолжение 3 месяцев, является эффективным и безопасным методом лечения таких пациентов.

Литература

1. Волков В. И. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / В. И. Волков, С. А. Серик // Здоров'я України. – 2007. – № 1. – С. 7-8.
2. Лавренко А.В. Эффективность метформина как начальной сахароснижающей терапии у пациентов с

- ИБС и СД 2 типа / Лавренко А.В., Куценко Л.А., Солохина И.Л. [и др.] // Лікарська справа. – 2011. – № 1-2 (1108). – С. 89-95.
3. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / Укр. кардіол. журнал. – 2003. – №1. – С. 12-16.
 4. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И., Слободской В.А. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / Український медичний часопис. – 2006. – №2 (52). – С. 80-83.
 5. Мамедов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции / М. Н. Мамедов // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 10. – С. 16-17.
 6. Маньковский Б.М. Эффективность лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты проспективного исследования TARGET-CONTROL / Ліки України. – 2009. – № 10 (136). – С.13-16.
 7. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – Київ, 2008. – 62 с.
 8. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции / Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 64-82.
 9. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома / Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В., Маркина н. В., Гарбузова М.А. // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. № 10. – С. 692-698.
 10. Anselmino M., Bartnik M., Malmberg K., Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the heart / Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reh. – 2007. – Vol. 14 (1). – P. 28-36.
 11. Graham Rena, Ewan R.Pearson, and KeiSakamoto. Molecular mechanism faction of metformin: old or new insights Diabetologia.-2013.-Vol. 56.-P. 1898-1906.
 12. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P.88-136.
 13. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1345-1381.
 14. UKPDS Group. Effect of blood glucosae control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / Lancet. – 1998. – Vol. 352 (9131). – P. 854-865.

ENGLISH VERSION: RESULTS OF A 3 MONTH TREATMENT WITH METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE*

Lavrenko A. V., Rasdin M. S., Savchenko L.G., Mamontova T. V., Vesnina L. E., Kaidashev I. P.

MSEI of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

The aim of the research was to investigate the effectiveness of mid-term inclusion of Metformin in the complex therapy in patients with diabetes type 2 in combination with IHD for the rational justification of timing, doses of the drug. Materials and methods. 52 men suffering from diabetes type 2 on background of ischaemic heart disease have been observed. An effect of included Metformin at mid-term rate (3 months) was estimated. The blood rates are observed (total cholesterol (TC), HDL-cholesterol, total lipids (TL), triglycerides (TG), β -lipoproteins, glycated hemoglobin, C-peptide) and anti-inflammatory markers (IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α). Results. In patients with diabetes type 2 on background of ischaemic heart disease during 3 months under the action of metformin significant decrease in body weight, waist circumference, BMI, concentration of total cholesterol, C-peptide and insulin resistance index and cytokines level IL-1 β , IL-6 and TNF- α were observed. Conclusion. The obtained results indicate the purpose of Metformin prescription in patients with diabetes type 2 and IHD in the continuation of 3 months; it is an effective and safe method of treatment of such patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, ischaemic heart disease, insulin resistance, Metformin, systemic inflammation, angina pectoris.

The question about the effectiveness of Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus on background of ischaemic heart disease, and pharmacodynamic effects continues to be discussed [1,3,4]. In previous work, we have described the efficacy and safety of Metformin as initial insulin therapy for diabetes type 2 in combination with ischaemic heart disease after 1 month of treatment with Metformin. The clinical trials, anthropometric data, carbohydrate and lipid metabolism and systemic inflammation have been studied. The results showed improvement in clinical condition, reduction of body weight, lower total cholesterol, low-density lipoproteins, glycated hemoglobin, C-peptide, index of insulin resistance, markers of systemic inflammation, increased levels of high-density lipoproteins [2].

The aim of this work was to study the effectiveness of mid-term inclusion of Metformin in the complex therapy of patients with diabetes type 2 in combination with IHD for the rational justification of timing, doses of the drug.

Materials and methods

52 men aged 45-65 years were included in the clinical study, they suffered from ischaemic heart disease in combination with diabetes type 2. The study was conducted in the period from 2008 to 2010 on the basis of the 1st City Clinical Hospital, Poltava and Research Institute of the genetic and immunological basis for the development of pathology and pharmacogenetics of the Ukrainian medical stomatological academy. Before beginning the study an approval from the Commission of bioethics was obtained.

Patients were diagnosed with diabetes type 2 and IHD according to WHO criteria.

All patients underwent a screening examination for verification of diabetes type 2 diagnoses and ischaemic heart disease before the clinical study. There were 52 selected patients after screening who took a standard complex drug therapy within a month: acetylsalicylic acid 75 mg 1 time a day at night, bisoprolol 5-10 mg 1 time a day, atorvastatin 10 mg 1 time a day, nitroglycerin 0.5 mg (angina). All patients have got an advice about diet and lifestyle changes.

During the first day of the study all patients were taking blood samples and performed clinical examination. After that, in the combined therapy Metformin at a dose of 500 mg 2 times a day was included (Siofor, Berlin-Chemie), i.e. firstly a drug therapy by oral hypoglycemic drug was assigned. A second survey was carried out after 1 month and 3 months. Anthropometric indicators (height, weight, calculated the body mass index (BMI) were evaluated. All patients were examined clinically including: blood analysis, urine analysis, blood sugar analysis, urine sugar analysis, biochemical blood analysis, total cholesterol, α -cholesterol, triglycerides, lipoprotein, total lipids, ultrasound of kidney, ultrasound of the heart, ECG. All methods were routine and aimed at verifying and determining the severity of the main disease, and identification of comorbidity.

The character of changes of the current disease was assessed by functional class of exertional angina, severity of hypertension, the severity of heart failure.

The study of changes in lipid metabolism in patients was conducted by means of biochemical methods determining the concentrations of total cholesterol, cholesterol high density lipoprotein (HDL), total lipids, triglycerides, lipoproteins in blood serum using reagent kits (Bio-La-Test, Czech Republic).

Carbohydrate metabolism was investigated by determining the concentration of glucose and glycosylating hemoglobin (HbA1c) in the blood of patients. Determination of glycosylated hemoglobin was performed using "Glycosylamines hemoglobin" (Bio-La-Test, Czech Republic).

The concentration of C-peptide was determined in serum by ELISA using test system (DRG International, Inc. USA).

For the insulin resistance estimation are used our proposed index of insulin resistance calculated by the formula:

$$\frac{\text{Concentration of C-peptide} \times \text{concentration of HbA1c}}{9,71}$$

which in healthy people should be about 1.

The study of the immune and inflammatory response was performed by determination of the major regulator of interleukin - 1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8). The reagent kits are used for determination of the quantita-

* To cite this English version: Lavrenko A. V., Rasdin M. S., Savchenko L.G., at all. Results of a 3 month treatment with Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus associated with ischaemic heart disease // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2014. - Vol 18, № 3-4. - P. 75-78.

tive determination of human interleukin (IL-1 beta, IL-6, IL-8) in human biological fluids and in culture substrate (Russia, IL-1 beta ELISA-BEST, JSC "Vector-Best").

For estimation of the organism immune status a proinflammatory cytokine has been studied. It is an important molecular mediator of intercellular interactions - alpha TNF (tumor necrosis factor). Quantitative levels of TNF alpha were determined using a set of reagents for the quantitative determination of human alpha TNF in biological fluids of human and cultural environments (Russia, alpha TNF-ELISA-the BEST, JSC "Vector-best").

Statistical analysis of results were performed using the standard STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) with the calculation of the arithmetic mean, standard deviation, probability of the obtained results of T-test for the pair bonded and independent variables (t). For selected indicators, the reliability of differences was calculated by nonparametric methods of Wilcoxon and Van der Waerden. The difference frequency was estimated by calculating χ^2 .

Research results and discussion

In clinical research, we have formed a group of patients suffering from diabetes type 2 on background of ischaemic heart disease, which has criteria of WHO and ISPAD.

Table 1
Peculiarities of the course of diabetes type 2 in patients with ischaemic heart disease in the dynamics of treatment

Group (n=52)	Angina		Arterial hypertension		Chronic heart failure	
	FC II	FC III	Easy art.	Medium heavy art.	NYHA I	NYHA II
Before treatment Metformin	47	5	14	38	22	30
After 1 month of therapy with Metformin	49	3	24	28	31	21
After 3 months of therapy with Metformin	51	1	28	24	37	15
χ^2 Pearson, df=1 (for 1 month)	$\chi^2 = 0,135;$ $p = 0,713$		$\chi^2 = 3,359;$ $p = 0,067$		$\chi^2 = 2,462;$ $p = 0,117$	
χ^2 Pearson, df=1 (for 3 months)	$\chi^2 = 1,592;$ $p = 0,207$		$\chi^2 = 6,750;$ $p = 0,009$		$\chi^2 = 7,678;$ $p = 0,006$	

As can be seen from the data of table. 1, the patients with diabetes type 2 on background of ischaemic heart disease mostly with stable angina of second functional class were represented. The patients with moderate arterial hypertension and 2-stage heart failure are dominated.

These data confirm that included patients with ischaemic heart disease who have previously experienced such an important syndrome as hypertension.

The duration of CHD in the group was from 1 to 10 years, obesity from 1 to 5 years, hypertension from 1 to 10 years.

As shown in table. 1, among patients prevailed with angina FC II, mild arterial hypertension - 14, moderate - 38, chronic heart failure of first degree at 22, and II - 30 patients. The inclusion of Metformin in the complex therapy of IHD has resulted in improved clinical course of the disease during the first month of Metformin. But after 3 months there was a reliable decrease in functional class of exertional angina, and a tendency to decrease blood pressure levels and stages of chronic heart failure.

Table 2
Anthropometric data from patients with ischaemic heart disease and diabetes mellitus type 2 in the dynamics of treatment

Patients (n=52)	Weight, kg	Height, cm	Waist circumference, cm	The body mass index, c.u.
Before treatment with Metformin	112,1±7,4	176,0±6,55	118,2±7,1	35,4±4,1
After 1 month of therapy with Metformin	111,7±6,2*		116,6±5,3*	34,1±3,6*
After 3 months of therapy with Metformin	110,8±4,7*		113,6±3,9*	33,8±2,9*

* the reliability of differences between the groups before treatment (p is $>0,05$)

After 3 months of Metformin therapy as follows from table 2, anthropometric indicators after 3 months of treatment

with Metformin did not differ from the respective figures in 1 month and were significantly lower than before treatment.

Table 3
Lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of IHD in the dynamics of treatment

Patients (n=52)	Total cholesterol, mmol/l	The HDL cholesterol, mol/l	Triglycerides mmol/l	The atherogenic index	The LDL-C, mol/l
Before with treatment Metformin	6,58±0,27	1,30±0,04	2,14±0,19*	4,07±1,18	4,31±0,42
After 1 month of therapy with Metformin	5,04±0,21*	1,41±0,03*	1,53±0,11*	2,57±1,08*	2,97±0,20*
After 3 months of therapy with Metformin	4,53±0,19**	1,40±0,01*	1,33±0,09*	2,12±1,05**	2,77±0,16**

Note: here and after: * - $p < 0,05$ compared to before treatment, ** - $p < 0,05$ in comparison with indicators 1 month

After 3 months of Metformin therapy, reduction in total cholesterol due to HPNP and atherogenic index. continued (compared with 1-month therapy results)

Table 4

Indicators of carbohydrate metabolism, cytokines and cellular factors in patients with metabolic syndrome in the dynamics of treatment

Patients (n=52)	Glycosylated hemoglobin, μmol of fructose/g HB with A1	C-peptide, ng/ml	Index IR	IL-1 β , pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-8, pg/ml	TNF- α , pg/ml
Before the Metformin prescription	5,23 \pm 0,75	13,63 \pm 1,52	7,35 \pm 0,88	17,92 \pm 1,8	41,4 \pm 12,8	35,7 \pm 8,6	24,92 \pm 3,1
After 1 month of therapy with Metformin	4,84 \pm 0,45*	8,14 \pm 1,74*	4,10 \pm 0,82*	7,67 \pm 1,8*	19,4 \pm 1,8*	18,52 \pm 2,2*	18,52 \pm 1,9*
After 3 months of therapy with Metformin	4,10 \pm 0,27**	8,01 \pm 1,57*	4,03 \pm 0,72*	7,07 \pm 1,4**	19,1 \pm 1,5*	18,15 \pm 1,9*	18,42 \pm 1,8*

Note: here and after: * - $p < 0,05$ compared with the rates before treatment,

** - $p < 0,05$ in comparison with indicators in a 1 month

As can be seen from the data presented (table. 4), after 3 months of treatment with Metformin the level of HbA_{1c} and IL1 β has decreased. Other indicators remained at the level achieved after treatment during 1 month.

Our results showed that stable process of diabetes type 2 for patients with coronary artery disease treated using modern complex drug therapy is characterized by predominantly overweight, moderate disturbances of lipid metabolism and presence of insulin resistance with pronounced activity of systemic inflammation. These data are grounds for the inclusion of Metformin in standard complex therapy.

As can be seen from the table. 2, short-term use of Metformin for the last 1 month has caused a significant decrease in body weight, waist circumference and BMI ($p < 0,05$), but after 3 months has confirmed the reduction of anthropometric indicators. Tendencies towards lower levels of total cholesterol have been observed too. However, reliable applications performance characteristic of lipid metabolism for 1 month have not been identified. But after 3 months there was a tendency to normal lipid metabolism. Similarly, it was not observed a significant decrease of the level of indicators characterizing the level of insulin resistance. However, the index of insulin resistance was decreased by 45,3%.

Very important was a registered significant decrease in the concentrations of IL-1 β and IL-6 in serum (table.4) to 8.69 \pm 6,94 and 9.33 \pm 9,84 pg/ml, respectively. The level of IL-8 was decreased significantly due to individual variability parameters after treatment. The concentration of TNF- α was not changed significantly.

The results show that systemic inflammation plays an important role in the development of diabetes type 2 and IHD. Especially important in practical terms, there is evidence that modern integrated medical therapy of ischaemic heart disease, including nitrates, acetylsalicylic acid, β -blocker and a statin, does not lead to sufficient reduction of the level of systemic inflammation, and in patients with diabetes type 2 and reduce the insulin resistance.

Data concerning the concentration of proinflammatory cytokines in patients with diabetes type 2 on background of ischaemic heart disease co-ordinate with the results of M. Mamedov [5] derived from patients with different clinical IHD and various risk factors. The authors rightly conclude that the presence of systemic inflammation in patients destabilization of the atherosclerotic process and its increasing in unstable (progressive) angina process. As you know, as a primary molecular mechanism of action of Metformin is considered the inhibition of complex 1

of the respiratory chain, which leads to decreased production of ATP, the increase in the ratio of AMP/ADP/ATP and inhibition of gluconeogenesis [11]. Our findings emphasize the simultaneous reduction in the activity of immune system cells that produce cytokines inflammation, which can also be a result of the above process, but plays an independent role as a factor in the reduction of insulin resistance.

Conclusions: after 3 months of treatment with Metformin patients with diabetes type 2 on background of ischaemic heart disease, compared with the results obtained after 1 month of treatment displayed:

1. Patients have a tendency towards improvements of clinical rates, reduction in the functional class of exertional angina, the severity of heart failure, blood pressure, and also saved the achieved reduction of body mass index.

2. The further improvement in lipid metabolism was noted: the reduction of total cholesterol, triglycerides, and atherogenic index.

3. Saving of a level of glycated hemoglobin C-peptide, index of insulin resistance and systemic inflammation was achieved in 1 month,.

4. Obtained results indicate that Metformin prescription for the patients with diabetes type 2 and IHD during 3 months is an effective and safe method of treatment of such patients.

References

1. Volkov V.I. Ischaemic heart disease and diabetes / V. I. Volkov, S. A. Serik // Zdorov'ya Ukraini. - 2007. No. 1. - P. 7-8.
2. Lavrenko A. V. Effectiveness of Metformin as initial insulin therapy in patients with ischaemic heart disease and diabetes type 2 / Lavrenko, A. V., Kutsenko L. A. Solokhina I. L. [and others] // Likars'ka sprava. - 2011. - № 1-2 (1108). - P. 89-95.
3. Lutay M. I. Atherosclerosis: a modern view of the pathogenesis / Ukr. cardiol. mag. - 2003. No. 1. - P. 12-16.
4. Lutay M. I., I. Golikov I. P., Deak S. I., Slobodskoy V. A. Systemic inflammation in patients with ischaemic heart disease: correlation with clinical course and risk factors / Ukrainiyskiy medichniy chasopis. - 2006. - №2 (52). - P. 80-83.
5. Mamedov M. N. The significance of the metabolic syndrome in clinical practice: diagnostic principles and ways of correct medication / M. Mamedov // News of medicine and pharmacy. - 2007. No. 10. - P. 16-17.
6. Mankovsky B. M. Effectiveness of treatment of patients with diabetes type 2: results of a prospective study TARGET-CONTROL / Liki Ukraini. - 2009. - № 10 (136). - P. 13-16.
7. Medical treatment of stable angina. Methodical Recommendation of working groups about problems of atherosclerosis and chronic forms of IHD/ Association of cardiologists of Ukraine. - Kyiv, 2008. - P. 62.

8. Talaeva T. V. Insulin resistance: pathogenetic significance and possibilities of pharmacological correction / Ukrainian cardiological mag. - 2009. No. 1. - P. 64-82.
9. Unique effects of Metformin in the treatment of metabolic syndrome / Mkrumyan A. M., Biryukov, E. V., N. Markina N.V., Garbuzova M. A. // Russian medical mag. - 2009. T. 17, No. 10. - P. 692-698.
10. Anselmino M., Bartnik M., Malmberg K., Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the heart / Eur. J. Cardiovasc. Prev. Reh. - 2007. - Vol. 14 (1). - P. 28-36.
11. Graham Rena, Ewan R. Pearson, and Kei Sakamoto. Molecular mechanism faction of metformin: old or new insights Diabetologia. - 2013. - Vol. 56. - P. 1898-1906.
12. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 88-136.
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 1345-1381.
14. UKPDS Group. Effect of blood glucosae control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / Lancet. - 1998. - Vol. 352 (9131). - P. 854-865.

Матеріал надійшов до редакції 16.09.2014