

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ – ОСНОВНІ ПРЕДИКТОРИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

©М. І. Швед, І. О. Ястремська, Р. М. Овсійчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Інсулінорезистентність (ІР) відіграє істотну роль у розвитку серцево-судинних захворювань і має несприятливий прогностичний вплив на перебіг гострого інфаркту міокарда (ГІМ) унаслідок прямого проатерогенного ефекту та метаболізм-пошкоджувального впливу на скоротливу функцію міокарда.

Мета – визначити роль ІР та гіперглікемії як тригерів ускладненого перебігу ГІМ у хворих ЦД 2-го типу та МС і апробувати комплексну програму корекції ІР.

Матеріал і методи. Аналіз джерел літератури з проблеми ІР при ГІМ. Комплексне обстеження 85 хворих на ГІМ у поєднанні з МС та ЦД 2-го типу з визначенням ІР за допомогою індексу НОМА-ІР та ступеня вираженості ІР за величиною коефіцієнта ІР за F. Саго.

Результати. У більшості коморбідних пацієнтів (ГКС+ЦД2+МС) (87,5 %) був ускладнений перебіг ІМ, причиною якого були метаболічні (енергетичні) зміни в міокарді та коронарних судинах унаслідок додаткових впливів інсулінорезистентності, гіперглікемії та гіперінсулінемії. Про порушення вуглеводного обміну у цих коморбідних хворих свідчать гіперглікемія, підвищення індексу НОМА та зниження індексу Саго. Корекція виявлених порушень гемодинаміки шляхом застосування аргінін/карнітинової суміші сприяла зменшенню постінфарктного ремоделювання серця, зростанню ФВ (на 7 %) і зниженню частоти ускладнень, а комплексне лікування з додатковим включенням дапагліфлозину суттєво покращувало порушений вуглеводний обмін та знижувало рівень ІР.

Висновки. У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом у вихідному стані розвивається виражена інсулінорезистентність з порушенням вуглеводного обміну та зниженням систоло-діастолічної функції серця, які є тригером для розвитку ускладнень. Комплексне лікування з включенням карнітин/аргінінової суміші та дапагліфлозину в цих хворих сприяє відновленню чутливості тканин до інсуліну, покращенню вуглеводного обміну і достовірному зниженню частоти ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда; цукровий діабет; метаболічний синдром; інсулінорезистентність; гіперглікемія; аргінін; карнітин; дапагліфлозин.

Вступ. Інфаркт міокарда (ІМ) залишається однією з найважливіших проблем сучасної кардіології як в Україні, так і в усьому світі, внаслідок збереження стійких показників захворюваності, інвалідності та смертності [1]. За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструють понад 17,4 мільйона випадків смерті, а в Європі – близько 4 мільйонів смертей унаслідок кардіоваскулярної патології, що становить близько 42–47 % усіх випадків смерті [2]. Водночас в Україні за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед дорослого населення зросла в 3,5 раза, при цьому зростання рівня смертності за останнє десятиліття в Україні від ІХС складало 16,2 %, від інфаркту міокарда – 13,9 % [3]. Ці негативні медико-демографічні тенденції пов'язують зі значним поширенням таких факторів ризику коронарного атеросклерозу як гіперхолестеринемія, куріння, вплив ксенобіотиків, професійних інтоксикацій, гомоцистеїнемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет [4], які спричиняють значну активацію імунозапальних процесів та редокс-системи, пригнічення антиоксидатного захисту організму, порушення коагуляційної ланки гемостазу та функції ендотелію [5] і призводять до швидкого прогресування ІХС, роз-

витку гострого коронарного синдрому (ГКС) та загрозливих для життя ускладнень. Ще одним важливим і недостатньо враховуваним фактором низької клінічної ефективності медикаментозних і хірургічних програм лікування хворих з ГКС (ІМ) є коморбідність – поєднання двох і більше патологій, що призводить до взаємообтяження перебігу захворювань, породжує чималі труднощі у встановленні діагнозу та виробленні програми лікування [10].

Відмічається, що особливе місце у хворих на інфаркт міокарда займають такі значно поширені патологічні коморбідні стани як метаболічний синдром (МС) та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) [6], які мають спільні фактори ризику та прогресування – неправильне харчування, порушення ліпідного обміну (дис- та гіперліпідемія), гіперглікемія та інсулінорезистентність, ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіподинамія і часто є послідовними стадіями одного патологічного процесу.

Поширеність МС та ЦД 2-го типу в Україні досить висока і становить близько 20 % у загальній популяції та понад 50 % у певних соціальних групах (гіподинамія, любителі фастфуду, курці тощо) [7]. При цьому зауважимо, що за даними International

Diabetes Federation (IDF), в осіб із метаболічним синдромом сумарний ризик розвитку ІМ в найближчі 8 років становить 30 %, смертність від ІХС була в 3 рази вищою і вдвічі перевищувала смертність, порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень [8]. У хворих з ЦД 2-го типу в 2 рази підвищений ризик розвитку ІХС, а ризик смертності від неї в 2–4 рази вищий, ніж у пацієнтів без порушень вуглеводного обміну (ПВО) [9]. ЦД є фактором ризику розвитку ССЗ, незалежно від віку, АГ, маси тіла і типу гіперліпідемії, в 2019 році в світі зареєстровано близько 4,2 млн смертей, пов'язаних з ЦД [11].

В основі загально визнаної концепції патогенезу атеросклерозу лежать дисліпідемія та системне низькоінтенсивне запалення [12], а хронічна гіперглікемія, інсулінорезистентність (ІР), дисфункція ендотелію, хронічне системне запалення і оксидативний стрес розглядають як фактори патогенезу атеросклеротичного ураження судин при МС і ЦД 2-го типу. Але впродовж останніх років розглядається нова концепція етіопатогенезу атеросклерозу та ІХС як системного процесу в різних органах та судинах із метаболічними розладами [13] і відкладання в судинах фракцій холестерину в складі ліпідних бляшок є наслідком порушення транспорту та реалізації холестерину по основних метаболічних шляхах [14]. Було встановлено, що основними патогенетичними ланками МС та ЦД 2-го типу є інсулінорезистентність та гіперглікемія, які порушують синтез оксиду азоту, який, в свою чергу, знижує шкідливий вплив перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на судинну стінку, тому наростає дисфункція ендотелію і прогресує атеросклеротичне ураження судин. Крім цього, компенсаторна гіперінсулінемія активує симпатичну нервову систему, викликаючи постійну симпатикотонію, яка збільшує утворення вільних радикалів, активізується ліполіз і, як наслідок, підвищується концентрація вільних жирних кислот у крові.

Гіпотеза про роль гіперінсулінемії у розвитку та прогресуванні коронарного атеросклерозу була висунута Sinith і представлена в 1960 році в монографії «Інсулін і атерома». Однак визнання вона здобула лише після отримання результатів Фремінгемського та Паризького проспективних досліджень, які переконливо продемонстрували, що гіперінсулінемія є незалежним фактором ризику розвитку ІХС [15]. Пізніші популяційні дослідження з інсулінорезистентності в Японії, метаболічного синдрому у Фінляндії, мета-аналіз В. Balkau також підтвердили роль інсулінорезистентності у розвитку ІМ [16].

Внесок інсулінорезистентності у розвиток коронарного склерозу доведений у великому дослідженні IRAS [17], в якому розрахунковими методами показано потовщення стінки сонної артерії на

30 мікрон на кожну додаткову ОД інсулінорезистентності. Роль інсулінорезистентності у розвитку кардіоваскулярних подій відкидають лише поодинокі дослідники. Таким чином, дослідження останніх років виявили новий, незалежний фактор ризику ІХС – інсулінорезистентність, під якою розуміють зниження біологічної відповіді на дію інсуліну, тобто резистентність клітин інсулінозалежних тканин до дії інсуліну [18]. Цей стан трапляється у 10–25 % практично здорових людей [19]. За наявності ІХС частота інсулінорезистентності різко зростає та досягає 50–60 % [20]. Серед причин ІР важливе місце займає генетична схильність, яка реалізується за наявності умов середовища (психологічних, соціальних). Установлена роль наступних генетичних дефектів: мутації генів субстрату інсулінового рецептора, глікогенсинтетази, гормоночутливої ліпази, адренорецепторів, фактора некрозу пухлин, роз'єднувального протеїну [21].

Значну роль у розвитку інсулінорезистентності і хвороб системи кровообігу відіграє ожиріння [22]. Результати популяційних досліджень метаболічного синдрому у Фінляндії та Японії дозволили до незалежних факторів ризику ІХС віднести надмірну масу тіла [23]. Згідно з отриманими даними, в осіб із НМТ ймовірність розвитку ІХС на 50 % вища, ніж у осіб з нормальною масою. При цьому ожиріння має довгострокове прогностичне значення для ІХС, особливо у хворих віком до 50 років. При цьому прогноз залежить не так від маси тіла, як від кількості вісцерального жиру, що й поєднується з інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, артеріальною гіпертензією та ліпідними порушеннями. Саме вісцеральна жирова тканина має високу чутливість до ліполітичної дії катехоламінів та низьку – до антиліполітичної дії інсуліну, а інтенсивний ліполіз в інтраабдомінальних адипоцитах призводить до вивільнення великої кількості вільних жирних кислот, які надходять по ворітній вені до печінки, а при потужному та постійному їх впливі призводить до цілої низки метаболічних порушень [24]. У результаті підвищується рівень факторів, що посилюють інсулінорезистентність (лептин; резистин; ФНП-а; ІЛ-6; адипсин; білок, стимулювання активатора плазміногену; ангіотензиноген; вісфатин; апелін) і знижується рівень факторів, що перешкоджають її розвитку (адипонектин).

Наявність інсулінорезистентності обумовлює розвиток компенсаторної гіперінсулінемії, яка пригнічує розпад жирів і сприяє прогресуванню ожиріння, замикаючи порочне коло [25].

Тривала інсулінорезистентність компенсується надлишковою продукцією інсуліну β-клітинами підшлункової залози, викликаючи компенсаторну гіперінсулінемію [26]. Надлишок інсуліну викликає ендотеліальну дисфункцію, неспецифічне

запалення, атерогенез, реплікацію ДНК та незворотну гіпертрофію лівого шлуночка, артеріальну гіпертензію, гіперкоагуляцію.

Відомо, що інсулінорезистентність та гіперінсулінемія зумовлюють 88 % випадків атерогенної дисліпідемії [27]. Збільшення концентрації інсуліну в крові супроводжується підвищеним синтезом ЛПНГ у печінці, зниженням активності ліпопротеїнази, а, отже, й елімінацією ЛПНГ з подальшим зменшенням кількості ЛПВЩ. Результатом цього процесу є атерогенна дисліпідемія, при якій поширення атеросклерозу в 66 % випадків має проксимальний характер [28], а клітинна та інтерстиціальна структура атеросклеротичних бляшок, утворених під впливом гіперінсулінемії, нестабільна та схильна до розривів фіброзної капсули. Цьому сприяють інші порушення, індуковані гіперінсулінемією: дисфункція ендотелію, гіперкоагуляція [8, 29]. Вплив гіперінсулінемії на процеси росту і ремоделювання серцево-судинної системи здійснюється через пряме активування інсулінподібного фактора росту (ІФР-1) і стимуляцію його синтезу в гладком'язових клітинах серця і судин, викликаючи гіперплазію мезангію і гіпертрофію лівого шлуночка, які є незалежними факторами ризику.

Доведено також, що гіперінсулінемія індукує порушення різних ланок системи гемостазу – тромбоцитарної, судинної та плазмової, які можуть збільшити ризик розвитку інфаркту міокарда [30]. Так, була виявлена висока пряма кореляція між рівнем інсуліну крові та інгібітором тканинного активатора плазміногену, що сприяє зменшенню утворення плазміногену з плазміну, тим самим уповільнюючи швидкість розщеплення фібрину, збільшуючи вміст фібриногену в крові. Гіпофібриноліз здатний ініціювати атеротромбоз, збільшуючи ризик інфаркту міокарда. Також встановлена пряма кореляція між рівнями інсуліну, фібриногену та активністю VII фактора [5]. Зв'язок інсуліну з рівнем фібриногену обумовлений запаленням, що супроводжує інфаркт міокарда, тоді як підвищення активності фактора VII при гіперінсулінемії відображає неспецифічне пошкодження клітин ендотелію [5, 6]. Зміни з боку функціональної активності тромбоцитів крові при гіперінсулінемії полягають у підвищенні їхньої адгезивної та агрегаційної здатності, виділенні тромбоксану А-2 і тромбоцитарного фактора росту, які так само сприяють тромбоутворенню [6, 8].

Згідно з літературними даними, ІР тривалий час компенсується надмірною продукцією інсуліну β -клітинами підшлункової залози, що дозволяє зберігати нормальний вуглеводний обмін [31]. Однак, у більшості пацієнтів резерви інсулінопродукувальної функції недостатні, що призводить до раннього виснаження β -клітин та мані-

фестації порушень вуглеводного обміну вже через декілька років [31, 32]. Зв'язок інсулінорезистентності та гіперглікемії неодноразово доведений і в хворих на ЦД 2-го типу, у яких гіперінсулінемія на теще діагностується у 80 % [33].

Зміни секреції інсуліну визначають підвищення рівня глікемії в декілька етапів: порушення глікемії натще, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2-го типу. При цьому, на думку більшості дослідників, найбільш згубний вплив на коронарні судини та розвиток ІМ має постпрандіальний рівень глікемії [34], а її значення 8,4–10,8 ммоль/л збільшували ризик серцево-судинних подій на 56 % у жінок і 24 % у чоловіків [35]. Збільшення ризику смерті від серцево-судинних причин у 2 рази в пацієнтів із глікемією понад 11,1 ммоль/л доведено у дослідженні Pasific and Indian Oceantrial 1999 [37].

У низці досліджень (ARIC, WHO Multinational Study) було показано, що хронічна гіперглікемія є причиною глікозилювання багатьох білків та субстратів в організмі, включаючи білки судинної стінки, крові, колаген, що також сприяє прогресуванню ІХС і збільшенню смертності [36]. Так, за даними вчених Кембриджу, збільшення рівня глікозилюваного гемоглобіну на один відсоток супроводжується підвищенням ризику ІХС на 40 %, серцево-судинних подій на 16 %, ризику загальної смертності на 26 % незалежно від віку, артеріального тиску, індексу маси тіла, дисліпідемії та факта куріння. За даними інших авторів, ризик ішемічної хвороби серця при підвищенні глікозилюваного гемоглобіну становить 18 % [38]. У зв'язку з виявленими фактами рівень глікозилюваного гемоглобіну запропоновано розглядати як фактор серцево-судинного ризику, поряд з артеріальною гіпертензією та гіперхолестеринемією, в тому числі у хворих без порушень вуглеводного обміну. Причиною таких ризиків вважають не лише глікозилювання колагену і потовщення стінки капілярів та мембрани еритроцитів з порушенням їх функції [5], а й посилення існуючої дисфункції ендотелію, так як гіперглікемія вносить ряд нових патогенетичних механізмів, що полягають у посиленому руйнуванні оксиду азоту з подальшою втратою здатності до адекватного синтезу вазодилаторів [7]. Важливу роль у цьому відіграють і продукти глікозилювання, що знижують активність оксиду азоту [39]. Руйнування оксиду азоту відбувається під впливом аніон-супероксиду, концентрація якого підвищена при дисліпідемії та гіперглікемії. Окислені ЛПНЩ перестають розпізнаватись рецепторами до них, починають активно поглинатися макрофагами, які перетворюють їх на атерогенні «пінисті» клітини, що складають основу атерогенезу.

В умовах гіперглікемії та інсулінорезистентності посилений розпад жирів і мала кількість рецепторів до інсуліну призводять до того, що окислені жирні кислоти стають єдиним джерелом енергії для кардіоміоцитів. Результатом даного процесу є підвищення потреби міокарда в кисні, інгібування Са-АТФ-ази, К-АТФ-ази, зміна роботи кальцієвих каналів, зниження АТФ у міокарді. Підвищення кількості жирних кислот у крові збільшує ризик злоякісних шлуночкових аритмій і, відповідно, летальних наслідків у період гострого інфаркту міокарда [40]. Гіперглікемія призводить до скорочення періоду напіврозпаду фібриногену та агрегації тромбоцитів, підвищення рівня фібриногену, фрагментів протромбіну та фактора VII (активація протромбінових факторів) [41], а також до зростання маркерів запалення судинної стінки: С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин-α. Численні фізіологічні дослідження показали, що гіперглікемія має прямий негативний вплив на ішемізований міокард.

Вищеперелічені механізми сприяють розвитку у хворих рецидивної міокардіальної ішемії, серцевої недостатності, електричної нестабільності міокарда, повторних інфарктів міокарда, інсультів. Особливо важливу роль відіграє ступінь порушення вуглеводного обміну: чим вираженіша гіперглікемія, тим вища ймовірність тієї чи іншої кардіоваскулярної події [42].

Гіперглікемія в гострому періоді інфаркту міокарда може бути проявом виснаження резервів інсулінопродукувальної функції з маніфестацією цукрового діабету 2-го типу, спровокованої гострим метаболічним стресом, яким є інфаркт міокарда, але досліджень з цієї проблеми надзвичайно мало, не досліджений вплив рівня гіперглікемії на прогноз у хворих на ГКС (ІМ) та не розроблені ефективні методи її корекції.

На сучасному етапі основними принципами лікування гострого інфаркту міокарда є: а) відкриття інфарктозалежної коронарної артерії; б) медикаментозна підтримка для запобігання розвитку ускладнень ІМ. Разом з тим, на сьогодні не розроблено тактики ведення коморбідних хворих при розвитку ГКС на тлі МС або ЦД2, хоча добре відомо, що глікемічний контроль може суттєво впливати на клінічні та ангіографічні результати ревааскуляризації міокарда у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Так, у багатьох клінічних дослідженнях показаний зв'язок періопераційної гіперглікемії та підвищеного рівня HbA_{1c} з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень при ендovasкулярній ревааскуляризації міокарда [43].

При виборі гіпоглікемічного препарату дотримуються вимог, висунутих ще в 2008 р. у рекомендаціях Адміністрації з харчових продуктів та лікар-

ських засобів США, згідно з якими завданням препаратів, що призначають при ЦД 2-го типу, є не лише нормалізація глікемії, а й поліпшення прогнозу в плані кардіоваскулярних ускладнень. Результати плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) та інгібіторів натрійзалежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT2) показали, що ці препарати можуть покращувати серцево-судинний прогноз у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Застосування ліраглутиду (аГПП-1) в дослідженні LEADER [44] привело до зниження частоти первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, інсульт) на 22 %. Інший препарат з групи аГПП-1 – семаглутид в дослідженні SUSTAIN-6 [45] також значно знижував частоту первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт) на 26 %. Препарати цієї групи (аГПП-1) мають мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії, але при застосуванні з інсуліном і похідними сульфонілсечовини можуть посилювати гіпоглікемічний ефект останніх.

Наразі препаратом першого вибору для досягнення доброго контролю глікемії у хворих на МС або ЦД 2-го типу із надмірною масою тіла та ожирінням є метформін, позитивні ефекти якого засвідчено численними науковими дослідженнями [46].

На відміну від інших препаратів, при його застосуванні, поряд зі зниженням маси тіла, зменшенням рівня глюкози натще, ЗХС, ТГ і ХСЛПНЦ також відзначається підвищення чутливості тканин до інсуліну. У дослідженні UKPDS було продемонстровано, що систематичний прийом метформіну у хворих з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією сприяв запобіганню ризику розвитку ЦД2-го типу на 31 %, ІМ – на 39 %, інсульту – на 41 %, та загальної смертності на 42 % [47].

У дослідженні EMPA-REGOUTCOME [48] інгібітор SGLT2 емпагліфлозин знижував частоту виникнення первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, інсульт) на 14 %, серцево-судинну смертність на 38 % і загальну смертність на 32 %. Окрім того, в групі емпагліфлозину значно знижувалась частота госпіталізацій з приводу ХСН – на 35 %. При цьому розходження кривих виживання Каплана – Майєра між групами емпагліфлозину і плацебо настало вже через 3 місяці після початку лікування.

Дапагліфлозин (інгібітор SGLT2) у дослідженні DECLARE-TIMI58 [49] не знижував частоту розвитку первинної кінцевої точки, але асоціювався зі значним зниженням частоти госпіталізацій з приводу ХСН на 27 %. У дослідженні DAPA-HF призначення дапагліфлозину пацієнтам із ХСН і зниженою фракцією викиду приводило до зниження

ризиків серцево-судинної смертності на 18 % і госпіталізацій з приводу ХСН на 30 % [50]. Найчастішими побічними ефектами при застосуванні інгібіторів SGLT2 є генітальні інфекції та інфекції сечових шляхів, діабетичний кетоацидоз.

На даний час дапагліфлозин – єдиний препарат з групи інгібіторів SGLT2, що рекомендований для призначення пацієнтам з ХСН зі зниженою фракцією викиду навіть при відсутності ЦД [50]. В оновленому консенсусі ADA/EASD (2018) для пацієнтів з ЦД 2-го типу і встановленим ССЗ атеросклеротичного генезу, які не досягли нормоглікемії модифікацією способу життя метформіном, рекомендується призначення цукрознижувальних препаратів з доведеним позитивним впливом на серцево-судинні наслідки (емпагліфлозин або ліраглутид). Однак до цього часу ефективність і безпека застосування інгібіторів SGLT2 і агПП-1 у пацієнтів з ЦД2-го типу при підготовці їх до ревазуляризації вивчені недостатньо. Окремі невеликі дослідження із застосуванням агПП-1 в періопераційному періоді ГКС підтвердили потенційну можливість препаратів покращувати контроль глікемії, але показали різнобічні дані щодо впливу на скоротливість міокарда в ранньому післяопераційному періоді. У літературі зустрічаються поодинокі описання випадків розвитку еуглікемічного діабетичного кетоацидозу після реперфузійної терапії у пацієнтів, які приймали інгібітори SGLT2 [51].

Отже, хвороби системи кровообігу лідирують у структурі смертності, а інфаркт міокарда займає перше місце у смертності серед інших форм ІХС, завдаючи значних економічних втрат державі. Встановлено, що ІХС та ІМ мають гетерогенну природу та обумовлені поєднаним впливом на організм багатьох факторів, а інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія є одними з найбільш ушкоджуючих. Дослідження останніх років свідчать про значну роль інсулінорезистентності та гіперглікемії у розвитку ІХС, ГКС (ІМ) та їх ускладнень, що загрожують життю. Однак, у літературі дотепер недостатньо даних щодо рівня інсулінорезистентності та вмісту інсуліну в хворих у різні періоди інфаркту міокарда, не досліджено їх прогностичну роль і вплив на частоту розвитку ускладнень, а також не розроблено ефективних методів корекції даних коморбідних патологічних станів.

Враховуючи результати аналізу даних літератури ми провели проспективне дослідження ролі рівня інсулінорезистентності та її корекції в групі хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з МС та ЦД 2-го типу. У дослідження було включено 85 хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, який розвинувся на тлі МС та ЦД2-го типу, з них 25 пацієнтів мали нормальну масу тіла (ІМТ – 18–

24,9 кг/м²), 24 пацієнти мали надмірну масу тіла (ІМТ – 25–29,9 кг/м²) та 36 – ожиріння (ІМТ >30 кг/м²). Залежно від застосованої програми лікування всіх пацієнтів поділили на три групи: 1 групу склали 25 хворих, які отримували стандартне протокольне лікування [52], 2 дослідну групу склали 28 осіб, які додатково до стандартного протокольного лікування ІМ отримували аргінін (4,2 г)/карнітиновий (2,0 г) комплекс у формі внутрішньовенних інфузій упродовж семи днів по 100,0 мл один раз на добу, 3 дослідну групу склали 32 особи, яким, окрім комплексної терапії (протокольне лікування + аргінін/карнітиновий комплекс), призначали дапагліфлозин (10 мг/добу). Контрольну групу склали 20 практично здорових волонтерів без серцево-судинної патології.

Діагноз ГКС (ІМ) верифікували згідно з рекомендаціями ESC (2018), а ЦД2 – згідно з ADAiIDF (2010) та визначали масу тіла (кг), індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²), окружності талії (ОТ, см) і стегон (ОС, см), відношення ОТ/ОС. Рівень глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом автоматичним аналізатором Bisensline (Німеччина), інсуліну – хемілюмінесцентним методом (аналізатор Access 2, США), а також визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Наявність інсулінорезистентності (ІР) оцінювали за рівнем індексу НОМА-ІР, а ступінь її вираження – за величиною коефіцієнта ІР за F. Саго. Критеріями наявності ІР вважали значення НОМА понад 2,77, індексу Саго менше 0,33, тобто, чим вищий індекс НОМА та нижчий індекс Саго, тим нижча чутливість тканин до інсуліну і вища ІР.

У процесі дослідження було встановлено, що більшість обстежених пацієнтів (87,5 %) мали ускладнений перебіг ІМ. При цьому зауважимо, що в групі коморбідних хворих (ГКС+ЦД2+МС) ускладнення виявляли частіше (91,3 %), ніж у групі з ізольованим ІМ (59,5 %, $p < 0,001$). Так, рання післяінфарктна стенокардія діагностована в 2,6 рази частіше ($p = 0,04$), аневризми ЛШ – в 4,3 рази ($p = 0,05$), аритмії – в 1,7 рази ($p = 0,05$), а ГСН II–III ФК в 1,6 рази частіше ($p = 0,05$), ніж у контролі. Однією з причин тяжчого клінічного перебігу та гіршого прогнозу ІМ у хворих з ЦД 2-го типу могли бути не лише метаболичні (енергетичні) зміни, а й більш виражені порушення коронарного кровообігу. Так, частота гемодинамічно значимих (стеноз понад 50 %) багатосудинних уражень коронарних судин у групі коморбідних хворих склала 90,6 %, в контрольній – 71,4 % ($p = 0,005$), що збігається з даними літератури.

Одночасно у коморбідних хворих відмічено значно вищі показники інсулінорезистентності. Так, у хворих на ІМ першої групи (при нормальній масі тіла) індекс НОМА становив 9,8 (6,8–12,5), другої групи (при надлишковій масі тіла) –

17,1(15,6–18,2) і у пацієнтів третьої групи (при ожирінні) – 22,5 (21,9–23,6), що було достовірно вище, ніж у контролі – 6,7 (5,1–9,2).

Після проведеного лікування рівень індексу НОМА знижувався у пацієнтів усіх досліджуваних груп. Так, у хворих на ІМ першої групи індекс НОМА знизився в 1,24 раза (при нормальній масі тіла), в 1,19 раза – при надлишкової масі тіла, в 1,55 раза при ожирінні. У пацієнтів другої групи при додатковому призначенні аргінін/карнітинового комплексу індекс НОМА знизився в 1,42 раза при нормальній масі тіла, в 1,30 раза при надлишкової масі тіла, в 1,74 раза – при ожирінні. У пацієнтів третьої групи з додатковим призначенням дапагліфлозину індекс НОМА знизився в 1,98 раза при нормальній масі тіла, в 1,96 раза при надлишкової масі тіла та у 2,35 раза при ожирінні.

Базисне лікування у хворих на ІМ сприяло статистично значущому зниженню рівня інсуліну в крові у групах з надлишковою масою тіла та ожирінням в 1,19 та 1,44 раза відповідно. У групі з додатковим призначенням аргінін/карнітинового комплексу рівень інсуліну в крові після лікування суттєво знизився відповідно в 1,35; 1,51 та 1,59 раза ($p < 0,05$). Додаткове призначення до даного комплексу лікування дапагліфлозину також статистично суттєво впливало на рівень інсуліну в крові. Порівняно з базовою терапією, рівень інсуліну в хворих на ІМ у поєднанні з ЦД 2-го типу знизився на 40,54 % ($p < 0,05$).

Варто також зазначити, що медикаментозна компенсація вуглеводного обміну в коморбідних хворих на ІМ в поєднанні з ЦД 2-го типу за допомогою дапагліфлозину супроводжувалась достовірним зниженням частоти загрозливих для життя ускладнень гострого періоду ІМ. Так, частота порушень ритму і провідності у хворих дослідної групи в процесі комплексного лікування ГКС ЧКВ і ЦД 2-го типу дапагліфлозином знизилась з 87,5 % до 50,0 %, ГСН Killip II–III ФК – з 70,0 % до 12,5 %, ранньої післяінфарктної стенокардії – з 25,0 % до 7,5 %, що було достовірно в порівнянні з групою контролю.

Таким чином, у хворих на ІМ в поєднанні з МС та ЦД 2-го типу розвивається порушення вуглевод-

ного обміну, що проявляється гіперглікемією, підвищенням індексу НОМА та зниженням індексу Саго. Основною причиною вказаних порушень є інсулінорезистентність, вираженість якої зростає при наявності надмірної маси тіла. Саме наявність ІР та порушень вуглеводного обміну сприяли посиленню розвитку розладів систоло-діастолічної функції міокарда та збільшенню частоти розвитку загрозливих для життя ускладнень у хворих на ГКС (ІМ). Тому діагностика у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) виражених порушень морфофункціональних параметрів серця, післяінфарктного ремоделювання з розвитком систоло-діастолічної дисфункції, які зберігались безпосередньо після ургентного ЧКВ, стали обґрунтуванням для включення в склад протокольної програми терапії курсу парентерального застосування аргініну (4,2 г/д) та карнітину (2,0 г/д), що сприяло зменшенню постінфарктного ремоделювання серця, зростанню ФВ (на 7 %) і зниженню частоти ускладнень. Разом з тим, таке комплексне лікування суттєво не впливало на порушений вуглеводний обмін та ІР, що спонукало до додаткового включення до стандартного лікування дапагліфлозину. Під впливом інгібітора НЗКТГ-2 відмічено достовірне зниження ІР, що свідчить про підвищення чутливості тканин до інсуліну та відновлення вуглеводного обміну у хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з МС.

Висновки. 1. У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом у вихідному стані розвивається виражена інсулінорезистентність з порушенням вуглеводного обміну та зниженням систоло-діастолічної функції серця, які є тригером для розвитку ускладненого перебігу даної коморбідної патології.

2. Комплексне лікування з включенням карнітин/аргінінової суміші та дапагліфлозину у хворих на інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом сприяло відновленню чутливості тканин до інсуліну, покращенню вуглеводного обміну і достовірному зниженню частоти ускладнень у гострому періоді інфаркту міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gandziuk V. Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect) / V. Gandziuk, D. Dyachuk, N. Kondratyuk // Bulletin of Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 2 (136). – P. 319–322.

2. Gach O. Acute coronary syndrome / O. Gach, Z. Hussein, P. Lancellotti // Rev. Med. Liege. – 2018. – Vol. 73 (5–6). – P. 243–250.

3. Ivanyuk A. Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analy-

sis of the modern epidemiological situation / A. Ivanyuk, N. Orlova // Reports of Vinnytsia National Medical University [Internet]. – 2020. – Vol. 24 (4). – P. 694–699. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-24.

4. Predictive and preventive strategies to advance the treatments of cardiovascular and cerebrovascular diseases: the Ukrainian context / U. Lushchuk, V. Novytskyi, I. Babii // EPMA J. – 2012. – Vol. 3 (1). – P. 12. DOI: 10.1186/1878-5085-3-12.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

5. Pablo-Moreno J. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V / J. Pablo-Moreno, L. Serrano, L. Revuelta // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 8283. DOI: 3390/ijms23158283.
6. Theofilis P. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction / P. Theofilis, M. Sagris, E. Oikonomou // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9. – P. 781.
7. Petrie J. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J. Petrie, T. Guzik, R. Touyz // *Can. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 34 (5). – P. 575–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
8. Leon B. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research / B. Leon, T. Maddox // *World J. Diabetes.* – 2015. – Vol. 6 (13). – P. 1246–1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
9. Ma C. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management / C. Ma, X. Ma, C. Guan // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2022. – Vol. 21. – P. 74.
10. Stuart R. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes / R. Stuart, O. Khan, R. Abey Suriya // *BMC Health Serv. Res.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y.
11. Al-Aqeedi R. The prevalence of metabolic syndrome components, individually and in combination, in male patients admitted with acute coronary syndrome, without previous diagnosis of diabetes mellitus / R. Al-Aqeedi, W. Abdullatef, W. Dabdoob // *Libyan J. Med.* – 2013. – Vol. 8. – P. 20185.
12. Twigg J. Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform / J. Twigg // *Global Health Policy Center.* – 2017. – Vol. 2. – P. 2023–2031.
13. Zanolli L. Inflammation and ventricular-vascular coupling in hypertensive patients with metabolic syndrome / L. Zanolli, A. Di Pino, V. Terranova // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 28. – P. 1222–1229. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.08.003.
14. Mohammad G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / G. Mohammad // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – Vol. 20. – P. 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
15. Hamid A. Evaluation of Proinflammatory Cytokines in Obese vs Non-obese Patients with Metabolic Syndrome / A. Hamid, A. Bashir // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 22 (6). – P. 751–756. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_206_18.
16. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training / C. Roberts, A. Hevener, R. Barnard // *Compr. Physiol.* – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 1–12. DOI: 10.1002/cphy.c110062.
17. Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease. Must we choose one culprit? / G. Reaven, Y. Chen // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93 (10). – P. 1780–1783. DOI: 10.1161/01.cir.93.10.1780.
18. Petersen M. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance / M. Petersen, G. Shulman // *Physiol. Rev.* – 2018. – Vol. 98 (4). – P. 2133–2223. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.
19. Chia C. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk / C. Chia, J. Egan, L. Ferrucci // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 123 (7). – P. 886–904.
20. Huang X. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes / X. Huang, G. Liu, J. Guo // *Int. J. Biol. Sci.* – 2018. – Vol. 14. – P. 1483–1496. DOI: 10.7150/ijbs.27173.
21. Baroni M. A common mutation of the insulin receptor substrate-1 gene is a risk factor for coronary artery disease / M. Baroni, M. D'Andrea, A. Montali // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 2975–2980. DOI: 10.1161/01.atv.19.12.2975.
22. Mambiya M. The Play of Genes and Non-genetic Factors on Type 2 Diabetes / M. Mambiya, M. Shang // *Front Public Health.* – 2019. – Vol. 7. – P. 349. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00349.
23. Janssen J. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer / J. Janssen // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – Vol. 22. – P. 7797.
24. Ginsberg H. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / H. Ginsberg, P. MacCallum // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2009. – Vol. 4 (2). – P. 113–119. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.00044.x.
25. Gobato A. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents / A. Gobato, A. Vasques // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2014. – Vol. 32 (1). – P. 55–62. DOI: 10.1590/s0103-05822014000100010.
26. Zhao J. Anti-Lipolysis Induced by Insulin in Diverse Pathophysiologic Conditions of Adipose Tissue / J. Zhao, Y. Wu, X. Rong // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1575–1585. DOI: 10.2147/DMSO.S250699.
27. Al-Suhaimi E. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity / E. Al-Suhaimi, A. Shehzad // *Eur. J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 18 (1). – P. 12. DOI: 10.1186/2047-783X-18-12.
28. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure / M. Kasuga // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116 (7). – P. 1756–1760. DOI: 10.1172/JCI29189.
29. Sinha S. Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension / S. Sinha, M. Haque // *Life (Basel).* – 2022. – Vol. 12 (4). – P. 564. DOI: 10.3390/life12040564.
30. Bjornstad P. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review / P. Bjornstad, R. Eckel // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – Vol. 18 (12). – P. 127. DOI: 10.1007/s11892-018-1101-6.
31. Chen C. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis / C. Chen, C. Cohrs, J. Stertmann // *Mol. Metab.* – 2017. – Vol. 6 (9). – P. 943–957. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.06.019.
32. Polidori N. Early Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Treatment Options in Childhood / N. Polidori, F. Mainieri, F. Chiarelli // *Horm. Res. Paediatr.* – 2022. – Vol. 95. – P. 149–166. DOI: 10.1159/000521515.
33. Thomas D. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction / D. Thomas, B. Corkey, N. Istfan // *J. Endocr. Soc.* – 2019. – Vol. 3. – P. 1727–1747. DOI: 10.1210/2019-00065.
34. Galicia-Garcia U. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente // *Int. J.*

Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 62–75. DOI: 10.3390/ijms21176275.

35. Impact of prediabetes on long-term cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries / S. Gao, W. Ma, S. Huang [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2021. – Vol. 13. – P. 103. DOI: 10.1186/s13098-021-00721-9.

36. Di Pino A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents / A. Di Pino, R. DeFronzo // *Endocr Rev.* – 2019. – Vol. 40. – P. 1447–1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.

37. Brown J. Risk Factors For Coronary Artery Disease / J. Brown, T. Gerhardt, E. Kwon // In: *Stat. Pearls. Treasure Island.* – 2022. – Vol. 14. – P. 3658–3665.

38. Radchenko O. Glycated hemoglobin: mechanisms of formation and clinical significance (literature review and own researches) / O. Radchenko, O. Korolyuk // *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*. – 2021. – Vol. 16. – P. 69–75. DOI: 22141/2224-0721. 16. 1. 2020. 199131.

39. Förstermann U. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120. – P. 713–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.

40. Antiarrhythmic Effects of Melatonin and Omega-3 Are Linked with Protection of Myocardial Cx43 Topology and Suppression of Fibrosis in Catecholamine Stressed Normotensive and Hypertensive Rats / B. Szeiffova Bacova, C. Vicenczova, K. Andelova [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9. – P. 546. DOI: 10.3390/antiox9060546.

41. Hyperglycemia and Thrombocytopenia – Combinatorially Increase the Risk of Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation / Y. Okadome, J. Morinaga, H. Fukami [et al.] // *Circ. Rep.* – 2021. – Vol. 3. – P. 707–715. DOI: 10.1253/circrep.CR-21-0043.

42. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols / C. Penna, I. Andreadou, M. Aragno [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177. – P. 5312–5335. DOI: 10.1111/bph.14993.

43. Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Zheng, J. Cheng, T. Wang [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 37213. DOI: 10.1155/2017/1537213.

44. Hinton W. Does Real World Use of Liraglutide Match its Use in the LEADER Cardiovascular Outcome Trial? / W. Hinton, M. Feher, N. Munro // *Diabetes Ther.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1397–1402. DOI: 10.1007/s13300-018-0390-8.

45. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk / M. Husain, S. Bain, O. Jeppesen [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22. – P. 442–451. DOI: 10.1111/dom.13955.

46. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.

47. King P. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes / P. King, I. Peacock, R. Donnelly // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 48. – P. 643–648. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.

48. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial / S. Inzucchi, K. Khunti, D. Fitchett [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105. – P. 3025–3035. DOI: 10.1210/clinem/dgaa321.

49. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study / A. Norhammar, J. Bodegård, T. Nyström [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2019. – Vol. 21. – P. 1136–1145. DOI: 10.1111/dom.13627.

50. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / D. Berg, P. Jhund, K. Docherty [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6. – P. 499–507. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585.

51. Case of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Following Canagliflozin Therapy / K. Tuna, R. Abdelmasih, M. Alsamman [et al.] // *J. Endocr. Soc.* – 2021. – Vol. 5. – P. 358. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.729.

52. Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study / M. Baviera, A. Foresta, P. Colacioppo [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2022. – Vol. 21. – P. 162.

REFERENCES

1. Gandziuk, V., Dyachuk, D., & Kondratyuk, N. (2017). Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect). *Bulletin of Biology and Medicine*, 2(136), 319–322.

2. Gach, O., Hussein, Z., & Lancellotti, P. (2018). Acute coronary syndrome. *Rev. Med. Liege*, 73(5-6), 243–250.

3. Ivanyuk, A., & Orlova, N. (2020). Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. Reports of Vinnytsia National Medical University

[Internet], 24(4), 694–699. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-24.

4. Lushchik, U., Novytskyy, V., & Babii, I. (2012). Predictive and preventive strategies to advance the treatments of cardiovascular and cerebrovascular diseases: the Ukrainian context. *EPMA J.*, 3(1), 12. DOI: 10.1186/1878-5085-3-12.

5. Pablo-Moreno, J., Serrano, L., & Revuelta, L. (2022). The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 8283. DOI: 10.3390/ijms23158283.
6. Theofilis, P., Sagris, M., & Oikonomou, E. (2021). Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*, 9, 781.
7. Petrie, J., Guzik, T., & Touyz, R. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can. J. Cardiol.*, 34(5), 575-584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
8. Leon, B., & Maddox, T. (2015). Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J. Diabetes*, 6(13), 1246-1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
9. Ma, C., Ma, X., & Guan, C. (2022). Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc. Diabetol.*, 21, 74.
10. Stuart, R., Khan, O., & Abeyesuriya, R. (2020). Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.*, 20(1), 409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y.
11. Al-Aqeedi, R., & Abdullatef, W. (2013). The prevalence of metabolic syndrome components, individually and in combination, in male patients admitted with acute coronary syndrome, without previous diagnosis of diabetes mellitus. *Libyan J. Med.*, 8, 2018-2024.
12. Twigg, J. (2017). Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform. *CSIS Global Health Policy*, 12, 236-243.
13. Zanolini, L., Di Pino, A., & Terranova, V. (2018). Inflammation and ventricular-vascular coupling in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 28, 1222-1229. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.08.003.
14. Mohammad, G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.*, 20(2), 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
15. Hamid, A., Bashir, A., DiAfroze, A., & Wani. (2018). Evaluation of Proinflammatory Cytokines in Obese vs Non-obese Patients with Metabolic Syndrome. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 22(6), 751-756. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_206_18.
16. Roberts, C., Hevener, A., & Barnard, R. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr. Physiol.*, 3, 1-58. DOI: 10.1002/cphy.c110062.
17. Reaven, G., & Chen, Y. (1996). Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease. Must we choose one culprit? *Circulation*, 93, 1780-1783. DOI: 10.1161/01.cir.93.10.1780.
18. Petersen, M., & Shulman, G. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.*, 98, 2133-2223. DOI:10.1152/physrev.00063.2017.
19. Chia, C., Egan, J., & Ferrucci L. (2018). Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ. Res.*, 123, 886-904. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806.
20. Huang, X., Liu, G., Guo, J., & Su, Z. (2018). The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int. J. Biol. Sci.*, 14, 1483-1496. DOI: 10.7150/ijbs.27173.
21. Baroni, M., D'Andrea, M., & Montali, A. (1999). A common mutation of the insulin receptor substrate-1 gene is a risk factor for coronary artery disease. *Arterio-scler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19, 2975-2980. DOI:10.1161/01.atv.19.12.2975.
22. Mambiya, M., Shang, M., & Wang, Y. (2019). The Play of Genes and Non-genetic Factors on Type 2 Diabetes. *Front Public Health*, 19, 349. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00349.
23. Janssen, J. (2021). Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 7797. DOI: 10.3390/ijms22157797.
24. Ginsberg, H., & MacCallum, P. (2009). The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J. Cardiometab. Syndr.*, 4, 113-119. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.00044.x.
25. Gobato, A., Vasques, A., & Zambon, M. (2014). Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev. Paul. Pediatr.*, 32, 55-62. DOI: 10.1590/s0103-05822014000100010.
26. Zhao, J., Wu, Y., & Rong, X. (2020). Anti-Lipolysis Induced by Insulin in Diverse Pathophysiologic Conditions of Adipose Tissue. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 11, 1575-1585. DOI: 10.2147/DMSO.S250699.
27. Al-Suhaimi, E., & Shehzad, A. (2013). Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur. J. Med. Res.*, 18, 12-17. DOI: 10.1186/2047-783X-18-12.
28. Kasuga, M. (2006). Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J. Clin. Invest.*, 116, 1756-1760. DOI: 10.1172/JCI29189.
29. Sinha, S., & Haque, M. (2022). Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension. *Life (Basel)*, 12, 64-71. DOI: 10.3390/life12040564.
30. Bjornstad, P., & Eckel, R. (2018). Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr. Diab. Rep.*, 18, 127-133. DOI: 10.1007/s11892-018-1101-6.
31. Chen, C., Cohrs, C., & Stertmann, J. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol. Metab.*, 6, 943-957. DOI:10.1016/j.molmet.2017.06.019.
32. Polidori, N., Mainieri, F., & Chiarelli, F. (2022). Early Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Treatment Options in Childhood. *Horm. Res. Paediatr.*, 95, 149-166. DOI: 10.1159/000521515.
33. Thomas, D., Corkey, B., & Istfan, N. (2019). Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J. Endocr. Soc.*, 3, 1727-1747. DOI: 10.1210/js.2019-00065.
34. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., & Jebari, S. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 6275-6281. DOI: 10.3390/ijms21176275.
35. Gao, S., Ma, W., & Huang, S. (2021). Impact of pre-diabetes on long-term cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 13, 103-109. DOI: 10.1186/s13098-021-00721-9.
36. Di Pino, A., & DeFronzo, R. (2019). Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr. Rev.*, 40, 1447-1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

37. Brown, J., Gerhardt, T., & Kwon, E. (2022). Risk Factors For Coronary Artery Disease. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 14, 3658-3665.
38. Radchenko, O., & Korolyuk, O. (2021). Glycated hemoglobin: mechanisms of formation and clinical significance (literature review and own researches). *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, 16, 69-75. DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199131.
39. Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ. Res.*, 120(4), 713-735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
40. Szeiffova, B., Viczenczova, C., & Anđelova, K. (2020). Antiarrhythmic Effects of Melatonin and Omega-3 Are Linked with Protection of Myocardial Cx43 Topology and Suppression of Fibrosis in Catecholamine Stressed Normotensive and Hypertensive Rats. *Antioxidants (Basel)*, 9(6), 546-551. DOI: 10.3390/antiox9060546.
41. Okadome, Y., Morinaga, J., & Fukami, H. (2021). Hyperglycemia and Thrombocytopenia - Combinatorially Increase the Risk of Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circ. Rep.*, 3(12), 707-715. DOI: 10.1253/circrep.CR-21-0043.
42. Penna, C., Andreadou, I., & Aragno, M. (2020). Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br. J. Pharmacol.*, 177, 5312-5335. DOI: 10.1111/bph.14993.
43. Zheng, J., Cheng, J., & Wang, T. (2017). Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Endocrinol.*, 17, 1537-1542. DOI: 10.1155/2017/1537213.
44. Hinton, W., Feher, M., & Munro, N. (2018). Does Real World Use of Liraglutide Match its Use in the LEADER Cardiovascular Outcome Trial? Study Protocol. *Diabetes Ther.*, 9(3), 1397-1402. DOI: 10.1007/s13300-018-0390-8.
45. Husain, M., Bain, S., & Jeppesen, O. (2020). Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes. Metab.*, 22, 442-451. DOI: 10.1111/dom.13955.
46. (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352(9131), 854-865.
47. King, P., Peacock, I., & Donnelly, R. (1999). The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 48(5), 643-648. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
48. Inzucchi, S., Khunti, K., & Fitchett, D. (2020). Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 105(9), 3025-3035. DOI: 10.1210/clinem/dgaa321.
49. Norhammar, A., Bodegård, J., & Nyström, T. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes. Metab.*, 21(5), 1136-1145. DOI: 10.1111/dom.13627.
50. Berg, D., Jhund, P., & Docherty, K. (2021). Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.*, 6(5), 499-507. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585.
51. Tuna, K., Abdelmasih, R., & Alsamman, M. (2021). Case of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Following Canagliflozin Therapy. *J. Endocr. Soc.*, 5, 358-362. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.729.
52. Baviera, M., Foresta, A., & Colacioppo, P. (2022). Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 21, 162-169. DOI: 10.1186/s12933-022-01572-y.

INSULIN RESISTANCE AND HYPERGLYCEMIA ARE THE MAIN PREDICTORS OF THE COMPLICATED COURSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH COMORBID METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETES (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

©M. I. Shved, I. O. Yastremska, R. M. Ovsyichuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Insulin resistance (IR) plays a significant role in the development of cardiovascular diseases and has an adverse prognostic effect on the course of an acute myocardial infarction (AMI) due to a direct proatherogenic effect and a metabolically damaging effect on the contractile function of the myocardium.

The aim – to determine the role of IR and hyperglycemia as triggers of the complicated course of AMI in patients with type 2 diabetes and MS and to test a comprehensive program for the correction of IR.

Material and Methods. Analysis of literature sources on the problem of IR in AMI. Comprehensive examination of 85 patients with AMI in combination with MS and type 2 diabetes with determination of IR using the NOMA-IR index and the degree of severity of IR by the value of the IR coefficient according to F. Caro.

Results. The majority of comorbid patients (ACS+DM2+MS) (87.5 %) had a complicated course of MI, which was caused by metabolic (energetic) changes in the myocardium and coronary vessels as a result of the additional effects of insulin resistance, hyperglycemia, and hyperinsulinemia. Violation of carbohydrate metabolism in these comorbid pa-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

tients is evidenced by hyperglycemia, an increase in the NOMA index, and a decrease in the Saro index. Correction of detected hemodynamic disorders by using an arginine/carnitine mixture contributed to the reduction of post-infarction heart remodeling, an increase in PV (by 7 %) and a decrease in the frequency of complications, while complex treatment with the additional inclusion of dapagliflozin significantly improved the impaired carbohydrate metabolism and reduced the level of IR.

Conclusions. Patients with myocardial infarction in combination with type 2 diabetes and metabolic syndrome in the initial state develop pronounced insulin resistance with a violation of carbohydrate metabolism and a decrease in the systolic-diastolic function of the heart, which are a trigger for the development of complications. Complex treatment with the inclusion of a carnitine/arginine mixture and dapagliflozin in these patients helps restore tissue sensitivity to insulin, improve carbohydrate metabolism, and significantly reduce the frequency of complications.

KEY WORDS: myocardial infarction; diabetes; metabolic syndrome; insulin resistance; hyperglycemia; arginine; carnitine; dapagliflozin.

Отримано 30.10.2022

Електронна адреса для листування: yastremskaio@tdmu.edu.ua