

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГЛЮКОЗО-ІНСУЛІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Сахарный диабет (СД) признан эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС). Преддиабетические нарушения углеводного обмена – нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – могут усиливать сердечно-сосудистый риск, причем основная роль в патогенезе нарушений принадлежит не гипергликемии, а гиперинсулинемии, инсулинорезистентности (ИР) и снижению секреции инсулина. Цель работы: выявить механизмы глюкозо-инсулиновой регуляции у больных ИБС и нарушениями углеводного обмена различной степени для их дифференцированной коррекции. Стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (сПГТТ) проведено 87 лицам (55 с ИБС, 24 с гипертензией и 9 практически здоровых) с последующим определением концентраций глюкозы, инсулина и С-пептида, расчетом показателей для оценки секреторной функции и ИР и статистической обработкой результатов. Пациентов разделили на глюкометаболические категории согласно критериям ВОЗ (нормальная регуляция глюкозы (НРГ), НГН, НТГ, СД); выделено также группу стресс гипергликемии (транзиторная гипергликемия и НРГ при сПГТТ). Установлено, что у больных ИБС даже при НРГ уровни гликемии после нагрузки, уровни базальной инсулинемии и показатели секреторной функции существенно увеличены, что, очевидно, вызывает развитие ИР и последующих нарушений углеводного обмена. НГН, НТГ, СД и стресс гипергликемия патогенетически неоднородны: при НТГ, в отличие от НГН, снижена ранняя фаза секреции инсулина, а ИР более выражена; при СД уровни гликемии существенно выше с максимумом на 120' сПГТТ, часто выявляется базальная гиперинсулинемия, значительно ниже функция β -клеток, и наиболее выражена ИР; для стресс гипергликемии характерны нормальные типы глюкозо-инсулиновых кривых, отсутствие гиперинсулинемии, функция β -клеток сохранена, чувствительность к инсулину удовлетворительная. Таким образом, для улучшения чувствительности к инсулину больным ИБС даже при НРГ следует рекомендовать изменения способа жизни; при НГН – дополнительно могут требоваться метформин или акарбоза; при НТГ и СД патогенетически обосновано назначение гликлазида или глимепирида.

Ключевые слова: нарушения гомеостаза глюкозы, ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность, секреция инсулина

ВСТУП

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) є еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС) – ризик інфаркту у хворого на ЦД прирівнюється до ризику пацієнта з перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) [1]. Окрім діабету, розрізняють переддіабетичні порушення [2], так звану «проміжну гіперглікемію» чи «порушення гомеостазу глюкози», що включає порушення глікемії натщесерце (ПГН) та порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Раніше вважалося, що порушення гомеостазу глюкози є лише можливими факторами ризику розвитку ЦД, які не впливають на розвиток мікро- та макросудинних ускладнень. Однак, результати дослідження DECODE [3] доводять, що серцево-судинний ризик та глікемія лінійно пов'язані між собою вже починаючи з нормальних рівнів глюкози, причому з ризиком корелює як глікемія натще, так і глікемія після навантаження. Результати окремих досліджень дають різну, часто протилежну, оцінку взаємозв'язку між глікемією та ІХС. Гіперглікемія в межах 5,6-6,0 ммоль/л у пацієнтів із стабільною стенокардією та гострим коронарним синдромом без ЦД є маркером підвищеного ризику розвитку ІМ чи смерті після коронарного втручання [4,5]. За даними дослідження APCSC із зростанням глікемії натще на 1 ммоль/л ризик розвитку ІХС підвищується на 23 %, причому цей взаємозв'язок спостерігається при переддіабетичних значеннях глікемії [6]. За даними дослідження UKPDS при рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≥ 10 % ризик ІМ подвоюється [7]. Однак, на сьогодні немає переконливого підтвердження того, що агресивна гіпоглікемічна терапія та досягнення рівня $HbA_{1c} < 7$ % достовірно знижують ризик серцево-судинних подій [8,9].

Одним з імовірних пояснень слабого впливу глікемії на ІХС може бути існування високого атерогенного статусу до розвитку діабету [10], можливими причинами якого є інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія натщесерце та зниження секреції інсуліну [11-13]. Існує думка, що ПГН та ПТГ мають різні патофізіологічні механізми, оскільки за умов наявності однакових факторів ризику (вік, куріння, індекс маси тіла, рівні артеріального тиску, HbA_{1c} та ліпідів крові) виявляється значна різниця у рівнях жирних кислот та чутливості до інсуліну [11].

Мета: з'ясувати патогенетичні механізми глюкозо-інсулінової регуляції у хворих на ІХС з порушеннями вуглеводного обміну різного ступеня, що дасть можливість диференційовано призначати зміни способу життя та медикаментозні корекційні заходи, роблячи акцент на покращенні чутливості до інсуліну – метформін [14, 15], акарбоза [16]; чи на підвищенні секреції інсуліну – гліклазид (діабетон) чи глімепірид (амарил) [17].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дане дослідження є крос-секційним з формуванням вибірки за цілеспрямованою стратегією категоріальним методом, проведене на базі інфарктного та кардіологічного відділень 8 міської комунальної клінічної лікарні міста Львова. Критерії включення: 1) для пацієнтів основної групи - наявність ІХС, доведеної клінічно (симптоми, які відповідають стенокардії за запитальником Роуза, ІМ в анамнезі, типова клініка гострого ІМ) чи за допомогою лабораторно-інструментальних досліджень (позитивні маркери некрозу міокарда, відповідні зміни на ЕКГ, зони а-/гіпокінезій та атеросклероз аорти при ехокардіографії, оклюзія вінцевих судин при коронарографії); 2) виявлене підвищення рівня глюкози у плазмі венозної крові > 6,1 ммоль/л (у капілярній крові > 5,6 ммоль/л); 3) письмова згода пацієнта. Критерії виключення: 1) раніше діагностований ЦД або вживання інсуліну чи пероральних цукрознижувальних препаратів; 2) супутні ендокринні і метаболічні хвороби або постійне вживання препаратів, які могли б негативно впливати на вуглеводний обмін; 4) хвороби інших органів і систем в стадії загострення чи із значним порушенням їх функцій.

Протокол дослідження. Стандартний пероральний глюкозолерантний тест (сПГТТ). Після нічного голодування впродовж 10-12 годин усі пацієнти перорально вживали 75 г глюкози, розчиненої у 250 мл кип'яченої води. Підчас проведення тесту пацієнтам заборонялося вживати їжу та медикаментозні препарати, рекомендувалося дотримуватися режиму з мінімальною фізичною активністю та утримуватися від паління. Зразки венозної крові набиралися з периферійної вени натщесерце (0') та на 30-й (30'), 60-й (60') і 120-й (120') хвилинах після навантаження глюкозою для визначення концентрацій глюкози, інсуліну та С-пептиду. З метою уникнення анаеробної витрати глюкози рівень глюкози в плазмі крові визначався відразу глюкозо-оксидазним методом (набір реактивів «Філісіт-Діагностика», Дніпропетровськ, Україна). Сироватка з кожного зразка заморожувалася та зберігалася при температурі -20°C до моменту проведення імуноферментних досліджень. Концентрації інсуліну та С-пептиду визначалися за допомогою стандартних наборів для імуноферментного аналізу фірми DRG Instrumentals GmbH (Німеччина). У крові, взятій на ЕДТА натщесерце, визначався вміст HbA_{1c} методом іонообмінної хроматографії наборами реактивів фірми HUMAN (Німеччина). Глюкометаболічні категорії визначалися за критеріями ВООЗ (2006) [2]: нормальна регуляція обміну глюкози (НРГ) – глікемія 0' < 6,1 ммоль/л та на 120' < 7,8 ммоль/л; ПГН – глікемія 0' 6,1 – 6,9 ммоль/л та на 120' ≤ 7,8 ммоль/л; ПТГ – глікемія 0' ≤ 7,0 ммоль/л та на 120' ≥ 7,8 ммоль/л, але < 11,1 ммоль/л; цукровий діабет (ЦД) – глікемія 0' ≥ 7,0 ммоль/л або на 120' ≥ 11,1 ммоль/л.

За даними сПГТТ розраховувався ряд показників, які використовувалися для оцінки глюкозо-інсулінової регуляції. Для перетворення показників використовувалися наступні коефіцієнти – глюкоза: 18 x ммоль/л = мг/дл; інсулін: пмоль/л = мкОд/мл x 6,945; С-пептид: 0,333 x нмоль/л = нг/мл.

Показники секреторної функції β-клітин підшлункової залози. Сумарна секреторна функція β-клітин оцінювалася за показником %β і виражалася як відсоток від теоретично нормального рівня та обчислювався за допомогою НОМА 2 calculator, v 2.2, доступного на <http://www.dtu.ox.ac.uk/homa>. Цей же показник розраховувалася відповідно до моделі НОМА (homeostasis assessment model) за формулою: $[\% \beta = (20 \times I 0' / (Г 0' - 3,5))]$,

де I – рівень інсуліну у мкОд/мл, Г – рівень глюкози у ммоль/л [18].

Рання фаза секреції інсуліну оцінювалася за інсуліногенним індексом (ІІ), який розраховувався за наступними формулами: 1) $[\text{ІІ}_1 = (I 30' - I 0') / Г 30']$

де I – рівень інсуліну у мкОд/мл, Г – рівень глюкози у ммоль/л [19];

$$2) \Pi_2 = 1283 + (1,829 \times I \ 30') - (138,7 \times \Gamma \ 30') + (3,772 \times I \ 0'),$$

де I – рівень інсуліну у пмоль/л, Γ – рівень глюкози у ммоль/л. [20].

Пізня фаза секреції інсуліну (2-nd PH) оцінювалася за наступною формулою:

$$2\text{-nd PH} = 287 + 0,4164 \times I \ 30' - 26,07 \times \Gamma \ 30' + 0,9226 \times I \ 0',$$

де I – рівень інсуліну у пмоль/л, Γ – рівень глюкози у ммоль/л [20].

Для оцінки здатності ендogenousного інсуліну пригнічувати утворення глюкози печінкою розраховувалася різниця між концентрацією глюкози на 30-й хвилині сПГТТ ($\Gamma \ 30'$) та базальною глікемією ($0'$) у ммоль/л:

$$\Delta \Gamma_{30'-0'} = \Gamma \ 30' - \Gamma \ 0' \quad [21].$$

Розраховувався також індекс вироблення інсуліну печінкою натщесерце (ІВІПН):

$$\text{ІВІПН} = C\text{-пептид } 0' \text{ (нг/мл)} / \text{інсулін } 0' \text{ (мкОд/мл)} \quad [22].$$

Комплексна секреція інсуліну оцінювалася за значенням площі під кривою інсуліну (ППКІ) під час сПГТТ, яка обчислювалася методом трапецій. Відповідь інсуліну на глюкозу виражалася як співвідношення площі під кривою інсуліну до площі під кривою глюкози (ППКІ/ППКГ).

Показники чутливості-резистентності до інсуліну. За базальними концентраціями інсуліну ($I \ 0'$) та глюкози ($\Gamma \ 0'$) обчислювалися наступні показники чутливості-резистентності до інсуліну, які відображають чутливість печінки до інсуліну та базальне утворення глюкози печінкою:

$$1) \text{Індекс НОМА} = I \ 0' \text{ (мкОд/мл)} \times \Gamma \ 0' \text{ (ммоль/л)} / 22,5 \quad (\text{Matthews et al., 1985}) \quad [18];$$

$$2) \text{Індекс Raynaud} = 40 / I \text{ (мкОд/мл)} \quad (\text{Raynaud et al., 1999}) \quad [23];$$

3) **QUICKI** (quantitative insulin sensitivity check index, Katz *et al.*, 2000) – відображає чутливість тканин до інсуліну в прямій залежності: чим вищий індекс, тим вища чутливість до інсуліну. Індекс обчислювався за наступною формулою:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log [I \ 0', \text{ мкОд/мл}] + \log [\Gamma \ 0', \text{ мг/дл}]) \quad [24].$$

За базальними рівнями інсуліну ($I \ 0'$) і тригліцеридів ($\Gamma\Gamma$) розраховувався **індекс McAuley** (McAuley *et al.*, 2001) – показник, що відображає периферійну чутливість до інсуліну:

$$\text{Індекс McAuley} = \exp [2,63 - 0,28 \ln (I \ 0', \text{ мкОд/мл}) - 0,31 \ln (\Gamma\Gamma, \text{ ммоль/л})] \quad [25].$$

Окрім того, за параметрами глюкози (Γ) та інсуліну (I) впродовж сПГТТ або їх середніми значеннями ($\Gamma_{\text{сер.}}$ та $I_{\text{сер.}}$, відповідно), обчислювалися наступні показники:

1) **Індекс Gutt** (Gutt *et al.*, 2000), відомий також як індекс чутливості до інсуліну (ISI 0,120), відображає периферійну інсулінорезистентність, регуляцію глюкози та відповідь β -клітин на енергетичне навантаження:

$$\text{ISI}_{0,120} = (m/\text{MPG}) / \log \text{MSI} \quad [26],$$

де $m = [75000 \text{ мг} + (\Gamma \ 0' - \Gamma \ 120') \times 0,19 \times \text{маса тіла (кг)}] / 120$ хвилин; MPG (середній рівень глюкози) = $[\Gamma \ 0' + \Gamma \ 120'] / 2$; MSI (середній рівень інсуліну) = $[I \ 0' + I \ 120'] / 2$; Γ у мг/дл, I у мкОд/мл

2) **Індекс Cederholm** (SI) вираховувався за формулою (Cederholm *et al.*, 1990):

$$\text{SI} = [75000 + (\Gamma \ 0' - \Gamma \ 120') \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{маса тіла}] / [120 \times \log (I_{\text{сер.}}) \times \Gamma_{\text{сер.}}],$$

де Γ у ммоль/л, I – мкОд/мл, маса тіла вимірюється у кг [27];

3) **Індекс Matsuda** (Matsuda M., DeFronzo R., 1999) відображає загальну чутливість тканин до інсуліну, яка включає чутливість печінки та периферійних тканин:

$$\text{Індекс Matsuda} = 10000 / \sqrt{[I \ 0' \text{ (мкОд/мл)} \times \Gamma \ 0' \text{ (мг/дл)}] \times [I_{\text{сер.}} \text{ (мкОд/мл)} \times \Gamma_{\text{сер.}} \text{ (мг/дл)}]} \quad [28];$$

4) **Індекс Avignon** (SiM, Avignon *et al.*, 1999), що добре корелює з клемп-тестом, який вважається золотим стандартом оцінювання чутливості до інсуліну:

$$\text{SiM} = (0,137 \times \text{SiB}) + \text{Si2h} / 2,$$

де $\text{SiB} = 10^8 / (I \ 0' \times \Gamma \ 0') \times \text{VD}$;

$$\text{Si2h} = 10^8 / (I \ 120' \times \Gamma \ 120') \times \text{VD},$$

інсулін у мкОд/мл, глюкоза у мг/дл; VD – об'ємний розподіл глюкози = 150 мл/кг маси тіла [29];

5) **Індекс Drivsholm** = [Показник ППКГ (мг/дл) / показник ППКІ (мкОд/мл)] [30].

%S – показник, що характеризує чутливість до інсуліну, обчислювався за допомогою НОМА 2 calculator, v 2.2, доступного на <http://www.dtu.ox.ac.uk/homa>.

Статистична обробка результатів проводилася методами стандартної описової статистики з використанням відповідних тестів для параметричних і непараметричних показників. Середні значення показників порівнювалися за t -тестом Стьюдента. Статистично істотними вважалися значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено 87 осіб віком від 26 до 84 років (середній вік $56 \pm 1,5$ роки). В основну групу (група 1) увійшло 55 хворих на ІХС (19 жінок та 36 чоловіків, віком від 37 до 84 років, середній вік 61 ± 2 роки); групу порівняння (група 2) склали 24 пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) без ускладнень з боку органів-мішеней, що відповідає гіпертонічній хворобі I-II стадії (15 жінок та 8 чоловіків, віком від 32 до 72 років, середній вік 56 ± 2 роки); у групу контролю (група 3) увійшло 9 практично здорових осіб (8 жінок та 1 чоловік, віком від 26 до 58 років, середній вік 35 ± 3 роки), у яких при проведенні сПГТТ виявлено НРГ та нормальні базальні рівні інсуліну (табл. 1). В межах кожної групи додатково проводився розподіл за глюкометаболічними категоріями за критеріями ВООЗ (НРГ, ПТГ, ПГН, ЦД); окремо виділена група стрес-гіперглікемії, до якої віднесено осіб з гіперглікемією при госпіталізації $\geq 6,1$ ммоль/л у плазмі ($\geq 5,6$ ммоль/л у капілярній крові) та НРГ при сПГТТ. Доцільність у виділенні цієї групи полягає у певних особливостях її патогенезу, про що йтиметься нижче.

Таблиця 1. Гендерно-вікові характеристики пацієнтів різних груп

Група Категорія	1			2			3		
	n	ж/ч	вік	n	ж/ч	вік	n	ж/ч	вік
НРГ	2	0/2	46 ± 9	5	2/3	52 ± 7	9	8/1	35 ± 3
Стрес	4	1/3	63 ± 3	3	2/1	60 ± 3			
ПГН	16	6/10	59 ± 3	7	5/2	59 ± 5			
ПТГ	13	5/8	63 ± 3	2	1/1	42 ± 2			
ЦД 2	20	7/13	62 ± 2	6	5/1	57 ± 2			
Всього	55	19/36	61 ± 2	23	15/8	56 ± 2	9	8/1	35 ± 3

Характерними ознаками глюкозо-інсулінових кривих при НРГ (рис. 1) є пікові значення на 30-60' із суттєвим зниженням на 120', що простежується у всіх групах, однак є певні особливості. У групі контролю (що в даному дослідженні вважався найбільш наближеним до фізіологічного статусу) піки глюкози та інсуліну припадають на 30', незначне підвищення глюкози (в середньому на 30% від вихідного рівня) викликає підвищення вмісту інсуліну майже у 5 разів, порівняно з базальним; на 120' рівень глюкози в межах норми та перевищує вихідний в середньому на 11 %, тоді як рівні інсуліну у 2,8 разів вищі, порівняно з базальними. У хворих на ІХС (група 1) пікові концентрації глюкози та інсуліну припадають на 60', причому концентрація глюкози збільшується в середньому на 85 % від вихідного рівня та викликає зростання рівня інсуліну у 7 разів; на 120' рівень глюкози в межах норми та перевищує базальний на 22 %, а рівні інсуліну у 2 рази вищі, порівняно з базальними. При АГ (група 2) пікові концентрації глюкози спостерігаються на 30' та 60', приріст глюкози порівняно з базальним рівнем на 31 %; пікова концентрація інсуліну – на 30' із збільшенням концентрації втричі відносно базальної; на 120' рівень глюкози в межах норми та перевищує вихідний на 14 %, а вміст інсуліну у 2,3 рази вищий порівняно з базальним.

При стрес-гіперглікемії у хворих на ІХС пікові концентрації глюкози визначаються на 30'-60', приріст глікемії на 34 % від базальної; максимальна концентрація інсуліну визначається на 30' із збільшенням у 6 разів відносно базальної; на 120' рівень глюкози повертається до вихідного, а рівень інсуліну в середньому удвічі вищий від вихідного. У пацієнтів з АГ піковий рівень глюкози визначається на 30', зростаючи на 33 %, порівняно з вихідним; найвища концентрація інсуліну – на 60' та перевищує базальний рівень майже у 5 разів; на 120' рівень глікемії повертається до вихідного, а рівень інсуліну лише на 35% вищий від вихідного рівня.

При ПГН у пацієнтів 1 та 2 груп пікові концентрації глюкози та інсуліну припадають на 60'; рівні глюкози перевищують вихідні на 69 % при ІХС та на 78 % при АГ, на 120' – рівні глікемії *помірно підвищені*, перевищуючи вихідні в середньому на 22 % при ІХС та на 36 % при АГ; концентрації інсуліну зростають в 4,6 разів при ІХС та у 5 разів при АГ, а на 120' перевищують базальні у 4,0 та 3,2 рази, відповідно.

У хворих на ІХС з ПТГ максимальні концентрації глюкози та інсуліну припадають на 60'-120', практично не змінюючись у цьому часовому проміжку, рівень глікемії збільшується на 143 % порівняно з базальним, рівень інсуліну зростає у 4,7 разів. При АГ пікові рівні глюкози та інсуліну спостерігаються на 60', глікемія зростає на 182 %, вміст інсуліну збільшується в середньому в 3,8 разів; на 120' рівень глікемії перевищує базальний на 147 %, а рівень інсуліну – в 3,4 рази.

При ЦД характер глюкозо-інсулінових кривих відповідає такому при ПТГ, відмінностями є, безумовно, істотно вищі рівні базальної та постпрандіальної глікемії та дещо нижчі рівні інсуліну. Приріст глюкози складає 176 % при ІХС та 173 % при АГ, пікові (кінцеві) концентрації інсуліну перевищують базальні у 2,8 та 2,4 рази відповідно.

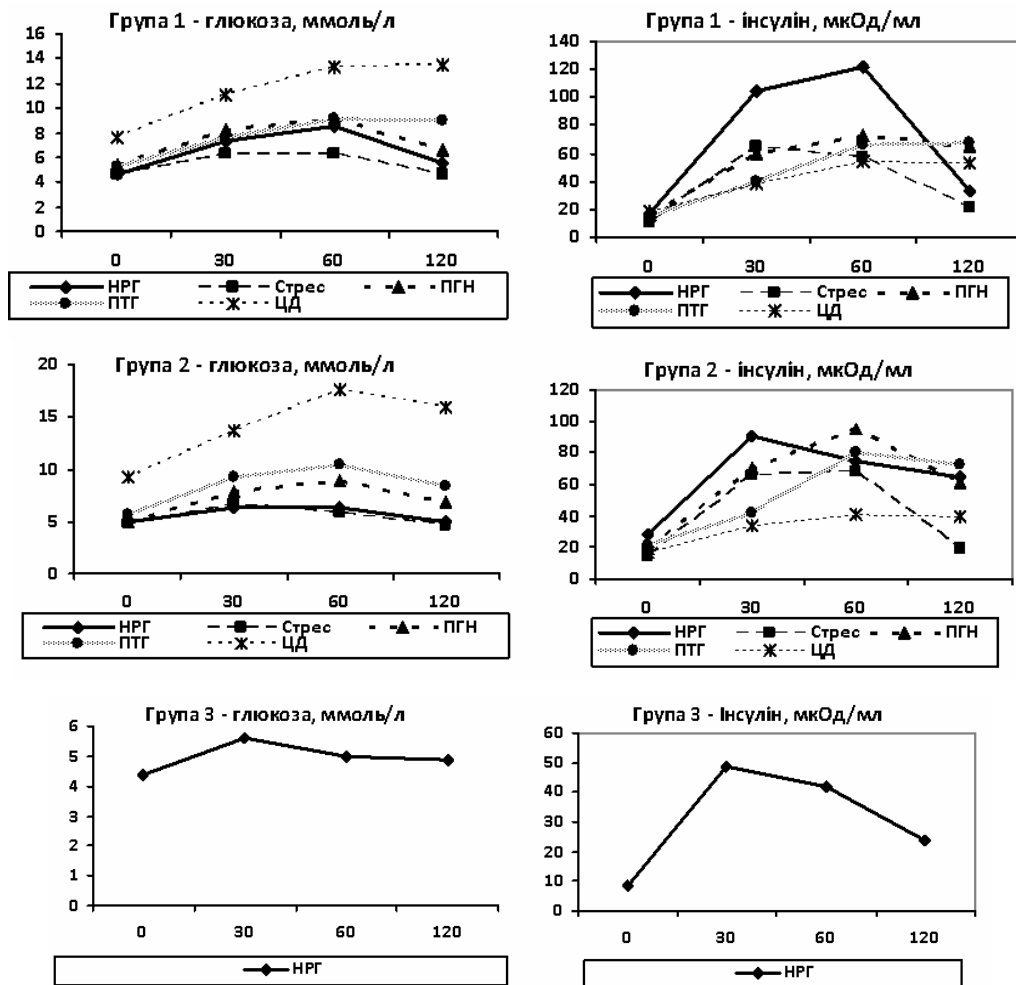


Рисунок 1. Глюкозо-інсулінові криві при сПГТТ у хворих на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію з порушеннями вуглеводного обміну різного ступеня та у практично здорових осіб

Порівнюючи осіб з НРГ у групах 1, 2, 3, слід відмітити істотно вищі рівні базальної інсулінемії хворих на ІХС та АГ порівняно із практично здоровими особами (табл. 2).

Відомо, що підвищення базального рівня інсуліну при нормальному базальному рівні глюкози відповідає підвищеній ІР та зниженій чутливості до інсуліну [31,32]. Це може вказувати на ключову роль гіперінсулінемії та ІР у формуванні не лише майбутніх порушень вуглеводного обміну, але й макросудинних ускладнень. Відомо, що фізіологічні ефекти інсуліну реалізуються через два основні сигнальні шляхи: шлях фосфатидилінозитол 3-кінази (PI3K) та шлях мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), а вплив інсуліну на судини залежить від того, який саме сигнальний шлях активується. Інсулін стимулює утворення потужного вазодилатора оксиду азоту (NO) ендотелієм судин та підвищує активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що здійснюється через активацію шляху PI3K [33]. Таким чином, інсулін стимулює вазодилатацію, посилення кровоплину та наступне збільшення проникнення глюкози у класичні інсулінозалежні тканини. На біохімічному рівні ІР характеризується пошкодженням інсулін-індукованої активації PI3K/РКВ/Акт-сигнального шляху [34]. З іншого боку, інсулін може стимулювати секрецію ендотелієм вазоконстриктора ендотеліну-1, що залежать винятково від шляху МАРК, який при ІР залишається неушкодженим, тому зсув балансу між судинозвужувальною та

судинорозширювальною дією інсуліну є важливим чинником у судинній патофізіології ІР та ендотеліальної дисфункції [35].

Необхідно вказати, що у хворих на ІХС з НРГ (табл. 2) спостерігаються також найвищі рівні глікемії після навантаження глюкозою (30', 60', 120') порівняно з групами 2НРГ та 3НРГ, з істотною різницею на 60' та 120'. Зважаючи на те, що сПГТТ є найбільш наближеним до фізіологічних умов, можна зробити висновок, що для хворих на ІХС, навіть за умов нормальної регуляції обміну глюкози, характерні вищі рівні постпрандіальної гіперглікемії порівняно з хворими на АГ та практично здоровими особами, що, в свою чергу, викликає гіперінсулінемію, розвиток ІР та є передумовою розвитку наступних порушень вуглеводного обміну, що надзвичайно поширені у цій популяції хворих.

Таблиця 2. Середні значення лабораторних показників у досліджуваних групах

Групи	Показник, одиниці	НРГ	Стрес	ПГН	ПТГ	ЦД
1	HbA _{1c} , %	4,3±0,2 ^{1ЦД}	3,2±0,5 ^{1ПГН,1ЦД}	4,6±0,3	4,0±0,3	4,9±0,2
2		4,4±0,2 ^{2ЦД}	4,2±0,5 ^{2ЦД}	5,0±0,3	5,0±0,2	6,0±0,6
3		4,3±0,2 ^{2ПТГ,1Стрес,1-2ЦД}				
1	Глюкоза 0', ммоль/л	4,6±0,2 ^{1ПГН,1ЦД}	4,7±0,4 ^{1ЦД}	5,4±0,2 ^{1ЦД}	5,2±0,3 ^{1ЦД}	7,6±0,5
2		4,9±0,3 ^{2ЦД}	4,8±0,4 ^{2ЦД}	5,0±0,3 ^{2ЦД}	5,7±0,4 ^{2ЦД}	9,2±1,4
3		4,4±0,1 ^{1ПГН,1-2ПТГ,1-2ЦД}				
1	Інсулін 0', мкОд/мл	17,1±1,2	10,7±1,9 ^{1НРГ,1ЦД}	15,8±1,7	14,3±2,5	18,5±2,5
2		28,4±8,5	14,2±2,0	18,8±2,8	21,4±0,3 ^{2ПТГ}	16,9±3,9
3		8,6±0,9 ^{1-2НРГ,2Стрес,1-2ПГН,1-2ПТГ,1-2ЦД}				
1	С-пептид 0', нг/мл	4,2±0,95	1,3±0,4 ^{1НРГ,1ЦД}	3,0±0,8	2,3±0,4 ^{1ЦД}	4,5±0,8
2		6,3±2,9	3,2±0,8	4,5±1,7	3,3±2,6	2,0±1,1
3		3,6±0,6 ^{1Стрес}				
1	Глюкоза 30', ммоль/л	7,4±0,6 ^{1ЦД}	6,3±0,4 ^{1ПГН,1ПТГ,1ЦД}	8,2±0,4 ^{1ЦД}	7,7±0,3 ^{1ЦД}	11±0,7
2		6,4±0,3	6,7±0,1	7,8±0,7	9,3±0,9	13,6±1,7
3		5,6±0,3 ^{1НРГ,1Стрес,1-2ПГН,1-2ПТГ,1-2ЦД}				
1	Інсулін 30', мкОд/мл	104,6±15,7	64,8±21,5	60,1±7,0 ^{1НРГ,1ПТГ,1ЦД}	39,8±7,0 ^{1НРГ}	37,9±4,0 ^{1НРГ}
2		90,6±17,2	65,4±13,7	69,7±13,7	42,1±3,2 ^{2НРГ}	33,5±6,5 ^{2НРГ}
3		48,4±7,7 ^{1-2НРГ}				
1	Глюкоза 60', ммоль/л	8,5±0,1	6,3±0,7 ^{1НРГ,1ПГН,1ПТГ,1ЦД}	9,1±0,5 ^{1ЦД}	9,1±0,6 ^{1ЦД}	13,3±0,8 ^{1НРГ}
2		6,4±1,0 ^{1НРГ}	5,8±0,3 ^{2ПГН,2ПТГ,2ЦД}	8,9±0,6 ^{2НРГ,2ЦД}	10,4±0,8 ^{2НРГ,2ЦД}	17,6±2,5 ^{2НРГ}
3		5,0±0,3 ^{1НРГ,1-2ПГН,1-2ПТГ,1-2ЦД}				
1	Інсулін 60', мкОд/мл	121,4±13,4	56,4±12,2 ^{1НРГ}	72,9±7,7 ^{1НРГ}	66,4±7,7 ^{1НРГ}	54,1±7,2 ^{1НРГ}
2		74,3±13,5 ^{1НРГ}	68,4±15,0	95,3±11,5 ^{2ЦД}	80,4±10,8 ^{2ЦД}	41,0±9,2
3		41,9±5,6 ^{1-2НРГ,1-2ПГН,1-2ПТГ}				
1	Глюкоза 120', ммоль/л	5,6±0,1	4,6±0,3 ^{1НРГ,1ПТГ,1ПГН,1ЦД}	6,6±0,2 ^{1НРГ,1ПТГ,1ЦД}	9,0±0,2 ^{1НРГ,1ЦД}	13,4±0,8 ^{1НРГ}
2		5,0±0,2 ^{1НРГ}	4,7±0,5 ^{2ПТГ,2ПГН,2ЦД}	6,8±0,3 ^{2ПТГ,2ЦД}	8,4±0,1 ^{1ПТГ,2НРГ,2ЦД}	15,9±1,8 ^{2НРГ}
3		4,9±0,2 ^{1НРГ,1-2ПГН,1-2ПТГ,1-2ЦД}				
1	Інсулін 120', мкОд/мл	33,5±17,9	21,7±10,7 ^{1ПГН,1ПТГ,1ЦД}	64,4±6,9	67,2±9,6	52,5±8,0
2		64,3±12,9	19,2±4,2 ^{2НРГ,2ПГН,2ПТГ,2ЦД}	60,6±7,9	71,9±16,2	39,2±7,0
3		23,8±1,8 ^{2НРГ,1-2ПГН,1-2ПТГ,1-2ЦД}				

Примітки: ¹НРГ, ¹Стрес, ¹ПГН, ¹ПТГ ¹ЦД – різниці показників істотні порівняно з такими у групі хворих на ІХС з НРГ, стрес-гіперглікемією, ПТГ, ПГН та ЦД, відповідно (p < 0,05); ²НРГ, ²Стрес, ²ПГН, ²ПТГ ²ЦД – різниці показників істотні порівняно з такими у групі хворих на АГ з НРГ, стрес-гіперглікемією, ПГН, ПТГ і ЦД відповідно (p < 0,05).

Цікавим також є факт, що у пацієнтів 1 групи із стрес-гіперглікемією (табл. 2) виявлено найнижчі базальні рівні інсуліну та С-пептиду, з істотною різницею порівняно з підгрупою 1 НРГ ($p < 0,05$), не зважаючи на відсутність різниці у рівнях базальної глікемії. Це, очевидно, зумовлено посиленням виробленням контрінсулярних гормонів при стресі [36,37], внаслідок чого рівні інсуліну в крові залишаються відносно низькими. Для стрес-гіперглікемії характерні також найбільш низькі рівні глікемії після навантаження глюкозою (30',60',120'), порівняно з усіма іншими глюкометаболічними категоріями.

Характерними ознаками переддіабетичних порушень є істотно нижчі показники інсуліну 30' (рання фаза секреції), порівняно з НРГ (табл. 2), причому саме цей показник відрізняє переддіабетичні порушення між собою: при ПГН рівні інсуліну 30' достовірно вищі, ніж при ПТГ та ЦД.

Аналізуючи показники секреції інсуліну (табл. 3), слід вказати, що у хворих на ІХС спостерігалось істотне збільшення усіх параметрів порівняно з контрольною групою. Така сама тенденція простежувалась і у хворих на гіпертензію, проте, різниці групою контролю не завжди достовірні, ймовірно, за рахунок меншої кількості осіб у вибірках. Істотної різниці між групами 1 і 2 не виявлено, однак, у пацієнтів з АГ спостерігається тенденція до вищих показників секреції, порівняно з хворими на ІХС.

Таблиця 3. Параметри, що характеризують секрецію інсуліну

Групи	Показник	НРГ	Стрес	ПГН	ПТГ	ЦД2
1	%β калькулятор	192±0,4	134±12 1НРГ,1ЦД	134±8,5 1НРГ,1ЦД,2ПГН	136±18 1НРГ,1ЦД	86±9 1НРГ
2		250±75	165±36 ² ЦД	173±16 ² ЦД	152±19 ² ЦД	68±19 ² НРГ
3		133±12 ¹ НРГ,1-2ЦД				
1	%β формула	314±17	151±7 1НРГ,1ЦД	188±21 1НРГ,1ЦД	279±113	104±13 1НРГ
2		619±349	270±87 ² ЦД	280±45 ² ЦД	204±36 ² ЦД	82±27
3		232±46 ¹⁻² ЦД				
1	Рання фаза секреції П ₁	11,8±0,9	8,2±2,5 1ЦД	6,0±1,1 1НРГ,1ПТГ,1ЦД	3,2±0,6 1НРГ	1,9±0,3 1НРГ
2		10,0±2,2	7,6±1,7 2ЦД, 2ПТГ	6,9±1,6 2ПТГ, 2ЦД	2,2±0,1 2НРГ,2ЦД	1,4±0,3 2НРГ
3		7,2±1,4 ¹ НРГ,1-2ПТГ,1-2ЦД				
1	Рання фаза секреції П ₂	2016±179	1491±274 1ЦД	1509±125 1НРГ,1ПТГ,1ЦД	1077±147 1НРГ	708±136 1НРГ
2		2269±445	1543±208 2ЦД	1570±132 2ПТГ,2ЦД	1077±74 2НРГ	721±221 2НРГ
3		1330±124 ¹ НРГ,1-2ЦД				
1	Друга фаза секреції 2 nd РН	502±45	374±65 1ЦД	345±28 1НРГ,1ЦД	289±34 1НРГ	219±28 1НРГ
2		559±104	389±49 2ЦД	403±53 2ЦД	300±12 2НРГ,2ЦД	133±77 2НРГ
3		332±28 ¹⁻² НРГ,1-2ЦД				
1	Δ(Г30'-Г0')	2,8±0,4	1,6±0,3 1НРГ,1ПГН,1ПТГ,1ЦД	2,8±0,3	2,5±0,3 1ЦД	3,5±0,4
2		1,5±0,4 1НРГ,2ЦД	1,9±0,5 2ЦД	2,8±0,6	3,6±1,2	4,4±0,6
3		1,2±0,3 ¹ НРГ,1-2ПГН,1ПТГ,1-2ЦД				
1	ІВПН	0,28±0,24	0,14±0,04 ² ЦД	0,22±0,06	0,25±0,07	0,36±0,09
2		0,19±0,07	0,22±0,04	0,28±0,09	0,16±0,12	0,13±0,09
3		0,45±0,07 ² НРГ,1-2Стрес,1ПГН,1ПТГ,2ЦД				
1	ППКІ	9860±1639	5293±1273 1НРГ	7009±537 1ЦД	6409±656	5216±519 1НРГ
2		8058±1536	5831±1132	8477±1134 2ЦД	7358±100 2ЦД	4201±952 2НРГ
3		4234±421 ¹⁻² НРГ,1-2ПГН,1-2ПТГ				

1	ППКІ/ППКГ	11,7±1,6	7,7±1,7 ІЦД	7,7±0,8 ІНРГ, ІЦД	6,6±0,8 ІНРГ, ІЦД	3,7±0,4 ІНРГ
2		11,6±2,3	8,7±1,8 2ІЦД	9,5±1,3 2ІЦД, 2ПТГ	6,8±0,2 2НРГ, 2ІЦД	2,5±0,7 2НРГ
3		7,1±0,8 ^{1-2НРГ, 1-2ІЦД}				

Примітки: ¹НРГ, ¹Стрес, ¹ПГН, ¹ПТГ, ¹ЦД – різниці показників істотно порівняно з такими у групі хворих на ІХС з НРГ, стрес-гіперглікемією, ПТГ, ПГН та ЦД, відповідно ($p < 0,05$); ²НРГ, ²Стрес, ²ПГН, ²ПТГ, ²ЦД – різниці показників істотно порівняно з такими у групі хворих на АГ з НРГ, стрес-гіперглікемією, ПГН, ПТГ і ЦД відповідно ($p < 0,05$).

Найбільш наближені до норми (група контролю) показники секреції виявлено при стрес-гіперглікемії, істотно нижчим при стресі був лише індекс вироблення інсуліну печінкою натщесерце (табл. 3).

При переддіабетичних станах секреторні показники були нижчими, ніж в нормі, але істотно вищими, ніж при діабеті. Основні відмінності між ПГН та ПТГ спостерігались у показниках, що характеризують ранню фазу секреції інсуліну: при ПТГ вони істотно нижчі, ніж при ПГН (табл. 3). Відповідь інсуліну на глюкозу (за ППКІ/ППКГ) також була вищою при ПГН порівняно з ПТГ, з істотною різницею у пацієнтів 2 групи (табл. 3).

Показники чутливості-резистентності до інсуліну (табл. 4) у хворих на ІХС та АГ всіх глюкометаболических категорій були істотно вищими, ніж у групі контролю, причому з прогресуванням погіршення регуляції вуглеводного обміну резистентність до інсуліну зростала та була максимально вираженою у хворих на діабет. У пацієнтів з ІХС спостерігалася також істотна різниця у індексах Gutt і Cederholm між категоріями ПГН та ПТГ: обидва показники були вищими у хворих з ПГН, порівняно з ПТГ (табл. 4)

Таблиця 4. Показники чутливості-резистентності до інсуліну

Групи	Показник	НРГ	Стрес	ПГН	ПТГ	ЦД
1	Індекс НОМА	3,5±0,6 ¹ ЦД	2,4±0,6 ¹ ЦД	3,9±0,5 ¹ ЦД	3,5±0,8 ¹ ЦД	6,4±1,0
2		5,9±1,5	3,0±0,2 ² ПТГ, 2ІЦД	4,7±0,9	5,4±0,3	6,4±1,1
3		1,7±0,2 ^{1-2НРГ, 2Стрес, 1-2ПГН, 1-2ПТГ, 1-2ЦД}				
1	Індекс Raynaud	2,4±0,3	4,2±0,8 ¹ НРГ	3,1±0,4	4,3±0,9	2,8±0,4
2		1,9±0,5	2,9±0,4	2,6±0,5	1,9±0,02	3,1±0,7
3		5,0±0,05 ^{1-2НРГ, 2Стрес, 1-2ПГН, 2ПТГ, 1-2ЦД}				
1	QUICKI	0,32±0,008	0,34±0,015	0,32±0,01	0,33±0,01 ² ПТГ	0,30±0,01
2		0,30±0,01	0,33±0,003 ² НРГ	0,32±0,01	0,3±0,002	0,30±0,01
3		0,36±0,005 ^{1-2НРГ, 2Стрес, 1-2ПГН, 1-2ПТГ, 1-2ЦД}				
1	Індекс McAuley	6,3±0,4	6,7±0,6 ¹ ЦД	5,9±0,4	6,5±0,6	5,4±0,3
2		4,8±0,9	5,9±0,4	5,6±0,4	4,9±0,04	5,4±0,5
3		7,7±0,5 ² НРГ, 2Стрес, 1-2ПГН, 2ПТГ, 1-2ЦД				
1	Індекс Gutt ISI 0,120	5,1±0,8 1ПТГ, 1ЦД	7,0±1,1 1ПГН, 1ПТГ, 1ЦД	3,8±0,2 1ПТГ, 1ЦД	3,2±0,2 1ЦД	2,25±0,1
2		4,4±0,3 2ПТГ, 2ЦД	6,1±0,4 2НРГ, 2ПГН, 2ПТГ, 2ЦД	3,8±0,3 2ПТГ, 2ЦД	2,94±0,2	2,0±0,2
3		6,2±0,1 ² НРГ, 1-2ПГН, 2ПТГ, 1-2ЦД				
1	Індекс Cederholm (SI)	49,5±3,7 1ЦД	77±8,5 1НРГ, 1ПГН, 1ПТГ, 1ЦД	49,7±1,9 1ПТГ, 1ЦД	41,8±2,4 1ЦД	27,7±1,5
2		63,2±3,9 1НРГ	71,9±2,6 2ПГН, 2ПТГ, 2ЦД	46,8±3,3 2ПТГ, 2ЦД	36,6±0,3 2ЦД	22,5±2,7
3		85,0±2,2 ^{1-2НРГ, 2Стрес, 1-2ПГН, 2ПТГ, 1-2ЦД}				
1	Індекс Matsuda	3,0±0,6	6,0±1,6 ¹ ЦД	3,3±0,4	4,2±0,7 ¹ ЦД	2,6±0,3
2		3,0±0,7	4,2±0,6 ² ПТГ	3,0±0,5	2,2±0,1 ¹ ПТГ	2,6±0,5
3		7,3±0,6 ^{1-2НРГ, 2Стрес, 1-2ПГН, 2ПТГ, 1-2ЦД}				

1	Sib	4,5±1,4	12±3,9	9,4±2,6	10,0±2,4 ^{1ЦД}	4,3±0,9
2		4,2±1,4	5,4±0,9 ^{2ПТГ}	5,7±1,5	3,0±0,2 ^{1ПТГ}	4,2±1,5
3		17,2±2,1 ^{1-2НРГ,2Стрес,1-2ПГН,2ПТГ,1-2ЦД}				
1	Si2h	2,7±1,7	11,3±6,0	1,3±0,2 ^{1ЦД}	1,1±0,3	0,8±0,1
2		1,7±0,5	4,2±0,8 ^{2НРГ,2ПГН,2ПТГ,2ЦД}	1,2±0,2 ^{2ПТГ}	0,6±0,2	0,9±0,2
3		5,5±0,7 ^{2НРГ,1-2ПГН,2ПТГ,1-2ЦД}				
1	Індекс Avignon (SiM)	2,0±1,0	7,3±3,0 ^{1ЦД}	1,9±0,4	1,9±0,4 ^{2ПТГ}	1,0±0,1
2		1,4±0,4	2,9±0,3 ^{2НРГ,2ПГН,2ПТГ,2ЦД}	1,4±0,3 ^{2ПТГ}	0,7±0,1	1,0±0,2
3		5,1±0,5 ^{1-2НРГ,2Стрес,1-2ПГН,1-2ПТГ,1-2ЦД}				
1	Індекс Drivsholm	1,6±0,2	2,8±0,7 ^{1ЦД}	2,6±0,25 ^{1НРГ,1ЦД}	3,2±0,4 ^{1НРГ,1ЦД}	5,8±0,6 ^{1НРГ}
2		1,8±0,5	2,3±0,6	2,2±0,4	2,6±0,1	11,1±5,2
3		2,8±0,3 ^{1НРГ,1ЦД}				
1	%S	47,7±6,5	83,3±18,9	59,6±7,7	82,3±16,8 ^{2ПТГ}	51,0±7,5
2		38,2±9,4	57,6±6,9	50,3±10,2	35,9±0,1	51,8±11,7
3		100,4±9,5 ^{1-2НРГ,2Стрес,1-2ПГН,2ПТГ,1-2ЦД}				

Примітки: ¹НРГ, ¹ПГН, ¹ПТГ ¹ЦД – різниці показників істотно порівняно з такими у групі хворих на ІХС з НРГ, ПТГ, ПГН, і ЦД, відповідно ($p < 0.05$); ²НРГ, ²Стрес, ²ПГН, ²ПТГ ²ЦД – різниці показників істотно порівняно з такими у групі хворих АГ з НРГ, стрес-гіперглікемією, ПГН, ПТГ та ЦД відповідно ($p < 0.05$).

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ІХС навіть при НРГ спостерігаються істотно вищі рівні глікемії після навантаження глюкозою, базальної інсулінемії та секреторні показники, що, очевидно, є передумовою розвитку інсулінорезистентності та наступного порушення регуляції глюкози і може служити поясненням високої частоти порушень вуглеводного обміну при ІХС.

2. ПГН, ПТГ, ЦД2 та стрес-гіперглікемія є патогенетично неоднорідними метаболічними порушеннями. Основною відмінністю між ПГН та ПТГ є різниця у ранній фазі секреції інсуліну: нормальна чи посилена при ПГН та знижена при ПТГ. Найбільш тяжкою формою метаболічних порушень є ЦД, який характеризується істотно вищими рівнями глікемії з максимумом на 120', високою частотою базальної гіперінсулінемії, істотно нижчою функцією бета-клітин із вираженим зниженням ранньої фази секреції інсуліну та вираженою інсулінорезистентністю. Найбільш доброякісним порушенням є стрес-гіперглікемія, якій притаманна транзиторність гіперглікемії, нормальний характер глюкозо-інсулінових кривих, відсутність гіперінсулінемії, збережена функція бета-клітин та добра чутливість до інсуліну.

3. Зважаючи на це, хворим на ІХС навіть з нормальною регуляцією глюкози слід рекомендувати заходи, що покращують чутливість до інсуліну – зміну способу життя (обмеження вживання вуглеводів, насамперед простих, аеробна активність відповідно до толерантності фізичного навантаження не менше 30 хвилин щодня). При ПГН, окрім цього, доцільно рекомендувати метформін чи акарбозу. При ПТГ та ЦД, окрім інсулінорезистентності, спостерігаються дефекти секреції інсуліну, тому препаратами вибору є засоби, що підвищують секрецію інсуліну, наприклад гліклазид (діабетон) чи глімепірид (амарил).

ЛІТЕРАТУРА

1. Type 2 Diabetes as a “Coronary Heart Disease Equivalent” An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects / A. Juutilainen, S. Lehto, T. Rönnemaa, [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2901–2907
2. Амосова Е. Н. Диабет, предиабет и сердечно-сосудистые заболевания: рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению диабета (ЕАИД). Часть I / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2008. – Т. 24, № 4. – С. 9-17
3. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? / DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 688–696
4. Prognostic value of impaired fasting glucose for outcomes of patients with stable angina pectoris treated with percutaneous coronary interventions / A. Dibra, G. Ndrepepa, J. Mehilli, [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 96 (8) – P. 1113-1115.

5. Porter A. Impaired fasting glucose and outcomes of ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary percutaneous intervention among patients without previously known diabetes mellitus / A. Porter. // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 155(2). – P. 284-289
6. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region / Asia Pacific Cohort Studies Collaboration // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2836-2842
7. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study / I.M. Stratton, A.L. Adler, H.A. Neil [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321 – P. 405-412
8. Lehman R. Tight control of blood glucose in long standing type 2 diabetes / R. Lehman, H. M. Krumholz. // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – P. 800-803
9. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 837– 853
10. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. S. M. Haffner, L. Mykkanen, A. Festa, [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 975-980
11. Pickup J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. / J. C. Pickup // *Diabetes Care* – 2004. – Vol. 27. – P. 813-823
12. Webster K. A. Stress hyperglycemia and enhanced sensitivity to myocardial infarction / K. A. Webster // *Current Hypertension Reports.* – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 78 – 84
13. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. The Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study / M. Hanefeld, C. Koehler, K. Fuecker [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 – P. 868–874
14. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. / W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346 – P. 393-403
15. Metformin increases insulin sensitivity and plasma β -endorphin in human subjects. / H.-Y. Ou, J.-T. Cheng, E. H. Yu, T.-J. Wu. // *Horm. Metab. Res.* – 2006. – Vol. 38(2). – P. 106-111
16. Chiasson J. L. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. / J. Chiasson // *Endocr. Pract.* – 2006. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 25-30.
17. Sadikot S. M., Mogensen C. E. Risk of coronary artery disease associated with initial sulphonylurea treatment of patients with type 2 diabetes: A matched case-control study / S. M. Sadikot, C. E. Mogensen // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2008. – Vol. 82 (3) – P. 391-395
18. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. / Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., [et al.] // *Diabetologia* – 1985 – Vol. 28. – P. 412–419
19. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion (letter; comment). / N.J. Wareham, D. I. Phillips, C. D. Byrne, [et al.] // *Diabet. Med.* – 1995. – Vol. 12 – P. 931.
20. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. / M. Stumvoll, A. Mitrakou, W. Pimenta, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23, No 3. – P. 295 – 301
21. DiPietro L., Dziura J., Yeckel C. W. Specific relation between abdominal obesity and early-phase hyperglycemia is modulated by hepatic insulin resistance in healthy older women / L. DiPietro, J. Dziura, C. W. Yeckel // *Diabetes Care* – 2010. – Vol. 33 – P. 165–167
22. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. / L.T. Shuster, V.L. Go, R.A. Rizza, [et al.] // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 200–203
23. Revised concept for the estimation of insulin sensitivity from a single sample. / E. Raynaud, A. Perez-Martin, J.F. Brun, [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22 – P. 1003-1004.
24. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. / A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather, [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000 – Vol. 85. – P. 2402–2410
25. Diagnosing insulin resistance in the general population / K. A. McAuley, S. M Williams, J.I. Mann, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 460–464
26. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. / M. Gutt, C.L. Davis, S.B. Spitzer, [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 47 – P. 177–184
27. Cederholm J., Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. / J. Cederholm, L. Wibell // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1990. – Vol 10. – P. 167–175
28. Matsuda M., DeFronzo R. A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. / M. Matsuda, R. A. DeFronzo // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22 – P. 1462-1470.
29. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. / A. Avignon, C. Boegner, D. Mariano-Goulart, [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999, - Vol. 23. – P. 512–517
30. Drivsholm T., Hansen T., Urhammer S.A. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from an oral glucose tolerance test. / T. Drivsholm, T. Hansen, S. A. Urhammer // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42. – P. A185
31. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? / M. Laakso // *Am. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 137. – P. 959–965
32. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. / R. Muniyappa, S. Lee, H. Chen, M. J. Quon // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 294 – E15 – E26
33. Zeng G., Quon M. J. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells / G. Zeng, M. J. Quon // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 894-898
34. Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart. / M. Desrois, R. J. Sidell, D. Gauguier, [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61. – P. 288 – 296
35. Insulin signaling in the heart / L. Bertrand, S. Horman, C. Beauloye, J.L. Vanoverschelde // *Cardiovasc. Res.* – 2008 – Vol. 79(2) – P. 238–248
36. Chest medicine. Essentials of pulmonary and critical care medicine. 5th edition / R. B. George, R.W. Light, M.A. Matthay, R.A. Matthay. // Lippincott Williams and Wilkins. – 2005. – P. 652 (pp. 498-502)
37. Webster K. Stress hyperglycemia and enhanced sensitivity to myocardial infarction / K. Webster // *Current Hypertension Reports* – 2008 – Vol. 10 (1) – P. 78-84

O.Y. KOROLYUK, O.M. RADCHENKO, L.O. HORBACH*, M.O. HORBACH *

PATHOGENIC MECHANISMS OF GLUCOSE-INSULIN REGULATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CONCOMITANT DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM

Diabetes mellitus (DM) is an equivalent of coronary artery disease (CAD). Impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) are prediabetic disorders known to increase cardiovascular risk, inducing hyperinsulinemia and insulin resistance (IR), decreasing insulin secretion, rather than causing hyperglycemia. This study is aimed to elucidate mechanisms of glucose-insulin regulation in patients with CAD and various disorders of carbohydrate metabolism and to recommend strategy of differential correction. Standard oral glucose tolerance test (OGTT) was performed to 87 persons (55 with CAD, 24 with hypertension, and 9 healthy volunteers) with further measurement of glucose, insulin and C-peptide levels, calculation of indices for estimation of insulin secretion and IR, and statistical analysis of the obtained results. According to WHO criteria, patients were subdivided into glucometabolic categories as follows: normal glucose regulation (NGR), IFG, IGT, DM, and, additionally, stress hyperglycemia was defined as transient hyperglycemic episode(s) with NGR during OGTT. It was determined that patients with CAD have significantly higher levels of post load glucose and basal insulin, together with increased insulin release *even in NGR* that, apparently, cause IR and further impairment of carbohydrate metabolisms. IFG, IGT, DM and stress hyperglycemia are heterogeneous disorders: in contrast to IFG, in IGT early phase of insulin secretion is decreased and IR is more prominent; DM is characterized by significantly higher hyperglycemia with a peak level at 120' of OGTT, frequent basal hyperinsulinemia, severely decreased β -cell function and maximal IR; normal character of glucose-insulin curves, absence of hyperinsulinemia, preserved β -cell function and good insulin sensitivity are features of stress hyperglycemia. In conclusion, in order to improve insulin sensitivity, lifestyle interventions should be recommended to all patients with CAD, *even in NGT*; patients with IFG additionally may require metformin or acarbose; gliclazide or glimepiride are pathogenically grounded in IGT and DM.

Key words: impaired glucose homeostasis, coronary artery disease, insulin resistance, insulin secretion

**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
8-а комунальна міська клінічна лікарня, м. Львів**

Дата поступлення: 10.03.2010 р.