

DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.18
УДК 616.15+616.43:615.36.8

ДИНАМІКА РІВНІВ ГАЛЕКТИНУ-3 У ХВОРИХ НА ГОСТРІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПІД ВПЛИВОМ ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ ТА ТРИМЕТАЗИДИНУ

О.О. Бондарєва

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-7749-3873, e-mail: elenabondarieva@ukr.net*

Резюме. Упродовж останніх років вивчаються маркери запалення, які беруть участь у прогресуванні атеросклерозу. Одним із них є галектин-3, роль якого у хворих на гострі коронарні синдроми (ГКС) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу продовжують вивчати.

Мета. Вивчити динаміку вмісту галектину-3 в крові хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу в процесі лікування з використанням емплагліфозину та триметазидину.

Матеріали і методи. На першому етапі було обстежено 124 хворих на ГКС; контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. До другого етапу дослідження були включені 93 хворі на ГКС та ЦД, які, залежно від лікувальної стратегії, були розділені на 3 підгрупи: оптимальна терапія; із додатковим призначенням емплагліфозину; із додатковим призначенням емплагліфозину та триметазидину. Визначали вміст галектину-3 методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати. Середні значення рівнів галектину-3 у крові хворих на ГКС без ЦД 2 типу в 3,18 та в 4,01 раза перевищували показники контрольної групи: $(8,89 \pm 3,41)$ нг/мл, відповідно ($p < 0,001$). У процесі лікування на 28-й день вірогідне зменшення вмісту в крові галектину-3 спостерігали тільки в групі хворих, яким додатково призначали поєднання емплагліфозину та триметазидину – на 22,13 % від вихідних значень. Наприкінці спостереження (3-й міс.) в усіх групах обстежених пацієнтів однаковою мірою зменшувалися середні значення зазначеного показника, проте не поверталися до нормальних величин.

Висновки:

1. Супутній цукровий діабет 2 типу суттєво впливає на підвищення вмісту в крові хворих на гострий коронарний синдром галектину-3.

2. Додаткове призначення триметазидину призводить до більш швидкого зниження у крові хворих рівнів галектину-3.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, цукровий діабет, галектин-3, лікування.

Вступ. Відомо, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) надалі займають чільне місце в структурі захворюваності, смертності та інвалідизації населення світу. Статистичні дані Global Burden of Disease (GBD) study свідчать про щорічну смертність унаслідок ССЗ у межах 17,8 млн осіб, головним чином, за рахунок ішемічної хвороби серця (ІХС) – 50 % та інсульту – 35 % [1]. Цукровий діабет (ЦД) – це гетерогенний пул станів здоров'я, який характеризується дисрегуляцією вуглеводного обміну; є вагомим чинником ризику ССЗ, головним чином, ІХС та інсульту. Тому, недаремно контроль глікемії – обов'язковий компонент ідеального кардіоваскулярного здоров'я. За даними International Diabetic Federation, 537 млн дорослих осіб (віком 20–79 років) хворіють на ЦД. Загалом, кожний десятий дорослий має діабет. Прогнозується зростання даного захворювання до 783 млн випадків у 2045 році. Поширення ЦД вище в країнах низької та проміжної економіки: близько трьох із чотирьох хворих – мешканці саме цих країн. Щорічно близько 6,7 млн смертей трапляється внаслідок ЦД [2].

У пацієнтів із ЦД у кілька разів вищий ризик розвитку небажаних кардіоваскулярних подій. Метаболічні пошкодження, які наявні при даному захворюванні (інсулінорезистентність, запалення жирової тканини, ендотеліальна дисфункція, судинне

запалення, підвищення тромбоцитарна активність тощо), пришвидшують прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Визначальний вплив ЦД на серцево-судинну систему підтверджується тим фактом, що понад 75 % смертей хворих на ЦД виникає через ССЗ [3].

Обґрунтування дослідження. Упродовж останніх років вивчаються маркери запалення, які беруть участь у прогресуванні атеросклерозу. Одним із них є галектин-3, який належить до родини β -галактозид-зв'язувальних лектинів, експресується різними видами клітин, зокрема, майже всіма імунокомпетентними клітинами: макрофагами, моноцитами, еозинофілами, товстими клітинами, натуральними кілерами, активованими лімфоцитами [4]. Можна стверджувати, що даний білок залучений до диференціювання клітин, фіброзу та імунозапалення [5]. Дані щодо змін активності концентрації галектину-3 у хворих на ГКС нечисленні й суперечливі.

Мета дослідження: вивчити динаміку вмісту галектину-3 у крові хворих на гострі коронарні синдроми (ГКС) та супутній ЦД 2 типу в процесі лікування з використанням емплагліфозину та триметазидину.

Матеріали і методи. На першому етапі було обстежено 124 хворих на ГКС; контрольну групу

склали 30 практично здорових осіб. Діагноз встановлювався відповідно до настанов Європейського Кардіологічного Товариства: «2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation», «2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation» [6, 7]. Діагноз ЦД виставляли на підставі настанов Американської діабетологічної асоціації «Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021» [8]. До другого етапу дослідження були включені 93 хворі на ГКС та ЦД, які, залежно від лікувальної стратегії, були розділені на 3 підгрупи: 29 пацієнтів, яким призначали терапію, відповідну до настанов; 30 пацієнтів, яким додатково призначали емпагліфлозин у дозі 10 мг на добу; 34 пацієнтам додатково до оптимальної медикаментозної терапії призначали комбінацію емпагліфлозину та триметазидину в дозі по 35 мг двічі на день. Усі пацієнти були обстежені при поступленні перед початком курсового лікування. Повторні обстеження проводили на 28-й день та через 3 місяці.

Визначали вміст галектину-3 методом імуноферментного аналізу (ІФА). Проводили загальні лабораторні тести, а також визначення рівнів у крові мозкового натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP), високочутливого С-реактивного протеїну (hs CRP), глікозильованого гемоглобіну. Тяжкість ураження коронарного русла обчислювали за шкалою Gensini [9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням стандартного пакету

програми «Statistika 12». Дані вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Дослідження проводили як відкрите, контрольоване, порівняльне, у паралельних групах на засадах належної клінічної практики. Усі обстежені пацієнти підписували інформовану згоду, а дизайн дослідження був затверджений локальною комісією з питань етики.

Результати дослідження. Середній вік обстежених пацієнтів склав $(63,4 \pm 5,21)$ років. Середні значення рівнів галектину-3 у крові хворих на ГКС без ЦД 2 типу були: $(28,23 \pm 3,17)$ нг/мл, а за умови супутнього ЦД 2 типу – $(35,67 \pm 2,98)$ нг/мл ($p < 0,01$), що в 3,18 та в 4,01 раза перевищували показники контрольної групи: $(8,89 \pm 3,41)$ нг/мл, відповідно ($p < 0,001$).

Методом мультиваріантного регресійного лінійного моделювання відмічена залежність між рівнями галектину-3 у хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini (табл. 1).

У процесі лікування на 28-й день вірогідне зменшення вмісту в крові галектину-3 спостерігали тільки в групі хворих, яким додатково призначали поєднання емпагліфлозину та триметазидину (табл. 2) – на 22,13 % від вихідних значень. Наприкінці спостереження (3-й міс.) в усіх групах обстежених пацієнтів однаковою мірою зменшувалися середні значення зазначеного показника, проте, не поверталися до нормальних величин.

Таблиця 1

Залежність вмісту в крові галектину-3 з досліджуваними параметрами в хворих на ГКС та ЦД 2 типу

Показник	В (95 % СІ для В)	p
ЧСС	0,0367 (-0,056-0,987)	0,36
САТ	0,0281 (-0,036-0,567)	0,57
Сечовина	0,136 (-0,211-0,789)	0,41
Креатинін	0,431 (0,211-0,527)	0,03
Глюкоза	0,532 (0,215-0,695)	0,02
Глікозильований гемоглобін	0,978 (0,645-1,234)	0,04
hsCRP	1,47 (1,121-1,978)	0,03
NT-proBNP	1,69 (1,171-2,017)	0,04
Лейкоцити	1,13 (0,879-1,784)	0,03
Шкала Gensini	2,41 (0,784-3,781)	0,02

Таблиця 2

Динаміка вмісту галектину-3 у крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу в процесі лікування

Термін спостереження	ТВН, n=29	ТВН+Емп, n=30	ТВН+Емп+Тмз, n=34
До лікування	34,73±2,14	36,55±2,74	36,19±2,52
28-й день	31,83±2,31	34,75±2,45	28,18±2,75#
Δ (%), p ₁₋₂	8,35; p>0,05	4,92; p>0,05	22,13; p<0,05
3-й міс.	23,71±2,31	21,43±2,12	20,56±2,52
Δ (%), p ₁₋₃	31,71; p<0,01	41,37; p<0,01	43,18; p<0,01

Примітки: ТВН – терапія, відповідна настановам; Емп – емпагліфлозин; Тмз – триметазидин; Δ (%), p₁₋₂ (p₁₋₃) вірогідність різниці, порівняно з вихідними даними; # – вірогідність різниці $p < 0,05$ між 2 та 3 групами

Обговорення результатів. Сьогодні наявні результати досліджень, які свідчать, що галектин-3 є предиктором розвитку серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, головним чином, за рахунок ймовірної участі в механізмах

нейрогуморального пошкодження [10]. Більше того, відмічена його роль у розвитку небажаних кардіоваскулярних подій у хворих на ЦД 2 типу, незалежно від інших традиційних чинників ризику [11].

У нашому дослідженні ми встановили зв'язок вмісту галектину-3 в крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу із рядом маркерів запалення, пошкодження та фіброзу міокарда та величиною ураження вінцевого русла.

Вірогідне зменшення вмісту даного білка відмічалось на 3-й міс. спостереження, на нашу думку, головним чином, за рахунок використання фармакологічної терапії ГКС (інгібітори реїнін-ангіотензинової системи, бета-адреноблокатори). Проте, додаткове призначення триметазидину призводило до більш швидшого зниження титрів галектину-3. Емпагліфлозин не відмітив вірогідного впливу на згаданий показник. Ці результати співзвучні з нейтральним впливом канагліфлозину на згаданий біомаркер у пацієнтів із ЦД 2 типу [12]. Відсутність унормування рівнів галектину-3 по закінченню гострого періоду інфаркту міокарда, на нашу думку, є свідченням наявного атеросклеротичного процесу, який за умови ЦД набуває часто генералізованого характеру.

Висновки:

1. Супутній цукровий діабет 2 типу суттєво впливає на підвищення вмісту в крові хворих на гострий коронарний синдром галектину-3.

2. Додаткове призначення триметазидину призводить до більш швидкого зниження у крові хворих рівнів галектину-3.

References:

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736-1788.
2. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, Sun H, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 183:109118.
3. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133(24):2459-502.
4. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015; 240(8):1019-28.
5. Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, Nar G, İnci S, et al. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis? *J Investig Med*. 2016; 64(3):764-70.
6. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39:119-177.

7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020; 00:1-179.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(1):17-38.
9. Rostami R, Najafi M, Sarami R, Bozorgi A, Soltani M, Salamati P. Gensini scores and well-being states among patients with coronary artery disease: A comparison study. *ARYA Atheroscler*. 2017; 13(5):205-210.
10. van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE, Brouwers FP, Rienstra M, et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart*. 2016; 102(14):1134-41.
11. Tan KCB, Cheung CL, Lee ACH, Lam JKY, Wong Y, Shiu SWM. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35(2):e3093.
12. Januzzi JL, Butler J, Jarolim P, Sattar N, et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70(6):704-712.

UDC 616.15+616.43:615.36.8

DYNAMICS OF GALECTIN-3 LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES AND 2 TYPE DIABETES MELLITUS UNDER THE INFLUENCE OF EMPAGLIFLOZIN AND TRIMETAZIDINE

O.O. Bondareva

Ivano-Frankivsk National Medical University, Postgraduate Department of Therapy, Family and Emergency Medicine, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-7749-3873, e-mail: elenabondarieva@ukr.net

Abstract. It is known that cardiovascular diseases (CVD) will continue to occupy a prominent place in the structure of morbidity, mortality and disability of the world population. Patients with diabetes (DM) are several times more likely to develop adverse cardiovascular events. In recent years, markers of inflammation, which are involved in the progression of atherosclerosis, have been studied. One of them is galectin-3, which is involved in cell differentiation, fibrosis and immune inflammation. Data on changes in the activity of galectin-3 concentration in patients with ACS are scarce and contradictory.

The purpose is to study the dynamics of galectin-3 content in the blood of patients with acute coronary syndromes (ACS) and concomitant type 2 diabetes in the course of treatment using empagliflozin and trimetazidine.

Material and methods. At the first stage, 124 patients with ACS were examined; the control group consisted of 30 practically healthy people. The second stage of the study included 93 patients with ACS and diabetes,

who, depending on the treatment strategy, were divided into 3 subgroups: 29 patients who were prescribed therapy in accordance with the guidelines; 30 patients who were additionally prescribed empagliflozin at a dose of 10 mg per day; 34 patients were prescribed a combination of empagliflozin and trimetazidine at a dose of 35 mg twice a day in addition to optimal drug therapy. All patients were examined upon admission before starting the course of treatment. Repeated examinations were carried out on the 28th day and after 3 months. Galectin-3 content was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). General laboratory tests were carried out, as well as determination of blood levels of brain natriuretic peptide (NT - proBNP), highly sensitive C-reactive protein (hs CRP), glycosylated hemoglobin. The severity of coronary artery damage was calculated according to the Gensini scale. Statistical processing received data were collected using the standard package of the "Statistics 12" program. The data were considered reliable at $p < 0.05$.

Research results. The average age of the examined patients was (63.4 ± 5.21) years. The average values of galectin-3 levels in the blood of patients with ACS without type 2 diabetes were: (28.23 ± 3.17) ng/ml, and with concomitant DM – (35.67 ± 2.98) ng/ml ($p < 0.01$), which was 3.18 and 4.01 times higher indicators of control groups : (8.89 ± 3.41) ng/ml, respectively ($p < 0.001$).

By the multivariate method regressive linear modeling noted dependence between levels of galectin-3 in patients with ACS with type DM and the number of leukocytes, levels hsCRP, NT- proBNP, creatinine, glucose, glycosylated hemoglobin and severity of coronary artery damage due to the Gensini scale.

At the end of study, on the 28th day, a significant decrease in the content of galectin-3 in the blood was observed only in the group of patients who were additionally prescribed a combination of empagliflozin and trimetazidine - by 22.13% of the initial values. At the end of observation (3rd month) in all groups of examined patients, the average values of the specified indicator decreased to the same extent, however, they did not return to normal values.

Conclusions:

1. Concomitant type 2 diabetes significantly affects the increase of galectin-3 levels in the blood of patients with acute coronary syndrome.

2. The additional appointment of trimetazidine leads to a faster decrease in the levels of galectin-3 in the blood of patients.

Keywords: acute coronary syndrome, diabetes, galectin-3, treatment.

Стаття надійшла в редакцію 11.09.2022 р.

Стаття прийнята до друку 27.09.2022 р.