

О.П. Кіхтяк

ЗА І ПРОТИ ЧИННИКА НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА ЯК МАРКЕРА ОЖИРІННЯ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Чинник некрозу пухлин (ЧНП) відомий у вигляді двох фракцій: кахексин (ЧНП- α) і лімфотоксин (ЧНП- β). ЧНП- α — прозапальний цитокін (синергіст ІЛ-1 β та ІЛ-6), що виділяється макрофагами, лімфоцитами, тучними, жировими та м'язовими клітинами, здатен активувати ендотелій, стимулювати клітинну адгезію. Введення кахексину у вену щурам дозами, які відповідають його вмісту за септичного шоку, спричинює гіперглікемію, ацидоз, гіпотензію, гіпокаліємію та смерть з явищами дихальної недостатності. У людини ЧНП- α викликає лихоманку з гарячкою до 39°C через годину після внутрішньовенного введення [1].

Крім згаданих вище проявів, кахексин справляє багато інших важливих ефектів: гальмує активність центру голоду та стимулює центр ситості у гіпоталамусі, виступаючи потужним анорексигенним чинником, посилює секрецію лептину [1, 2]. ЧНП- α пригнічує ліпогенез (гальмує диференціацію адипоцитів) і прискорює ліполіз. Спостерігали підвищений вміст ЧНП- α (поряд із підвищенням рівня С-реактивного білка та зниженням адипонектину) у дітей з ожирінням і позитивну кореляцію між ним та ІМТ [7]. Цілком імовірно, що ЧНП- α бере участь у механізмі зворотного зв'язку щодо надміру енергетичних запасів [4]. Цікавим є спостереження впливу на ЧНП- α напою справжньої кави, яка, як вважають, вжита після їди, посилює ліполіз і знижує апетит. Виявлено негативну кореляцію між вживанням кави та вмістом запальних маркерів (ЧНП- α і С-реактивного білка) з поєднаним підвищенням рівня адипонектину [9].

Вважають також, що ЧНП- α — потужний контрінсулярний чинник і медіатор інсулінорезистентності за ожиріння. Доведено його причетність до порушень β -клітин острівців Лангерганса [1, 2]. ЧНП- α знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора, інтенсивність фосфорилування тирозину — субстрату інсулінового рецептора та гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози GLUT-4, які працюють у жировій і м'язовій тканинах. Вплив ЧНП- α на розвиток інсуліно-

резистентності підтверджено на моделях тварин, де усували ген ЧНП- α та/або ген рецептора до ЧНП- α (knockout) [3, 6]. Проте не в усіх моделях поліпшилася чутливість до інсуліну, тому наявність інших чинників не виключали [2].

Активуючи ендотелій за допомогою оксиду азоту, ЧНП- α може викликати парез мікросудин із падінням артеріального тиску та призводити до ДВЗ-синдрому. Вироблений у відповідь РgE₂ є негативним регулятором біосинтезу ЧНП- α [1].

Кахексин активно стимулює продукцію різними клітинами ендогенних окисників, що й призводить до їх некробіозу та/або апоптозу. Натомість інгібітори ЧНП- α можуть підвищувати ризик виникнення злоякісних новоутворень або провокувати посилення їх розвитку (меланома, лімфома), а також спричинювати появу вовчака, туберкульозу.

Наразі зареєстровано декілька таких препаратів: інфліксимаб (Ремікейд), який призначають за хвороби Крона, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту; етанерцепт (Енбрел) для терапії ревматоїдного артриту, ювенільного хронічного поліартриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту; адалімумаб (Хумира) для лікування ревматоїдного артриту [8].

Отже, з невеликого огляду стає зрозуміло, що ЧНП- α бере участь у складній регуляції внутрішніх процесів в організмі людини, а його концентрація в крові залежить від багатьох чинників.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Метою нашого дослідження було з'ясування особливостей змін вмісту ЧНП- α у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) з надмірною масою тіла після лікування піоглітазоном або метформіном.

Обстежено 52 хворих на ЦД-2 (ІМТ > 26 кг/м²) без тяжких діабетичних ускладнень. До дослідження не включали пацієнтів з онкозахворюваннями, ревматизмом, ревматоїдним артритом або будь-якими іншими розладами, що мають в основі виражені запальні процеси. За випадковим принципом хворих розподілили на дві групи. Пацієнтам пер-

шої групи призначали піоглітазон, другої — метформін). Курс лікування тривав 16 тижнів. Хворі, відібрані для цього дослідження, раніше системно не лікувались і не отримували інсулінотерапії. Пациєнтів відбирали у поліклініці Львівського обласного ендокринологічного диспансеру, їх основні вихідні дані наведено у табл. 1.

Титрування доз піоглітазону та метформіну тривало близько місяця. Починали призначати піоглітазон із 15 мг, поступово збільшуючи дозу до оптимальної (30–45 мг). Хворі вживали піоглітазон за 1–30 хв. перед їдою. Метформін титрували від 500 мг/добу з поступовим збільшенням через кожні 7–14 днів на 500 мг до найбільш адекватної: 1000 або 2000 мг. Аби уникнути побічних ефектів, рекомендували приймати метформін з останньою порцією їжі. Крім медикаментозного лікування, хворим наполегливо рекомендували дотримувати дієти № 9.

Глюкозу в крові визначали глюкозооксидазним методом на електричному фотометрі "SOLAR" PM 2111-У, вміст ЧНП- α — на імуноферментному напівавтоматичному фотометрі — аналізаторі "HUMAREADER PLUS", використовуючи набір ELISA з порогом визначення 7,7 пкг/мл виробництва DRG (США). Інсулін визначали імунохемілюмінесцентним методом на аналізаторі IMMULITE 1000 із використанням набору IMMULITE 1000 Insulin компанії DRG (США). Індекс HOMA-IR визначали за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) $\times$ інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5 [5].

Статистичне опрацювання матеріалу проведе-

но за допомогою програмного забезпечення STATISTICA V.6.0 із використанням методів варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента. Нормальність розподілу змінних підтверджували тестом Шапіто-Уїлка. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за $p < 0,05$, а за $0,05 < p < 0,1$ констатували тенденцію до вірогідності відмінностей. Кореляцію вивчали за допомогою коефіцієнта Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після чотирьох місяців лікування спостерігали вірогідне зниження маси тіла та окружності талії у хворих, які отримували метформін ($p < 0,05$), і тенденцію до вірогідних змін за даними IMT у хворих, які отримували піоглітазон ($0,05 < p < 0,1$).

Глікемія натще, ЧНП- α та індекс HOMA-IR вірогідно знижувалися в обох групах. На відміну від групи піоглітазону, на тлі призначення метформіну не спостерігали вірогідних змін вмісту інсуліну в крові натще (табл. 2).

Той факт, що під впливом лікування піоглітазоном не спостерігали вірогідних змін показників IMT та окружності талії, але виявили статистично значуще зниження рівня ЧНП- α , як і в групі метформіну, може свідчити про відсутність прямого зв'язку цього показника з надміром жирової тканини.

Отримані нами результати не підтвердили даних тих дослідників, які вказують на негативний корелятивний зв'язок між ЧНП- α та IMT і/або окружністю талії. Натомість наші спостереження збіглися з даними інших досліджень, за якими підвищення

Таблиця 1

Основні демографічні та клінічні характеристики рандомізованих хворих і дози препаратів після титрування

Показники	Група піоглітазону (n=26)	Група метформіну (n=26)
Стать, ч/ж	12/14	13/13
Вік, роки	46,7 $\pm$ 5,9	46,8 $\pm$ 9,1
IMT, кг/м ²	36,2 $\pm$ 7,8	35,1 $\pm$ 6,0
Окружність талії, см	106,2 $\pm$ 12,6	102,2 $\pm$ 9,1
Глікемія натще, ммоль/л	7,08 $\pm$ 1,28	9,63 $\pm$ 3,37*
Інсулін натще, мкОд/мл	12,38 $\pm$ 2,0	12,1 $\pm$ 2,0
HOMA-IR	7,2 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,8
ЧНП- α , пкг/мл	18,8 $\pm$ 7,1	22,8 $\pm$ 9,1
Піоглітазон		
30 мг	11	
45 мг	15	
Метформін		
1000 мг		12
2000 мг		14

Примітка: * — вірогідна різниця між групами перед лікуванням ($p < 0,05$).

Зміни клініко-лабораторних параметрів після лікування

Показники	Група піоглітазону (n=26)	Група метформіну (n=26)
ІМТ, кг/м ²	35,0±5,8	32,6±5,7*
Окружність талії, см	103,1±11,3	96,2±10,0*
Глікемія натще, ммоль/л	5,36±1,58*	7,86±2,70*
Інсулін натще, мкОд/мл	6,3±0,5*	8,2±0,4
НОМА-ІR	4,1±0,2*	2,3±0,2*
ЧНП-α, пкг/мл	8,3±1,3*	9,8±7,0*

Примітка: * — $p < 0,05$.

рівня чутливості до інсуліну за індексом НОМА-ІR позитивно корелює зі зниженням ЧНП-α. Незважаючи на деякі розбіжності, остаточною крапку у цьому питанні ставити рано. Слід залучити більшу кількість хворих і розширити перелік лабораторних маркерів для подальшого пошуку.

ВИСНОВКИ

1. Після чотирьох місяців лікування відбулося вірогідне зниження маси тіла, окружності талії у хворих, які отримували метформін, і мала місце тенденція до значущих змін ІМТ у хворих, які отримували піоглітазон.
2. Глікемія натще вірогідно знижувалася в обох групах дослідження.
3. Під впливом лікування метформіном вміст інсуліну натще не змінився, а під впливом піоглітазону вірогідно знизився.
4. Вміст ЧНП-α знижувався відповідно до поліпшення чутливості до інсуліну за індексом НОМА-ІR в обох групах дослідження.
5. Зниження рівня ЧНП-α не асоціювалось зі зменшенням ІМТ або окружності талії на тлі лікування метформіном або піоглітазоном.
6. Визначення ЧНП-α може служити додатковим маркером у вивченні інсулінорезистентності у хворих із цукровим діабетом 2-го типу незалежно від надміру маси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2001. — 624 с.
2. Кравчун Н.О. Фактор некроза пухлин-α та цукровий діабет 2 типу // Пробл. ендокринної патології. — 2005. — №3. — С. 3-8.
3. Hotamisligil G.S. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance // J. Intern. Med. — 1999. — Vol. 245. — P. 621-625.
4. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2000. — № 106. — P. 473-481.
5. Matheus D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412-419.
6. Peraldi P., Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects // Mol. Cell. Biochem. — 1998. — Vol. 182. — P. 169-175.
7. Shin J.Y., Kim S.Y., Jeung M.J., et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 21(1). — P. 23-29.
8. TNF-α inhibitors. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. — 2006. — Vol. 25(6). — P. 22-23. (www.tga.gov.au)
9. Williams C.J., Fargnoli J.L., Hwang J.J. et al. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentration in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31(3). — P. 504-507.

РЕЗЮМЕ

За и против фактора некроза опухолей альфа в качестве маркера ожирения и инсулинорезистентности на примере клинического исследования

О.П. Кихтяк

Проведенное четырехмесячное исследование показало положительное влияние пиоглитазона и метформина на уменьшение уровней глюкозы в крови, индекса НОМА-ІR и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α). Не удалось подтвердить наличие отрицательной коррелятивной связи между индексом массы тела (ИМТ) и ФНО-α, в то время как положительная взаимосвязь между последним и индексом НОМА-ІR прослеживалась. Очевидно, ФНО-α может рассматриваться как дополнительный маркер инсулинорезистентности, но не измененный ИМТ.

Ключевые слова: пиоглитазон, метформин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), индекс НОМА-ІR, сахарный диабет 2-го типа, индекс массы тела (ИМТ).

SUMMARY**Pros and contras tumour necrosis factor alpha as insulin resistance and obesity marker following results gained from clinical trial****O. Kikhtyak**

Four month treatment with either pioglitazone or metformin in diabetics with obesity showed statistically relevant improvement of the certain list of markers: fasting glucose, HOMA-IR index, HbA1c, and tumour necrosis factor alpha

(TNF- α). Taking all patients into account we did not confirm an inverse correlation between TNF- α and body mass index (BMI) or waist circumference, but association between TNF- α and HOMA-IR index was established. We speculate that TNF- α may be recognised as additional marker of insulin resistance but not with changes in BMI in type 2 diabetic patients.

Key words: pioglitazone, metformin, tumour necrosis factor alpha (TNF- α), HOMA-IR index, type 2 diabetes, body mass index (BMI).

Дата надходження до редакції 15.12.2008 р.