

О.П. Кіхтяк

PPAR- γ АГОНІСТИ — МОДУЛЯТОРИ ІНСУЛІНОЧУТЛИВОСТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Значним успіхом у терапії цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) є відкриття тіазолідиндіонів — класу лікарських засобів, здатних підвищувати чутливість до інсуліну і, внаслідок цього, знижувати гіперглікемію. Інша назва цієї групи — агоністи активованих пероксисомним проліфератором рецепторів γ (PPAR- γ агоністи). Проривом у розумінні механізму їх дії стало виявлення того факту, що рецептором для їх активного центру є ядерний транскрипційний чинник PPAR- γ , що раніше був відомий як ключовий для адипогенезу. Тіазолідиндіони приєднуються до ліганд-зв'язувального домену та посилюють транскрипцію цільових генів. Найвищий ступінь експресії PPAR- γ спостерігається у жировій тканині, хоча суттєвою вона може бути також у клітинах судинної стінки та менш вираженою — у м'язах і печінці [7,9].

Вважають, що, діючи у жировій тканині, PPAR- γ агоністи пригнічують виділення вільних жирних кислот, експресію чинника некрозу пухлин γ (ЧНП- γ) та їх сигнальні властивості, зменшують експресію лептину.

У щурів тіазолідиндіони збільшують кількість адипоцитів, зменшуючи їх у розмірі. Першу властивість пов'язано з їх здатністю стимулювати адипогенез, а другу, ймовірно, зі зниженням рівня інсуліну та пригніченням засвоєння жирів [7]. Малі адипоцити чутливіші до інсуліну, менше виділяють ЧНП- γ та деяких інших молекул, що покращує загальну чутливість до інсуліну (рис. 1).

Стало відомо також, що PPAR- γ агоністи змінюють цілу низку метаболічних шляхів, що стосуються фізіології та патофізіології судин. Зокрема вони віддаляють потовщення стінок сонних артерій та їх ригідність, покращують ендотеліальні судинорухові реакції, можуть знижувати артеріальний тиск, зменшують мікроальбумінурію, пригнічують запальні та прокоагулянтні процеси, справляють потужний ан-

типроліферативний та антиоксидантний ефекти, підвищують рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [5]. Ці ефекти проявляються без впливу на глікемію та у багатьох випадках навіть не у хворих на діабет. Коли ж піоглітазон, представник PPAR- γ агоністів, додатково включають до лікування ЦД-2, знижується ризик розвитку серцево-судинних подій, що дозволяє констатувати кардіопротекторний ефект цього препарату [5].

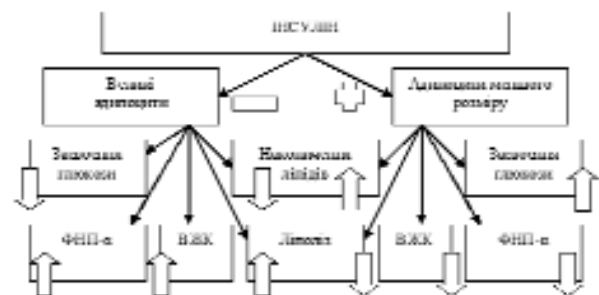


Рис. 1. Характерні метаболічні особливості великих і малих адипоцитів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Ми провели власне дослідження піоглітазону з метою визначення його впливу на низку показників інсулінорезистентності. Оскільки це поняття включає печінкову, жирову, м'язову та ендотеліальну інсулінорезистентність, вирішили залучити до вивчення деякі маркери уражень цих тканин.

Обстежено 24 хворих на ЦД-2 із надмірною масою тіла. До групи увійшли 8 чоловіків і 16 жінок віком від 40 до 65 років (середній вік — $52,46 \pm 2,17$ року), з тривалістю захворювання від 2 до 5 років (у середньому — $3,71 \pm 0,6$ року), з ІМТ $28,9 \pm 3,3$ кг/м², які раніше регулярно не лікувались, а приймали безсистемно різні цукрознижувальні препарати. Пацієнтам призначали піоглітазон як монотерапію впродовж трьох місяців. Існує рекомендована схема титрування піоглітазону з 15 мг/добу із поступовим збільшенням

кожні 7-14 днів на 15 мг до максимальної дози 45 мг. Але оскільки на момент початку лікування середній рівень HbA1c становив $9,37 \pm 0,58\%$, глікемія натще — $12,59 \pm 0,97$ ммоль/л, і з урахуванням власного досвіду вирішили дозу препарату титрувати від 30 мг на добу в один прийом зранку впродовж двох тижнів до 45 мг на добу в один прийом зранку до завершення спостереження. Дозування у 30 мг на добу було достатнє лише для двох пацієнтів, а 22 хворих потребували 45 мг/добу. Впродовж титрування піоглітазону не спостерігали серйозних побічних ефектів, які вимагали б відміни препарату або корекції дози. Артеріальну гіпертензію легкого ступеня мали 10 хворих, які для контролю артеріального тиску отримували блокатори кальцієвих каналів. У 4 пацієнтів в анамнезі було зафіксовано хронічний пієлонефрит (у фазі ремісії на час дослідження), у 2 хворих — ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, стабільну стенокардію навантаження, ФК II А, СН I.

Досліджували такі чинники: рівень чинника некрозу пухлин γ (ЧНП- γ) як спільного показника інсулінорезистентності м'язів і великих ліпоцитів [3, 7]; вміст С-реактивного білка як маркера реакції запалення, що супроводжує ендотеліальну інсулінорезистентність та виступає маркером кардіоваскулярного ризику за ЦД-2 і метаболічного синдрому [4, 12]; вміст ЛПНЩ і ЛПВЩ, тригліцеридів, загального холестерину для аналізу зв'язку між печінковою та жировою інсулінорезистентністю [2]; показники аланінамінотрансферази (АлТ) [11], глікемії натще для вивчення печінкової чутливості до інсуліну [7]; рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), С-пептиду, інсуліну, індексу НОМА як інтегральних маркерів стану інсулінорезистентності. Для спостереження за процесами гліколізу вивчали рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ) і лактату в крові.

Визначення ЛПНЩ у крові здійснювали на фотоелектроколориметрі КФК-2, рівень ГН і ГП у крові — на електричному фотометрі "SOLAR" РМ 2111-У, вміст ЛПВЩ, холестерину, ТГ — на біохімічному напівавтоматичному фотометрі-аналізаторі "HUMALYZER 2000", вміст ЧНП- γ , інсуліну, С-пептиду — на імуоферментному напівавтоматичному фотометрі-аналізаторі "HUMAREADER PLUS", рівень HbA1c визначали автоматичним аналізатором гемоглобінів "BIO RAD" Д-10, рівень АлТ у крові, МА — на біохі-

мічному фотометрі-аналізаторі "ВА-88". Дослідження проводили у лабораторному центрі МеДіс, акредитованому Держстандартом України (ліцензія МОЗ України №216123) та одночасно — регіональним представником Німецького медично-діагностичного інституту в Берліні (лабораторія д-ра Редгера), а також у лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою програмного забезпечення STATISTICA V.6.0, із використанням методів варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Нормальність розподілу змінних підтверджували тестом Шапіро-Уїлка. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за $p < 0,05$, а за $0,05 < p < 0,1$ відзначали тенденцію до вірогідності відмінностей.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під впливом лікування піоглітазоном у вигляді монотерапії дозою 30 мг/добу (2 пацієнти) та 45 мг/добу (22 пацієнти) констатовано статистично вірогідне зниження рівня глюкози натще від $12,59 \pm 0,97$ до $8,87 \pm 0,71$ ммоль/л ($p < 0,05$) і HbA1c — від $9,37 \pm 0,58\%$ до $8,61 \pm 0,46\%$ ($p < 0,05$, рис. 2). Рівень інсуліну у сироватці крові під впливом піоглітазону суттєво змінився — від $12,79 \pm 2,89$ до $5,89 \pm 0,69$ мкОд/мл ($p < 0,05$, рис. 3). Натомість вміст С-пептиду змін не зазнав — від $710,75 \pm 34,66$ до $681,45 \pm 57,85$ пкмоль/л після лікування ($p = 0,55$).

На тлі приймання піоглітазону спостерігалися виражені зміни ($p < 0,05$) вмісту ЛПВЩ і тригліцеридів. Так, вміст ЛПВЩ у плазмі крові становив $1,24 \pm 0,05$ і $1,43 \pm 0,04$ ммоль/л, рівень тригліцеридів — $2,28 \pm 0,24$ і $1,85 \pm 0,13$ ммоль/л до і після лікування відповідно. Рівні загального холестерину та ЛПНЩ не змінювалися. Рівень загального холестерину в плазмі крові становив $5,95 \pm 0,18$ і $6,10 \pm 0,23$ ммоль/л, ЛПНЩ — $3,84 \pm 0,14$ і $3,74 \pm 0,20$ ммоль/л до та після лікування відповідно.

Констатували виражені зміни вмісту ЧНП- γ в крові. Після тримісячної монотерапії піоглітазоном рівень ЧНП- γ знизився ($p < 0,05$) від $14,40 \pm 1,03$ до $9,81 \pm 0,77$ пкг/мл (рис. 4).

ЧНП- γ вважають потужним контрінсулярним чинником [1]. Імовірно, він бере участь у механізмі зворотного зв'язку щодо надміру

енергетичних запасів [7]. Але частіше його розглядають як медіатор інсулінорезистентності за ожиріння [3]. Вважають також, що ЧНП-γ бере участь у руйнуванні γ-клітин острівців Лангерганса, бо здатний знижувати активність тирозинкінази інсулінового рецептора та фосфорилування тирозину — субстрату інсулінового рецептора, а також гальмувати експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози GLUT-4, що функціонують у жировій і м'язовій тканинах [3, 6, 10]. Отже, зниження ЧНП-γ на тлі лікування піоглітазоном стимулює каскад позитивних наслідків.

У низці наукових праць звертають увагу на асоціацію гіперглікемії та гіперінсулінемії з медіаторами запалення, зокрема із С-реактивним білком [8, 11]. Під час аналізу вихідних даних у нашому дослідженні вищезгадане поєднання підтвердилось. У процесі лікування

піоглітазоном кількісний аналіз вмісту С-реактивного білка в крові показав вірогідні зміни цього маркера запалення від $3,86 \pm 0,52$ до $2,08 \pm 0,42$ мг/л, $p < 0,05$ (рис. 5).

Дослідження виявило тенденцію до вірогідності змін вмісту АлТ у крові ($p = 0,05$) від $23,20 \pm 2,31$ до $19,18 \pm 0,90$ Од/л після призначення піоглітазону. Дослідження останніх років свідчать про те, що підвищення рівня АлТ попереджає про розвиток ЦД-2 незалежно від інших передвісників (порушення глюкози натще, збільшення ІМТ, дисліпопротеїнемія, підвищення рівня С-реактивного білка, артеріальна гіпертензія або метаболічний синдром). Вважають, наприклад, що чоловіки з базальним рівнем АлТ понад 29 Од/л мають удвічі більший ризик розвитку діабету, ніж особи, в яких цей показник нижчий від 17 Од/л [11]. Отже, тенденцію до його зниження у межах нормальних величин

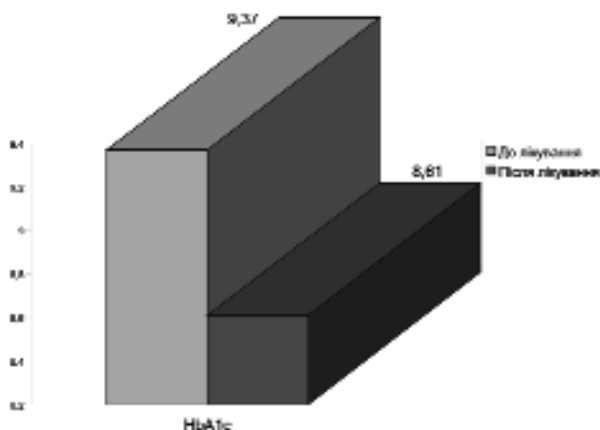


Рис. 2. Зміни рівня HbA1c на тлі лікування піоглітазоном.

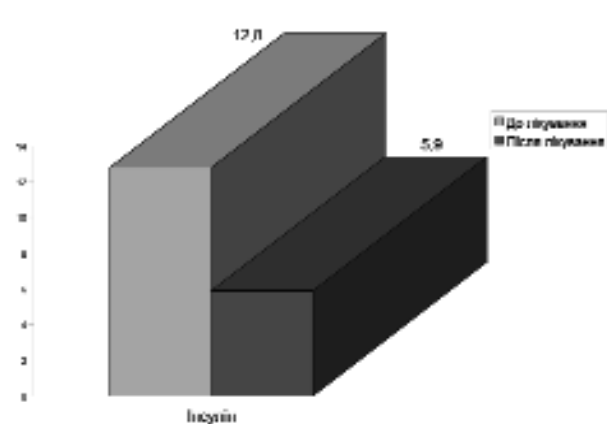


Рис. 3. Вміст інсуліну в крові на тлі лікування піоглітазоном.

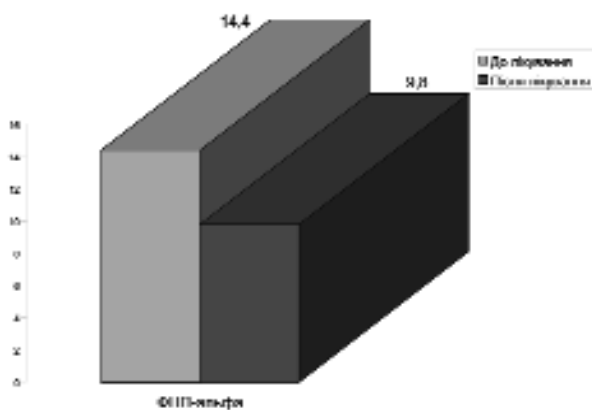


Рис. 4. Зміна рівня ЧНП-γ в крові під впливом приймання піоглітазону.

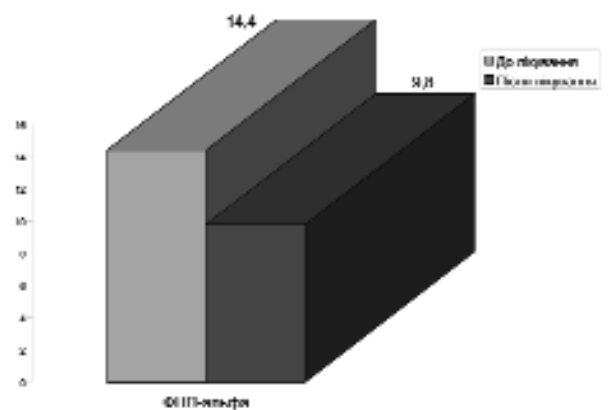


Рис. 5. Зміни рівня С-реактивного білка у крові на тлі призначення піоглітазону.

слід розцінювати як свідчення позитивного впливу препарату на печінкову інсулінорезистентність.

Монотерапія піоглітазоном приводила до статистично вірогідного зменшення показника інсулінорезистентності НОМА — $6,04 \pm 1,16$ до $2,65 \pm 0,27$ після лікування, $p < 0,05$ (рис. 6).

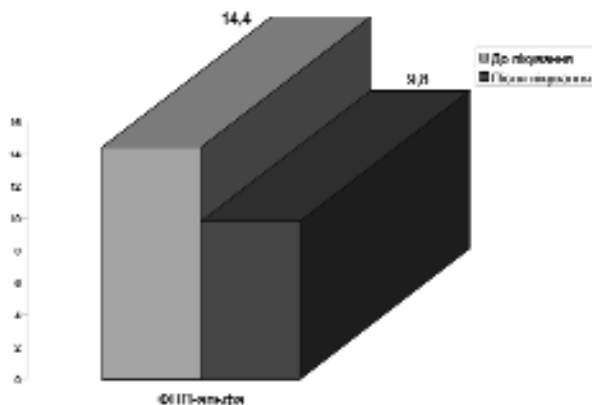


Рис. 6. Зміна індексу НОМА під впливом лікування піоглітазоном.

Рівні лактату та лактатдегідрогенези після лікування практично не змінилися: від $1,55 \pm 0,16$ до $1,64 \pm 0,13$ ммоль/л, $p = 0,40$ та від $168,59 \pm 5,90$ до $177,05 \pm 6,03$ Од/л, $p = 0,13$ відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Під впливом лікування піоглітазоном відбувалося зниження рівня HbA1c та індексу НОМА у хворих на цукровий діабет 2-го типу.
2. Тримісячне приймання піоглітазону сприяло зниженню вмісту глюкози та інсуліну натще та асоціювалося зі зниженням рівня С-реактивного білка.
3. Одним з ефектів лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу піоглітазоном було зменшення вмісту ЧНП-γ.
4. На тлі вживання піоглітазону спостерігали підвищення вмісту ліпопротеїнів високої щільності, що поєднувалося зі зниженням рівня тригліцеридів у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2001. — 624 с.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 688 с.
3. Кравчун Н.О. Фактор некрозу пухлин-γ та цукровий діабет 2 типу // Пробл. ендокринної патології. — 2005. — №3. — С. 3-8.
4. Elasy T. Diabetes and C-reactive protein // Clin. Diabetes. — 2007. — Vol. 25. — P. 1-2.
5. Goldberg R. Thiazolidinediones and vascular damage // Diabetes & Obesity — 2007. — Vol. 14 (2). — P. 108-115.
6. 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.
7. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2000. — № 106. — P. 473-481.
8. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor // Aso Y., Wakabayashi S., Yamamoto Rubiko, et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28 (9). — P. 2211-2216.
9. Olefsky J.M. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferators-activated receptor [gamma] agonists // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 106. — P. 467-472.
10. Peraldi P., Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects // Mol. Cell. Biochem. — 1998. — Vol. 182. — P. 169-175.
11. Sattar N. Predicting type 2 diabetes: a role for novel parameters or simple prediction models? // Clinical laboratory. — 2005. — Vol. 29, №2. — P. 7-11.
12. Yeh E.T., Palusinski R.P. C-reactive protein: the pawn has been promoted to queen // Curr. Atheroscler. Rep. — 2003. — Vol. 5. — P. 101-105.

РЕЗЮМЕ

**PPAR- γ агоністи — модулятори
інсуліночутливості****О.П. Кихтяк**

Проведенное трехмесячное исследование показало положительное влияние пиоглитазона на маркеры инсулинорезистентности, воспаления и дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Обнаружено повышение содержания липопротеинов высокой плотности после трех месяцев лечения пиоглитазоном. Уменьшение уровней глюкозы в крови, инсулина натощак, показателей HbA1c, а также индекса HOMA свидетельствуют об улучшении периферической чувствительности к действию инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, пиоглитазон.

SUMMARY

**PPAR- γ agonists are modulators
of insulin sensitivity****O. Kikhtyak**

Three month treatment with Pioglar showed statistically relevant improvement of the certain markers, which depicted insulin resistance, inflammation process and dislipidemia. Decrease in glucose, insulin, HbA1c and HOMA-index were documented. Elevation of high density lipoproteins was discovered following Pioglar use. Improvement of peripheral insulin sensitivity was proved.

Key words: diabetes mellitus type 2, treatment, pioglitazone.

Дата надходження до редакції 10.03.08 р.