

О.П. Кіхтяк

МОЖЛИВОСТІ ВПЛИВУ НА ВАРІАНТИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НЕЛІКОВАНИХ РАНИШЕ ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Інсулінорезистентність — це стан, за якого група генетичних чинників, гіподинамія, вади дієти, ожиріння призводять до метаболічних розладів і викликають цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2), гіпертензію, атеросклероз, дисліпідемію, а також можуть спричинити появу малігнізацій, неалкогольного стеатогепатиту, синдрому полікістозу яєчників тощо [5]. Інсулінорезистентність за ЦД-2 часто асоціюється з ожирінням.

Найбільш поширена концепція про те, що ожиріння призводить до інсулінорезистентності, а за наявності дефектів β -клітин — до ЦД-2, неповна. Енергетичний гомеостаз — процес контролю споживання й витрат, який включає діяльність мозку. Така складна регуляторна система називається ліпостатом. Ліпостат працює за рахунок негативного зворотного зв'язку та "захищає" стабільну масу (насамперед жирову тканину). Тому за умов правильної його роботи набрати масу або втратити її — нелегке завдання [2].

Деякі аспекти центральної інсулінорезистентності

Основні сигнали зворотного зв'язку, що регулює жировий обмін, подають два гормони: інсулін і лептин. Обидва долають гематоенцефалічний бар'єр і потрапляють у ділянки гіпоталамуса, які відповідають за автономний контроль споживання їжі. Аркуатне ядро гіпоталамуса містить два види нейронів: нейропептиду Y (NPY) і проопіомеланокортину (POMC). NPY-нейрони виділяють також Agouti-зв'язаний пептид (AgRP), який підвищує апетит. Лептин та інсулін пригнічують орексигенні (ті, що збуджують апетит) NPY/AgRP-нейрони і стимулюють анорексигенні POMC-нейрони, діючи координовано, що забезпечує енергетичний баланс. Під час втрати маси рівні лептину та інсуліну знижуються, активуються NPY/AgRP-нейрони та пригнічуються POMC-нейрони. Сигнали, отримані через нюховий аналізатор, смак і звичай-

не усвідомлення, створюють приємне відчуття "нагороди їжею". Лептин зменшує насолоду від "нагороди їжею" і послаблює мотивацію до їди. Коли ж рівень лептину знижується, бажання "нагороди їжею" посилюється [5]. Метаболічні стреси та, надто, переїдання суттєво знижують дієвість ліпостату.

Існує також зв'язок між інсулінорезистентністю та вищою розумовою діяльністю. Інсулінорезистентність підвищує ризик когнітивного ураження, а лікування інсулінорезистентності поліпшує розумову здатність не лише осіб з інсулінорезистентністю, але й хворих на ЦД-2 або хворобу Альцгеймера. Лікування піоглітазоном дозою 30 мг/добу, на відміну від натеглініду 120 мг тричі на добу, поліпшувало не лише глікемію, але й на 40% пам'ять [5]. За іншими даними, призначення розіглітазону 500 хворим на хворобу Альцгеймера з інсулінорезистентністю без ЦД-2 впродовж 6 місяців обумовило стабілізацію їх стану, на відміну від групи плацебо, де хвороба прогресувала [11].

Отже, вплив центральної нервової системи на розвиток інсулінорезистентності не менш важливий, ніж периферичні механізми.

Особливості периферичної інсулінорезистентності

Основною дійовою особою в розвитку інсулінорезистентності є сам інсулін. Аналіз його ефектів виявив, що інсулін не проникає всередину клітини, а діє на свої рецептори, локалізовані у цитоплазматичній мембрані. Взаємодія здійснюється через з'єднання ліганда з рецептором, передачу хімічного сигналу з модифікованого рецептора через G-білки (трансдуктори) на внутрішньоклітинні сигнальні системи з вивільненням внутрішньоклітинних сигнальних молекул (вторинних посланців: цАМФ, йонів Ca^{2+}), взаємодію останніх із ферментними білками (через активацію специфічних протеїнкіназ) ефекторних систем клітини. Отже, протеїнкінази є основними тригерами, що включають ефек-

торні системи клітини у відповідь на дію гормону [1].

Існує потужна антисигнальна система, здатна зменшувати або блокувати інформаційні наслідки взаємодії інсуліну з поверхневим рецептором. До неї належить чинник некрозу пухлин α (ЧНП- α), який, діючи через специфічні рецептори на периферії, знижує активність тирозинової протеїнкінази, надто у міо- і ліпоцитах, а також пригнічує експресію та транслокацію GLUT4 [2, 12].

Окрім здатності лептину та інсуліну працювати, так би мовити, центрально, залишається нез'ясованою молекулярна база дії лептину, через яку чутливість периферичних тканин до інсуліну підвищується. Призначення лептину ob/ob мишам впродовж декількох годин знижує рівень інсуліну та цукру незалежно від змін у харчуванні або маси тіла. У багатьох експериментальних моделях, у тому числі тих, де є дефіцит лептину або лептинорезистентність, спостерігають підвищений рівень глюкокортикоїдів (медіатори гіперфагії, інсулінорезистентності) та користь від адrenaлектомії [7].

І справді, синдром Кушинга має багато властивостей, характерних для синдрому інсулінорезистентності, хоча рівень кортизолу за останнього дещо знижено.

11-бета-стероїддегідрогеназа (11 β SD) 2-го типу інактивує кортизол до кортизону в нирках, плаценті, товстому кишечнику, запобігаючи активації мінералокортикоїдних рецепторів, тоді як 11 β SD 1-го типу каталізує перетворення кортизону на кортизол. Цей процес енергозалежний і потребує НАДФ. 11 β SD 1-го типу експресується в жировій тканині, вдвічі більше у сальнику, ніж підшкірно. Миші з надмірною експресією 11 β SD 1-го типу в жировій тканині мають надмір жиру, переважно абдомінального, у них розвиваються гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, тоді як у тварин із надміром 11 β SD 2-го типу виявляються протилежні ефекти. 11 β SD 1-го типу експресується в печінці, підшлунковій залозі, жировій тканині, м'язах, стінці судин. Регуляція 11 β SD 1-го типу у щурів відбувається так: годування щурів жирною їжею знижує активність ферменту, а в худих щурів активність підвищується (кортизон активно перетворюється на кортизол). Кортизол знижує проліферацію адипоцитів, але посилює їх диференціацію [5].

У людини з ожирінням вміст печінкової 11 β SD 1-го типу знижується, викликаючи активацію гіпоталамо-гіпофізарної вісі. Зворотна регуляція 11 β SD 1-го типу у хворих на ЦД-2 майже відсутня, що фактично сприяє розвитку гіперглікемії та ожиріння [5]. Це підтверджує праця китайських учених, які довели, що у хворих на ЦД-2 центральне ожиріння асоціюється з гіперінсулінемією та гіперкортизолемією [9]. На думку інших, зростання вмісту кортизолу пов'язано лише з ожирінням, а не з ЦД-2 [4].

Існують докази того, що підвищення рівня кортизолу натще асоціюється з діабетичними ускладненнями та їх кількістю [8]. Гіперкортизолемію, підвищення рівнів ЧНП- α та С-реактивного білка натще приписують також неадекватному глікемічному контролю [3, 10]. Припускають, що лептин пригнічує виділення кортизолу в надниркових залозах і, отже, набуває ролі регулятора надниркового стероїдогенезу на транскрипційному рівні [6].

Наше дослідження мало на меті з'ясувати особливості змін низки маркерів центральної та периферичної інсулінорезистентності у хворих із нелікованим ЦД-2 на тлі призначення метформіну або піоглітазону.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 27 хворих на ЦД-2 без ішемічної хвороби серця, будь-яких інших тяжких діабетичних ускладнень або тяжкої супутньої патології, віком 48-65 років; із них 14 хворих отримували лікування піоглітазоном, 13 — метформіном (17 жінок, 10 чоловіків). Хворі обох груп раніше не лікувались, а вживали несистемно різні фітопрепарати. Пацієнти першої групи три місяці отримували піоглітазон як монотерапію. Починали призначення з 15 мг, максимальна терапевтична доза препарату — 45 мг, до 1 місяця титрування завершували. Пацієнтам другої групи було рекомендовано приймати метформін як монотерапію впродовж трьох місяців. Існує рекомендована схема титрування метформіну з 500 мг/добу з поступовим збільшенням через кожних 7-14 днів на 500 мг до оптимальної (середня рекомендована доза за даними UKPDS для метформіну становить 2500 мг). Впродовж перших двох-трьох тижнів хворим добирали дозування, починаючи від 500 мг. Вісім хворих першої та 7 пацієнтів другої групи страждали від артеріальної гіпертензії I-II ступеня і для контролю

артеріального тиску отримували моексиприл — 5 мг на добу (інгібітор АПФ). Основні вихідні дані хворих наведено у табл. 1.

Досліджували такі показники центральної та периферичної інсулінорезистентності: лептин, інсулін, С-пептид, кортизол, ЧНП- α , глікемія натще, HbA1c, індекс HOMA-IR. Останній визначали таким чином: глюкоза натще (ммоль/л) $\times$ інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5 (у нормі не перевищує 2,77).

Глюкозу в крові визначали глюкозооксидазним методом електричним фотометром "SOLAR" PM 2111-У, вміст ЧНП- α , інсуліну, С-пептиду, кортизолу, лептину — імуноферментним напівавтоматичним фотометром-аналізатором "HUMAREADER PLUS", рівень HbA1c — автоматичним аналізатором гемоглобінів "BIO RAD" Д-10. Дослідження проводили у лабораторному центрі МеДіс, акредитованому Держстандартом України та одночасно — регіональним представником Німецького медично-діагностичного інституту в Берліні (лабораторія д-ра Редгера),

а також у лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали 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 $0,05 < p < 0,1$ констатували тенденцію до вірогідності відмінностей.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників вуглеводного обміну (глікемія, HbA1c) та інсулінорезистентності за індексом HOMA-IR через три місяці лікування не виявив вірогідних змін між групами дослідження (табл. 2).

Під впливом лікування піоглітазоном спостерігали вірогідні зміни індексу HOMA-IR до ($5,86 \pm 0,91$) і після лікування ($2,31 \pm 0,25$), $p < 0,05$.

Таблиця 1

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

Показники	Група піоглітазону (n=14)	Група метформіну (n=13)
Стать, ч/ж	5/9	5/8
Вік, роки	$57 \pm 8,2$	$56 \pm 8,1$
Тривалість ЦД-2, роки	$3,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,6$
ІМТ, кг/м ²	$28,2 \pm 3,8$	$29,1 \pm 4,4$
HbA1c, %	$8,41 \pm 1,02$	$8,23 \pm 1,08$
Глікемія натще, ммоль/л	$11,4 \pm 2,8$	$11,7 \pm 2,6$
Піоглітазон		
30 мг	2	
45 мг	12	
Метформін		
1500 мг		5
2500 мг		8

Таблиця 2

Динаміка змін вмісту глюкози натще та HbA1c на тлі лікування

Показники	Глюкоза натще, ммоль/л		HbA1c, %	
	піоглітазон	метформін	піоглітазон	метформін
Вихідні	$11,4 \pm 2,8$	$11,7 \pm 2,6$	$8,41 \pm 1,02$	$8,23 \pm 1,08$
Середні зміни від вихідних	$-2,4 \pm 0,9$	$-2,9 \pm 0,9$	$-1,41 \pm 0,04$	$-1,49 \pm 0,04$

Вірогідність зниження цього ж показника підтверджено і в групі метформіну до ($4,76 \pm 1,02$) і після лікування ($2,99 \pm 0,51$), $p < 0,05$. Середній рівень HbA1c у групі піоглітазону знизився з 8,41 до 7,0%, а на тлі метформіну — з 8,23 до 6,74%. Середній вміст глюкози натще в групі піоглітазону знизився з 11,4 до 9,0 ммоль/л, а на тлі метформіну — з 11,7 до 8,8 ммоль/л. У групі метформіну вміст інсуліну натще практично не змінився ($-0,4$ мкОд/мл), натомість на тлі піоглітазону зміни були вірогідними ($-2,7$ мкОд/мл, $p < 0,05$). Не спостерігали також статистично значущих змін вмісту С-пептиду в обох групах, хоча в групі метформіну фіксували тенденцію $+41$ пкмоль/л, а в групі піоглітазону — -22 пкмоль/л (табл. 3).

Зниження рівня інсуліну на тлі призначення піоглітазону поряд із нормалізацією індексу HOMA-IR, зменшенням вмісту глюкози натще та HbA1c може свідчити про економніше використання інсуліну тканинами, а отже, виражене зниження інсулінорезистентності ліпоцитів, оскільки мішенню дії тіазолідиндіонів є жирова тканина. Ймовірно, метформін, який діє передусім на процеси глюконеогенезу в печінці, не сприяв вираженій економії "запасів інсуліну". Водночас на тлі призначення метформіну хворі помічали зменшення апетиту, що підтверджувалося тенденцією до вірогідності змін ($0,05 < p < 0,1$) за даними маси тіла, окружності талії, стегон і свідчило про певну позитивну динаміку центрального ожиріння у хворих.

Слід зазначити, що зниження рівня інсуліну в крові може також активувати NPY/AgRP-нейрони гіпоталамуса, пригнічувати POMC-нейрони, внаслідок чого поліпшується апетит. Очевидно, це стало причиною незначного збільшення маси ($0,05 < p < 0,1$) і підвищення апетиту у хворих, які отримували піоглітазон.

На тлі лікування піоглітазоном знизився рівень ЧНП- α ($p < 0,05$) з $13,38 \pm 1,05$ до $9,67 \pm 0,72$ пкг/мл. Подібну динаміку змін ($p < 0,05$) констатували й у хворих під впливом лікування метформіном — з $12,98 \pm 1,09$ до $10,17 \pm 0,71$ пкг/мл. Відомо, що внаслідок інсулінорезистентності підвищується виділення ЧНП- α , жирних кислот та інших сполук, які сприяють гіпертрофії адипоцитів [12]. Односпрямованість дії піоглітазону та метформіну свідчить про неабияку користь обох препаратів щодо підвищення чутливості міо- та ліпоцитів до інсуліну.

Рівень лептину (нг/мл) і кортизолу (нмоль/л) в обох групах не змінювався вірогідно у процесі лікування (табл. 4).

Імовірно, це пояснюється субкомпенсованими значеннями глікемії, HbA1c, відсутністю тяжких ускладнень ЦД-2 і недостатнім жировим прошарком у досліджуваних хворих, про що згадувалося вище. Отже, нам не вдалось ані підтвердити, ані заперечити будь-який зв'язок між кортизолом і лептином, як і виявити інші взаємозв'язки між ними та досліджуваними показниками. Сподіваємося, що залучення більшої кількості хворих і розширення переліку лабо-

Таблиця 3

Динаміка змін вмісту інсуліну та С-пептиду на тлі лікування

Показники	Інсулін, мкОд/мл		С-пептид, пкмоль/л	
	піоглітазон	метформін	піоглітазон	метформін
Вихідні	$11,17 \pm 1,8$	$10,72 \pm 1,1$	$680,71 \pm 56,67$	$679,85 \pm 60,05$
Середні зміни від вихідних	$-2,7 \pm 0,3$	$-0,4$	$-22,17 \pm 2,01$	$+41,88 \pm 3,87$

Таблиця 4

Динаміка змін вмісту лептину та кортизолу на тлі лікування

Показники	Лептин, нг/мл		Кортизол, нмоль/л	
	піоглітазон	метформін	піоглітазон	метформін
Вихідні	$12,2 \pm 2,2$	$11,4 \pm 0,9$	515 ± 46	561 ± 49
Після лікування	$15,3 \pm 3,1$	$14,8 \pm 2,8$	457 ± 37	462 ± 40

раторних досліджень у майбутньому дадуть змогу з'ясувати ці моменти.

ВИСНОВКИ

1. Після тримісячного курсу лікування піоглітазоном або метформіном спостерігалися вірогідні зміни показників глікемії натще, HbA1c, ЧНП- α та індексу НОМА-IR.
2. Не виявлено вірогідної різниці між групами спостереження за даними глікемії натще, HbA1c, ЧНП- α та індексу НОМА-IR після тримісячного лікування.
3. У групі метформіну вміст інсуліну натще не змінився, натомість під впливом піоглітазону зміни були вірогідними, що може свідчити про економніше використання інсуліну.
4. Спостерігали слабкий зсув зі знаком "+" рівня С-пептиду в групі метформіну та протилежну тенденцію в групі піоглітазону.
5. Не виявлено вірогідних змін вмісту лептину та кортизолу в обох групах дослідження після курсу лікування.
6. Попередній аналіз одержаних результатів свідчить про можливість призначення піоглітазону як альтернативу метформіну хворим на ЦД-2, яких раніше не лікували.
7. Односпрямованість дії піоглітазону та метформіну щодо кінцевого ефекту та відмінність механізмів дії спонукають до подальшого вивчення варіантів їх комбінованого застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. — Київ; Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 688 с.
3. Anderson J., Carlquist J., Roberts W. et al. Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide : Markers for diabetes and cardiovascular risk? // *American Heart Journal* — 2007. — Vol. 153. — P. 67-73.
4. Basu R., Singh R., Basu A. et al. Obesity and type 2 diabetes do not alter splanchnic cortisol production in humans // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 90. — P. 3919-3926.
5. Bloomgarden Z.T. Insulin resistance concepts // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30, Suppl. 5. — P. 1320-1326.
6. Bornstein S., Uhlmann K., Haidan A. et al. Evidence for novel peripheral action of leptin as a

metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — P. 1235-1238.

7. Bray G.A. Autonomic and endocrine factors in the regulation of food intake // *Brain Res. Bull.* — 1985. — Vol. 14. — P. 505-510.
8. Chiodini I., Adda G., Scillitani A. et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: Relationship with chronic complications // *Diabetes Care* — 2007. — Vol. 30, №1. — P. 83-88.
9. Lee Z., Chan J., Yeung V. et al. Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young Chinese type 2 diabetes patients // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 22. — P. 1450-1457.
10. Lindmark S., Buren J., Eriksson J.W. Insulin resistance, endocrine function and adipokines in type 2 diabetes patients at different glycaemic levels: potential impact for glucotoxicity in vivo // *Clinical Endocrinology* — 2006. — Vol. 65. — P. 301-309.
11. Risner M.E., Saunders A.M., Altman J.F. et al. Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group: Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease // *Pharmacogenomics J.* — 2006. — Vol. 6. — P. 246-254.
12. Tsunekawa T., Hayashi T., Suzuki Y. et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects // *Diabetes Care* — 2003. — Vol. 26, №2. — P. 285-289.

РЕЗЮМЕ

Возможности влияния на варианты центральной и периферической инсулинорезистентности ранее не леченных больных сахарным диабетом 2-го типа

О.П. Кихтяк

Проведенное трехмесячное исследование показало положительное влияние пиоглитазона и метформина на маркеры центральной и периферической инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Снижение уровней глюкозы в крови, показателей HbA1c, индекса НОМА и фактора некроза опухолей α после лечения пиоглитазоном и метформинем свидетельствует об улучшении периферической чувствительности к действию инсулина. Снижение уровня инсулина натощак в группе

пиоглітазона може як свідетельствовать в пользу економного использования гормона, так и указывать на возможный механизм увеличения аппетита с последующей прибавкой веса больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, инсулин, С-пептид, HbA1c, индекс HOMA, фактор некроза опухоли альфа.

SUMMARY

Treating central and peripheral insulin resistance in naive type 2 diabetics

O. Kikhtyak

Three month treatment with pioglitazone and metformin showed statistically relevant improvement of the certain list of markers, which depicted central and peripheral insulin resistance. Decreases in glucose, HbA1c, HOMA-index and TNF- α following pioglitazone or metformin were documented. Nadir of fasting insulin level after pioglitazone administration witnesses for acquired thrifty behavior and may also explain increased appetite with subsequent weight gain.

Key words: type 2 diabetes, insulin resistance, insulin, C-peptide, HOMA-IR index, tumour necrosis factor alpha.

Дата надходження до редакції 15.09.2008 р.