

О.П. Кіхтяк

ПОШУК ЛАБОРАТОРНИХ КРИТЕРІЇВ ДОБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦД-2 ЗА ДАНИМИ ПЕРЕХРЕСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

ВООЗ визнала цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) неінфекційною епідемією. Рекомендації щодо лікування ЦД-2 розробляються різними організаціями, між поглядами яких знаходимо суттєві розбіжності.

Сьогодні в Україні розповсюджено декілька стратегічних підходів у лікуванні ЦД-2. Згідно з консенсусом ADA/EASD постулюється необхідність призначення метформіну як препарату першого вибору з подальшими варіантами комбінації на власний вибір лікаря [7]. Рекомендації AACE/ACE ґрунтуються на рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) як відправній точці добору терапії. Три інтервали значень HbA1c (6,5–7,6%; 7,6–9,0%; >9,0%) обумовлюють вибір серед низки можливих варіантів монотерапії або комбінованого лікування [34]. Українські «Стандарти...» дозволяють лікарю від самого початку вирішувати, як здійснювати лікування зважаючи, як сказано, на «той патогенетичний механізм, який переважає у конкретного хворого». Водночас не вказується, як визначати той або інший патогенетичний механізм [6].

Незважаючи на величезну роботу вчених і лікарів-практиків з аналізу значної низки досліджень, чіткі показання до призначення антидіабетичних лікарських засобів вимагають подальшого вивчення й уточнення. Саме тому у науковій літературі не припиняються широкі дискусії щодо препаратів або їх комбінацій, які мають призначатися під час ініціації лікування та на наступних етапах. Наприклад, низка авторів наполягають на одночасному призначенні глібенкламіду та метформіну [16]. Інші, після проведеного подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження, вважають за необхідне рекомендувати розиглітазон, метформін і глібенкламід [25]. Натомість автори публікації вважають, що слід продовжувати аналіз пошуку початкового лікування, оскільки виявляються нові, раніше не відомі особливості хворих. Дійсно, низкою вчених з'ясовано, наприклад, що контроль

однієї лише гіперглікемії не дає бажаного результату по усіх напрямках патогенезу ЦД-2. Зокрема, вказують, що такі гормони, як лептин, адипонектин, резистин, і цитокін чинник некрозу пухлин альфа (ЧНП-α) беруть участь у патогенезі ЦД-2 незалежно від гіперглікемії [17, 21].

Отже, єдиного погляду у світі на лікування ЦД-2 не існує. Більше того, до сьогодні не відомі конкретні лабораторні критерії, згідно з якими можна було б не емпірично, а з упевненістю призначити найбільш патогенетично виправдане лікування. З одного боку, це сумно, а з іншого — стимул до вдосконалення. Оптимістично наладнавшись на пошук, ми вирішили провести власне дослідження, мета якого — з'ясувати закономірності змін маркерів інсулінорезистентності клітин-мішеней на етапах патогенетичного розвитку цукрового діабету 2-го типу та уніфікувати критерії добору адекватної терапії. Виходили з того, що у кожного хворого може переважати певний варіант інсулінорезистентності або їх поєднання.

Розрізняють інсулінорезистентність жирової тканини, печінки, ендотелію, м'язів. Здійснений нами огляд літературних джерел виявив, що до маркерів інсулінорезистентності жирової тканини відносять зниження вмісту адипонектину, підвищення — лептину, резистину, ЧНП-α, неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК), тригліцеридів (ТГ) [3, 27, 40]. Зростання вмісту С-реактивного протеїну (СРП), аланінамінотрансферази (АЛТ) і глюкози в крові натще, а також зниження секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну (SHBG), що синтезуються у гепатоцитах, безпосередньо характеризують печінкову інсулінорезистентність [3, 32, 35]. На ендотеліальну інсулінорезистентність вказують мікроальбумінурія (МА), підвищення рівня судинної адгезійної молекули 1 (VCAM-1), а також речовин, що виділившись з інших тканин, впливають на функцію ендотелію. До них відносять адипонектин, ЧНП-α, СРП, ТГ [11, 24, 28]. Інсулінорезистентність м'язів визнача-

ють за допомогою HOMA-IR, а також вимірюючи рівні адипонектину, ТГ, НЕЖК, ЧНП- α , ЛДГ, лактату [10, 12, 22, 33].

Водночас мішенями впливу пероральних гіпоглікемічних препаратів є різні тканини. Отже, теоретично можливо, знаючи переважання того або іншого варіанта інсулінорезистентності або їх поєднання, призначити оптимальний препарат для лікування або комбінацію препаратів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Отже, оскільки метою дослідження було з'ясувати закономірності змін маркерів інсулінорезистентності клітин-мішеней на етапах патогенетичного розвитку ЦД-2 та уніфікувати критерії добору адекватної терапії, нами обрано структуру перехресного дослідження, суть якого полягає не в розширенні бази спостереження (кількість хворих), а в розширенні обсягу та ускладненні самих досліджень. Саме тому було обрано активно контрольоване перехресне дослідження. У такому дослідженні 40 хворих прирівнюються до 120 у паралельному за обсягом спостережень. Прототипом обраного нами дослідження було перехресне дослідження хворих на ЦД-2 із використанням глібенкламіду, глімепіриду (Амарил®) та метформіну з метою вивчення їх судинних ефектів на ішемічне прекондиціювання [9].

У нашому дослідженні взяли участь 85 осіб, із них 17 здорових (група контролю № 1) і 68 хворих на ЦД-2. Група контролю № 2 налічувала 21 хворого на ЦД-2. До участі у нашому дослідженні рандомізовані хворі деякий час (від 6 місяців до 6 років) лікувались епізодично, часто змінюючи лікарів і, як наслідок, способи лікування. Не отримавши позитивного результату, хворі переходили на домашні способи лікування і фітотерапію. Враховуючи цю обставину, ми провели роз'яснювальну роботу щодо необхідності постійного приймання лікарського засобу у суворій відповідності до рекомендацій, дотримання дієти і виконання дозованих фізичних навантажень щонайменше 30 хвилин на добу. Запорукою дотримання хворими рекомендацій було їх безкоштовне забезпечення засобами лікування. Слід зазначити, що жоден із включених у дослідження пацієнтів ніколи раніше не отримував інсулінотерапії. Ще раз підкреслимо, що саме відсутність чітких критеріїв добору препарату для хворих із ЦД-2 (насамперед лабораторних) давала можливість різним лікарям трактувати підходи до одного й того ж пацієнта по-різному.

Отже, у дослідження рандомізували хворих на

ЦД-2 середнього ступеня тяжкості без діабетичних ускладнень або із початковими стадіями ускладнень: діабетична ретинопатія непроліферативна стадія; діабетична нефропатія на стадії МА; діабетична полінейропатія. Для ідентифікації ступеня тяжкості користувались офіційним протоколом надання медичної допомоги хворим на ЦД-2, затвердженим Наказом МОЗ України [6]. Використовували два препарати-сенситайзери (метформін, піоглітазон) та один інсуліновий секретогог (Амарил®). Усі препарати по-різному впливають на інсулінорезистентність, але мають однакову здатність до зниження HbA1c (1,0-1,5% для бігуанідів, тіазолідиндіонів і похідних сульфанілсечовини) [5].

Рандомізованих пацієнтів розподілили на три групи, які відрізнялися лише послідовністю призначення препаратів. Щодо різних варіантів початку лікування ми керувались обґрунтованими міркуваннями. Варіант, запропонований для першої групи, продиктований низкою досліджень, де стверджується, що піоглітазон (препарат із групи тіазолідиндіонів) може розглядатися як препарат першої лінії [36, 37], а також як перший варіант монотерапії згідно з низкою праць [8, 19, 26] і консенсусом AACE/ACE 2009 р. [34]. Отже, першим препаратом першої групи був піоглітазон, після якого послідовно призначали метформін і глімепірид (Амарил®).

Згідно з консенсусами ADA й EASD від 2006 і 2009 рр., а також згідно з Наказом МОЗ України (№356 від 22.05.2009), протоколами надання медичної допомоги за фахом «ендокринологія» за умови ІМТ понад 30 кг/м² [6, 7], препаратом першої лінії для терапії ЦД-2 вважають метформін. Тому у другій групі хворі отримували на початку метформін, потім піоглітазон і на завершення — глімепірид (Амарил®). Тобто у перших двох групах на початку перехресного дослідження призначали послідовно два сенситайзери, залишаючи стимулятор виділення інсуліну на завершення дослідження.

Амарил® першим не призначали виходячи з рекомендацій більшості міжнародних інституцій, а саме: AACE, ACE, ADA, EASD, IDF. Винятком є Міжнародна діабетична федерація (IDF), яка виділяє обставину, за якої похідні сульфанілсечовини можуть бути препаратами першого вибору: призначення похідних сульфанілсечовини можливо лише за умови, якщо пацієнти не мають надміру ваги (ІМТ < 25 кг/м²), хоча пріоритет все ж залишається за метформіном [23]. У третій групі було вирішено призначити Амарил® у другу чергу після піоглітазону. Вважали некоректним призначити у середині

дослідження Амарил® після метформіну через протилежність їх дії на апетит, на протигагу спільній рисі гіліпепіриду (Амарил®) та піоглітазону щодо набирання ваги. Тому завершили дослідження у третій групі метформіном.

Для усіх пацієнтів тривав титраційний період (2 тижні) одним із трьох препаратів із подальшою терапією наступні 12 тижнів. Після цього лікування заміняли на інше двічі. Аби уникнути сумації дії попереднього препарату і поточного, тривалість лікування кожним препаратом складала 12 тижнів, після чого й проводили аналіз лабораторних даних. Отже, тривалість дослідження для кожного пацієнта складала 38 тижнів.

Тривалість дослідження впродовж трьох місяців було обрано не випадково. У першу чергу це відповідає міжнародним стандартам, а саме: за консенсусами ADA й EASD (2005 р., 2009 р.), AACE/ACE (2009 р.), добір наступного виду лікування здійснюють після періоду в 2-3 місяці. Крім того, за даними бібліографічних джерел, саме такий термін є виправданим для аналізу лікування. У цілій низці досліджень тіазолідиндіони і, зокрема, піоглітазон призначали на 12 тижнів [15, 31]. Вивчення ефектів метформіну переважно тривало від 8 до 12 тижнів [9, 39], і термін, що був достатнім для вивчення впливу гіліпепіриду (Амарил®), також коливався в межах від 8 до 12 тижнів [13, 38].

У хворих визначали такі лабораторні показники: АлТ, ЛДГ, лактат, глюкоза в крові натще, HbA1c, загальний холестерин, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЧНП-α, СРП, С-пептид, інсулін, тестостерон, кортизол, SHBG, лептин, адипонектин, глюкагон, резистин, VCAM-1, НЕЖК, МА, сечова кислота. Обчислювали ШКФ, а також індекси НОМА-β і НОМА-IR. Перелічені 28 параметрів аналізували у кожного хворого перед початком лікування та тричі після певного лікування, що у середньому складало 112 досліджень на пацієнта.

Вміст глюкози, HbA1c, холестерину, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), АлТ, сечової кислоти, СРП визначали на біохімічному аналізаторі «COBAS INTEGRA 400 plus». Імунохемілюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі Immulite 1000 визначали вміст ЧНП-α, SHBG, С-пептиду, інсуліну, тестостерону, кортизолу. Лептин, адипонектин, глюкагон, резистин, VCAM-1 визначали імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі Sunrise Tecan. Ензиматичним методом визначали неетерифіковані жирні кислоти. НОМА-індекс інсулінорезистентно-

сті (НОМА-IR) визначали за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) × інсулін натще (мкМО/мл) / 22,5. НОМА-індекс функції β-клітин острівців Лангерганса (НОМА-β) розраховували за формулою: $\text{НОМА-}\beta = 20 \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)} / (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} - 3,5)$.

В обов'язковий набір обстежень перед включенням у наукову програму вивчення входили загальні й біохімічні дослідження крові, загальний аналіз сечі, сеча на цукор і ацетон, сеча за Нечипоренком, а під час огляду в усіх пацієнтів вивчали неврологічний статус (використовували тип-термер, монофіламент, градуирований камертон), вимірювали АТ, пульс, визначали ІМТ. До інструментальних обстежень включили ЕКГ, Ехо-КГ, УЗД внутрішніх органів, за необхідності УЗД щитоподібної залози, Rtg грудної клітини, залучали до консультації суміжних фахівців (кардіолог, невролог, офтальмолог, нефролог).

Дослідження проводили в 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 проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA V.6.0, з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента. 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. Між досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз. Виразовували коефіцієнт лінійної кореляції (r) і його вірогідність (p). Коефіцієнт кореляції оцінювали як вірогідний за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення загальних тенденцій змін лабораторних показників залежно від способу лікування вирішено проаналізувати показники напередодні та після проведеної медикаментозної терапії обстежених хворих на ЦД-2. Зміни лабораторних показників до та після тримісячних курсів лікування трьома препаратами хворих на ЦД-2 наведено у табл. 1.

Після лікування піоглітазоном ЧНП-α і НОМА-IR вірогідно знижувалися ($p = 0,026$; $p = 0,038$ відповідно), у той час як адипонектин і VCAM-1 виявили

Таблиця 1

**Зміни лабораторних показників хворих на ЦД-2
напередодні та після тримісячної монотерапії певним
препаратом**

Лабораторні показники	M±m, до лікування	M±m, після лікування	p
Піоглітазон (n=44)			
ТГ, ммоль/л	2,97±0,63	1,82±0,13	0,097*
ЧНП-α, пг/мл	13,72±1,04	10,85±0,67	0,026**
Інсулін, мМО/мл	10,35±1,37	7,12±0,86	0,058*
НОМА-IR	5,55±0,77	3,57±0,48	0,038**
Адипонектин, мкг/мл	8,83±0,63	16,21±2,15	0,001**
VCAM-1, нг/мл	987,09±202,44	1659±217	0,028**
Метформін (n=44)			
ЛДГ, МО/л	168,95±3,73	157,69±3,44	0,031**
HbA1c, %	10,16±0,38	9,16±0,40	0,078*
НОМА-IR	5,55±0,77	3,99±0,45	0,098*
Адипонектин, мкг/мл	8,83±0,63	11,13±1,08	0,063*
Глюкагон, нг/мл	0,95±0,07	1,22±0,11	0,049**
VCAM-1, нг/мл	987,09±202,44	1561±213	0,061*
Глімепірид (Амарил®) (n=44)			
ЛДГ, МО/л	168,95±3,73	179,39±4,99	0,092*
Глюкоза, ммоль/л	13,09±0,72	10,77±0,72	0,029**
HbA1c, %	10,16±0,38	8,64±0,41	0,008**
ЧНП-α, пг/мл	13,72±1,04	11,46±0,66	0,087*
VCAM-1, нг/мл	987,09±202,44	2133±264	0,001**

Примітка: ** — вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$); * — тенденція до вірогідності ($0,05 < p < 0,1$).

вірогідні зміни у напрямку підвищення ($p=0,001$; $p=0,028$ відповідно). Тенденцію до зниження відзначено для тригліцеридів ($p=0,097$) та інсуліну ($p=0,058$).

Дійсно, згідно з низкою праць, на тлі призначення піоглітазону рівень тригліцеридів знижується [18]. Останні дослідження показали також, що тіазолідиндіони поліпшують ендотеліальні судинорухові реакції, пригнічують запальні та прокоагулянтні процеси, справляють потужні антипроліферативний і антиоксидантний ефекти [20]. За нашими даними, піоглітазон дійсно знижував рівень ЧНП-α — цитокину, що бере участь у реакціях неспецифічної резистентності організму в процесі запалення [1]. Позитивний вплив піоглітазону на рівень інсуліну, НОМА-IR, адипонектину підтверджує його роль у пригніченні інсулінорезистентності. Вірогідне підвищення адипонектину під впливом піоглітазону свід-

чить про його виражену дію щодо інсулінорезистентності жирової тканини (місце основного синтезу адипонектину) і опосередковану — на м'язи та судини (мішені впливу адипонектину). За даними літератури, позитивний вплив піоглітазону на інсулінорезистентність і його кардіопротекторні властивості проявляються без впливу на глікемію [14]. І дійсно, поруч із позитивним впливом піоглітазону на маркери інсулінорезистентності змін рівня HbA1c або глюкози у крові хворих на ЦД-2 не констатували.

Лікування метформіном виявило вірогідне зниження ЛДГ ($p=0,031$) і підвищення глюкагону ($p=0,049$). Спостерігалась тенденція до зниження HbA1c ($p=0,078$), а також до підвищення адипонектину ($p=0,063$) і VCAM-1 ($p=0,061$).

Відсутній цукрознижувальний вплив монотерапій піоглітазоном і метформіном (лише тенденція для HbA1c) за результатами нашого спостереження може свідчити про наступні етапи патогенетичного розвитку ЦД-2, які виникають після початкового. І.І. Дєдов, наприклад, запропонував п'ять етапів: вроджена схильність до гіперінсулінемії та ожиріння; надмірне харчування, недостатнє фізичне навантаження, порушення секреції інсуліну з інсулінорезистентністю; переростання попередньої стадії в порушення толерантності до глюкози та формування метаболічного синдрому; цукровий діабет 2-го типу з гіперінсулінізмом; цукровий діабет 2-го типу з виснаженням функції β-клітин та потребою в екзогенному інсуліні [2]. Враховуючи надмір ваги наших пацієнтів і слабку чутливість до сенситайзерів щодо зниження рівня глюкози в крові, ймовірно, слід думати про передостанню патогенетичну стадію ЦД-2.

Зафіксоване на тлі метформіну вірогідне підвищення глюкагону звертає увагу на відомий факт глюкагонзалежної стимуляції секреції інсуліну. Наприклад, у дослідженні хворих на ЦД-2 у Франції і на Сардинії виявили незначну мутацію рецептора глюкагону, яку пов'язали з глюкагонзалежним пригніченням виділення інсуліну, що стає причиною розвитку хвороби [29]. З цього приводу можна думати й про глюкагонорезистентність, оскільки підвищений рівень глюкагону натще на тлі метформіну ще більше підвищується. Водночас підйом ранкового глюкагону є реакцією на нічне пригнічення метформіном глюконеогенезу. Другою точкою прикладання глюкагону є ліпоцит, де глюкагон стимулює гідроліз тригліцеридів. У нашій роботі це підтверджується зворотною кореляцією глюкагону із ТГ ($r=-0,252$, $p=0,019$). Констатували також пряму кореляцію адипонектину з глюкагоном ($r=0,358$,

$p < 0,001$), що свідчить на користь позитивного зв'язку між підвищенням глюкагону натще та поліпшенням інсуліночутливості. Виявлене нами явище вимагає подальшого вивчення.

У результаті лікування глімепіридом (Амарил®) виявлено вірогідне зниження вмісту глюкози в крові натще ($p = 0,029$) і HbA1c ($p = 0,008$) та протилежну тенденцію змін VCAM-1 ($p = 0,001$). Тенденцію до зниження виявлено для ЧНП- α ($p = 0,087$) та до підвищення — для ЛДГ ($p = 0,092$).

За нашими даними, Амарил® проявив себе у першу чергу як дієвий гіпоглікемічний засіб (за вмістом HbA1c, глюкози у крові натще) без вірогідного впливу на рівень інсуліну або С-пептиду, що підтверджується й іншими дослідниками [4]. Водночас нами зафіксовано тенденцію до змін ЧНП- α , подібну до властивостей піоглітазону.

Цікаво, що під впливом усіх досліджених нами препаратів констатували підвищення вмісту VCAM-1. Проведений кореляційний аналіз показав існування прямого зв'язку між адипонектином і VCAM-1 ($r = 0,354$, $p = 0,001$). Пояснення цього факту може ґрунтуватися на знанні того, що в ендотелії через активацію MAPK-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 [30]. Це підтверджується у нашій роботі зворотною кореляцією VCAM-1 з глюкозою і НОМА-IR. Отже, позитивна кореляція VCAM-1 з адипонектином може вказувати на здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на MAPK-шлях в ендотелії під дією піоглітазону й глімепіриду (Амарил®) більшою мірою, ніж під впливом метформіну.

Порівняння дії препаратів між собою дозволило з'ясувати їх сильніші та слабкіші властивості. Виявили, наприклад, що метформін, на відміну від піоглітазону, вірогідно підвищував вміст ЧНП- α і знижував — ЛДГ, проявляв тенденцію до зниження ЛПНЩ і адипонектину.

Амарил®, на відміну від піоглітазону, вірогідно підвищував С-пептид і знижував адипонектин. Під його впливом спостерігалась тенденція до зниження рівня HbA1c, до підвищення — рівнів тригліцеридів, вмісту інсуліну та індексу НОМА- β .

На відміну від метформіну, Амарил® викликав вірогідне підвищення ЛДГ, індексу НОМА- β і тенденцію до зниження лактату в усіх хворих на ЦД-2.

Вивчення кореляційних зв'язків висвітлює особливості змін ЛДГ і лактату в дослідженні під впливом лікування. Зворотна кореляція глюкози і ЛДГ, яку ми спостерігали ($r = -0,253$, $p = 0,001$), може свідчити як про печінкове, так і про м'язове походження ЛДГ. У першому випадку під впливом ЛДГ лактат

перетворюється на піруват, а у другому — навпаки. Проте пряма кореляція інсуліну з лактатом ($r = 0,374$, $p = 0,006$) свідчить про її м'язове, а не печінкове походження. Адже відомо, що лактат, який більшою мірою синтезується у м'язах, потрапляє у подальшому в кров для захоплення печінкою і включення в глюконеогенез (цикл Корі). Відповідно ЛДГ, що вивчалася у нашому дослідженні, має м'язове походження. А тому можемо констатувати, що тенденція до підвищення ЛДГ під впливом глімепіриду (Амарил®) свідчить про його здатність посилювати утилізацію глюкози м'язами. А тенденція до зниження ЛДГ під впливом метформіну, поруч із його сприятливим впливом на HbA1c, може, по-перше, вказувати на його тропність до печінки, а по-друге, зняти з нього підозру щодо розвитку лактатацیدозу саме у наших хворих (відсутня навіть тенденція до підвищення лактату під впливом метформіну).

Враховуючи надмір ваги наших пацієнтів (або ожиріння I ступеня), що свідчить про достатній рівень інсуліну для контролю схуднення, а також зміни маркерів інсулінорезистентності під впливом сенситайзерів без достатнього цукрознижувального ефекту та наявності такого ефекту під впливом секретагогу, можемо думати про передостанню патогенетичну стадію ЦД-2 з наявною інсулінорезистентністю.

ВИСНОВКИ

1. Підвищення вмісту HbA1c $> 9,0\%$ свідчить про необхідність призначення глімепіриду (Амарил®).
2. Практично відсутній вплив глімепіриду (Амарил®) на досліджувані маркери інсулінорезистентності (крім тенденції до зниження ЧНП- α) вимагає його поєднаного призначення з метформіном або піоглітазоном.
3. Зниження адипонектину, підвищення ЧНП- α і тригліцеридів на тлі HbA1c $> 9,0\%$ вказує на необхідність призначення піоглітазону. Відсутній достатній вплив монотерапії піоглітазоном на вміст глюкози у крові та HbA1c передбачає його поєднане призначення з глімепіридом (Амарил®).
4. Тенденція до зниження рівня інсуліну з одночасним вірогідним зниженням індексу НОМА-IR під впливом піоглітазону може свідчити про його виражений вплив на інсулінорезистентність із ефективнішим використанням інсуліну на периферії.
5. Зі значного переліку проведених лабораторних досліджень лише підвищення індексу НОМА-IR на тлі HbA1c $> 9,0\%$ вказує на необхідність призначення метформіну. Метформін сприяв тенденції до змін HbA1c, індексу НОМА-IR і адипонектину. Тому

низький вміст адипонектину, високий рівень індексу HOMA-IR та підвищення HbA1c слід розглядати як імовірні лабораторні критерії призначення метформіну та такі, що вимагають подальшого вивчення із залученням більшої кількості хворих.

6. Відсутній достатній вплив монотерапії метформіном на вміст глюкози у крові та лише тенденція до зниження HbA1c з рівня >9,0% передбачає його поєднане призначення з глімепіридом (Амарил®).

7. Підвищення вмісту базального рівня глюкагону натще під впливом метформіну може свідчити про спробу метформіну подолати глюкагонорезистентність із метою відновити глюкагонзалежну стимуляцію секреції інсуліну. Зафіксовані зміни вимагають глибокого вивчення.

8. Вірогідне підвищення рівня VCAM-1 під впливом піоглітазону та глімепіриду (Амарил®) з тенденцією до підвищення цього показника під впливом метформіну на тлі прямої кореляції VCAM-1 з адипонектином може свідчити про відновлення чутливості інсуліну до МАРК-шляху в ендотелії та вимагає подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. — Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2001. — 624 с.
4. Камінський А.В., Самойлов А.А., Кисельова І.А. Синдром інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу та його медикаментозна корекція // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2002. — № 1. — С. 12-22.
5. Катеренчук В.І. Сучасна терапія цукрового діабету типу 2. // Новости медицины и фармации — 2010. — № 7. — С. 19-21.
6. Наказ МОЗ України №356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціалізацією «Ендокринологія».
7. Паньків В.І. Бігуаніди в лікуванні цукрового діабету 2-го типу. Сучасний погляд на проблему // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — №2. — С. 75-79.
8. Приступюк О. Сучасне медикаментозне лікування хворих на цукровий діабет 2 типу // Международный эндокринологический журнал — 2005. — № 2 — С. 29-33.
9. Abbink E.J., Pickkers P., Van Rosendaal F. Jansen, et al. Vascular effects of glibenclamide vs. glimepiride and metformin in type 2 diabetic patients // Diabetic Medicine. — 2002. — Vol. 19, № 2. — P. 136-143.
10. Adams J., Pratipanawatr T., Berria R. et al. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. // Diabetes. — 2004. — Vol. 3. — P. 25-32.
11. Barzilay J.I., Abraham L., Heckbert S.R., et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study // Diabetes. 2001. — Vol. 50. — P. 2384-2389.
12. Barzilay J.I., Cotsonis G.A., Walston J., et al. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged >or=70 years. Health ABC Study // Diabetes Care. — 2009 — Vol. 32(4) — P. 736-738.
13. Bhattacharya S.K., Madan M., Mahajan P., et al. Relationship between plasma leptin and plasma insulin levels in type 2 diabetes patients before and after treatment with glibenclamide and glimepiride // Indian J. Physiol. Pharma-col. — 2008. — Vol. 52, № 1. — P. 43-52.
14. Bloomgarden Z.T. Insulin resistance concepts // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, Suppl. 5. — P. 1320-1326.
15. Chappuis B., Braun M., Stettler C. Отличие эффективности пиоглитазона (ПГ) и розиглитазона (РГ) в отношении уровня постпрандиальной гликемии и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: проспективное рандомизированное перекрестное исследование (Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized crossover study) // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2007 // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — № 2. — С. 108-109.
16. Garber A.J., Piper B.A., Park J.S. Durable antidiabetic effect of glyburide/metformin tablets as initial therapy for type 2 diabetes // Diabetes. — 2001. — Vol. 50, Suppl. 2. — P. 451.
17. Gnacińska M., Małgorzewicz S., Stojek M., et al. Role of adipokines in complications related to obesity: a review // Adv. Med. Sci. — 2009. — Vol. 54(2). — P. 150-157.
18. Goldberg R.B., Kendall D., Deeg M., et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28(7). — P. 1547-1554.
19. Goldberg R.B. The new clinical trials with thiazolidinediones – DREAM, ADOPT, and CHICAGO: promises fulfilled? // Current Opinion in Lipidology — 2007. — Vol. 18 (4) — P. 435-442.

20. *Goldberg R.B.* Thiazolidinediones and vascular damage // *Diabetes & Obesity* — 2007. — Vol. 14 (2). — P. 108-115.
21. *Gulcelik NE, Usman A, Gürlek A.* Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications // *Endocrine*. — 2009. — Vol. 52. — P. 15-17.
22. *Gutierrez D.A., Puglisi M.J., Hasty A.H.* Impact of Increased Adipose Tissue Mass on Inflammation, Insulin Resistance, and Dyslipidemia. // *Curr. Diab. Rep.* — 2009 — Vol. 9(1) — P. 26-32.
23. *IDF Clinical Guidelines Task Force.* Global Guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
24. *Joussen A.M., Doehmen S., Le, M.L., et al.* TNF- α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations // *Molecular Vision*. — 2009. — Vol. 15. — P. 1418-1428.
25. *Kahn S.E., Hafner S.M., Heise M.A., et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 355. — P. 2427-2443.
26. *Kahn S.E., Zinman B.* Point: recent long-term clinical studies support an enhanced role for thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30(6). — P. 1672-1676.
27. *Lang K., Ratke J.* Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration // *Cell. Commun. Signal*. — 2009. — Vol. 7(1). — P. 27.
28. *Lim S., Caballero E., Swakowski P., et al.* Impairment in vascular reactivity and elevation of soluble intercellular adhesion molecule and vascular cell adhesion molecule precede the development of microalbuminuria and elevation of von Willebrand factor in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, Suppl. 1. — P. A 142.
29. *Mayo K.E., Miller L.J., Bataille D., et al.* International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family // *Pharmacol. Rev.* — 2003. — Vol. 55(1). — P. 167-194.
30. *Muniyappa R., Montagnani M., Kon Koh K., Quon M.J.* Cardiovascular Actions of Insulin // *Endocrine Reviews*. — 2007. — Vol. 28(5). — P. 463-491.
31. *Osei K., Gaillard T., Schusterb D.* Thiazolidinediones increase hepatic insulin extraction in African Americans with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. A pilot study of rosiglitazone // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56(1). — P. 24-29.
32. *Patti M.E., Kahn C.R.* Lessons from transgenic and knockout animals about noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 7. — P. 311-319.
33. *Phielox E., Mensink M.* Type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function // *Physiol. Behav.* — 2008. — Vol. 94(2). — P. 252-258.
34. *Rodbard Y.W., Blonde L., Braithwaite S.S.* (AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus [published correction appears in *Endocr. Pract.* 2008; 14:802-803]. *Endocrine Practice*. — 2007. — Vol. 13 (suppl. 1). — P. 1-68. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DVGuidelines2007.pdf>. Accessed for verification October 1, 2009.
35. *Schaalan M., El-Abhar H.S., Barakat M., et al.* Westernized-like-diet-fed rats: effect on glucose homeostasis, lipid profile, and adipocyte hormones and their modulation by rosiglitazone and glimepiride // *J. Diabetes Complications*. — 2008. — Vol. 11. (Epub ahead of print).
36. *Scherthaner G., Mathews D.R., Charbonnel B., et al.* Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2004. — Vol. 89, № 12. — P. 6068-6076.
37. *Sharma P.K., Bhansali A., Sialy R., et al.* Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus // *Clinical Endocrinology*. — 2006. — Vol. 65, № 6. — P. 722-728.
38. *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.
39. *Yajima K., Shimada A., Hirose H., et al.* "Low dose" metformin improves hyperglycemia better than acarbose in type 2 diabetics // *The Review of Diabetic Studies*. — 2004. — Vol. 1, № 2. — P. 89-94.
40. *Yamauchi T., Kamon J, Ito Y.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // *Nature*. — 2003. — Vol. 423. — P. 762-769.

РЕЗЮМЕ

Поиск лабораторных критериев выбора оптимального сахароснижающего препарата для лечения больных СД-2 по данным перекрестного исследования

О.П. Кихтяк

Проведено перекрестное исследование больных сахарным диабетом 2-го типа с целью унификации критериев выбора адекватной терапии. Определен ряд лабораторных показателей, указывающих на возможность оптимального назначения препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулин, адипонектин, глюкагон, инсулинорезистентность.

SUMMARY

Search for laboratory criteria of choice of optimal antihyperglycemic preparation for treatment of type 2 diabetes mellitus on the basis of the crossover study

O.P. Kikhtiak

Crossover study was conducted in order to discover optimal laboratory criteria for pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. A list of laboratory tests was established showing much more opportunities in the treatment of type 2 diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin, adiponectin, glucagon, insulin resistance.

Дата надходження до редакції 21.08.2010 р.