

Н.В. Скрипник, д.м.н., професор кафедри ендокринології з курсами фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я Івано-Франківського національного медичного університету



Н.В. Скрипник

# Ефекти комбінованої цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом, які мешкають у регіонах Українських Карпат

**Розвиток і прогресування метаболічного синдрому (МС) є однією з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності.**

Питання, пов'язані з патогенезом, гіперглікемією, глюкозотоксичністю, глікозуванням структурних білків, дисліпідемією, оксидативним стресом, артеріальною гіпертензією (АГ), вісцеральним ожирінням, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), імунологічними змінами, рівнем адипоцитокінів, функціональним станом щитоподібної залози (ЩЗ), особливостями клінічного перебігу та лікування МС, наразі є дискусійними.

Результати досліджень останніх років змінили наші уявлення стосовно адипоцитів, які більше не розглядаються як пасивне депо накопичення надлишку енергії у формі триацилгліцеролів, а визначаються як клітини, що активно регулюють шляхи, відповідальні за енергетичний баланс. Їхня активність контролюється нейрогуморальною системою. А.Г. Pittas і співавт. висвітлили ключову роль жирової тканини як ендокринного органу, який секретує низку факторів, названих адипокінами. Зі збільшенням маси вісцерального жирового депо зростає секреція вільних жирних кислот, фактора некрозу пухлини (TNF $\alpha$ ), інтерлейкінів (ІЛ), адипокінів і та інших чинників, що знижують чутливість тканин до інсуліну і сприяють розвитку інсулінорезистентності (ІР). Ученими доведено, що дефіцит адипонектину призводить до розвитку ІР, ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, а також артеросклерозу. Крім того, існують твердження, що адипонектин є сполучною ланкою між ожирінням, ІР, ЦД 2 типу і атеросклерозом.

Роль резистину у тварин і особливо у людей все ще залишається невизначеною як за фізіологічних умов, так і за наявності інсулінорезистентних станів, у тому числі асоційованих з маніфестним ЦД 2 типу. Проте низка повідомлень указує на підвищений рівень резистину в сироватці крові у хворих на ЦД та ожиріння. Водночас вирішення питання про роль резистину у формуванні асоційованої з ожирінням резистентності до інсуліну є складним завданням через наявність суперечливих даних. Вплив резистину на ІР досі залишається не вивченим.

Останніми роками була сформульована концепція, згідно з якою в патогенезі ожиріння значну роль відіграє запальний процес. Роль останнього у формуванні кардіальних ускладнень у наш час розглядається у новому світлі у зв'язку з накопиченням даних про те, що ожиріння – це хронічне субклінічне запалення. Жирова тканина разом із паракринними і ендокринними властивостями слугує джерелом прозапальних цитокінів. На думку U.N. Das, системне запалення низького ступеня є тим чинником, який впливає на розвиток не тільки ожиріння, а й інших компонентів МС – ІР, АГ, ЦД 2 типу. На етапі сучасних уявлень про запалення істотний інтерес викликають такі маркери, як TNF $\alpha$ , ІЛ-6, С-реактивний білок (СРБ). Численні дослідження свідчать про те, що ІР у разі ожиріння пов'язана з хронічним запаленням і підвищеним рівнем цитокінів, які здатні активувати білки – супресори сигнальних цитокінів (SOCS) у тканинах. Встановлено, що у випадку ожиріння адипоцити експресують підвищений рівень TNF $\alpha$ , який, у свою чергу,

стимулює синтез ІЛ-6, що виконує роль головного регулятора продукції печінкою білків гострої фази – СРБ, сироваткового амілоїду А, фібриногену, фактора Вілебранда, компонентів системи комплементу, інгібітора активатора плазміногену, аполіпопротеїну тощо.

Виходячи зі встановлених у дослідженнях нових ланок патогенезу МС, пов'язаних між собою, цікавою, на наш погляд, є спроба застосування препаратів, що здатні одночасно коригувати ці розлади. Першорядним завданням є вчасно розпочати лікування, що включає як немедикаментозні, так і медикаментозні методи корекції метаболічних порушень, причому необхідно враховувати можливі метаболічні ефекти і органопротективну дію лікарських засобів. Попри те що останніми роками було опубліковано багато оглядів щодо терапії ЦД 2 типу, у разі лікування МС слід керуватися критеріями контролю рівня глюкози натще, постпрандіальної глікемії, глікозильованого гемоглобіну (HbA $_{1c}$ ) відповідно до консенсусу ADA і EASD (2009), рекомендацій Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD, 2009), наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 № 356 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія».

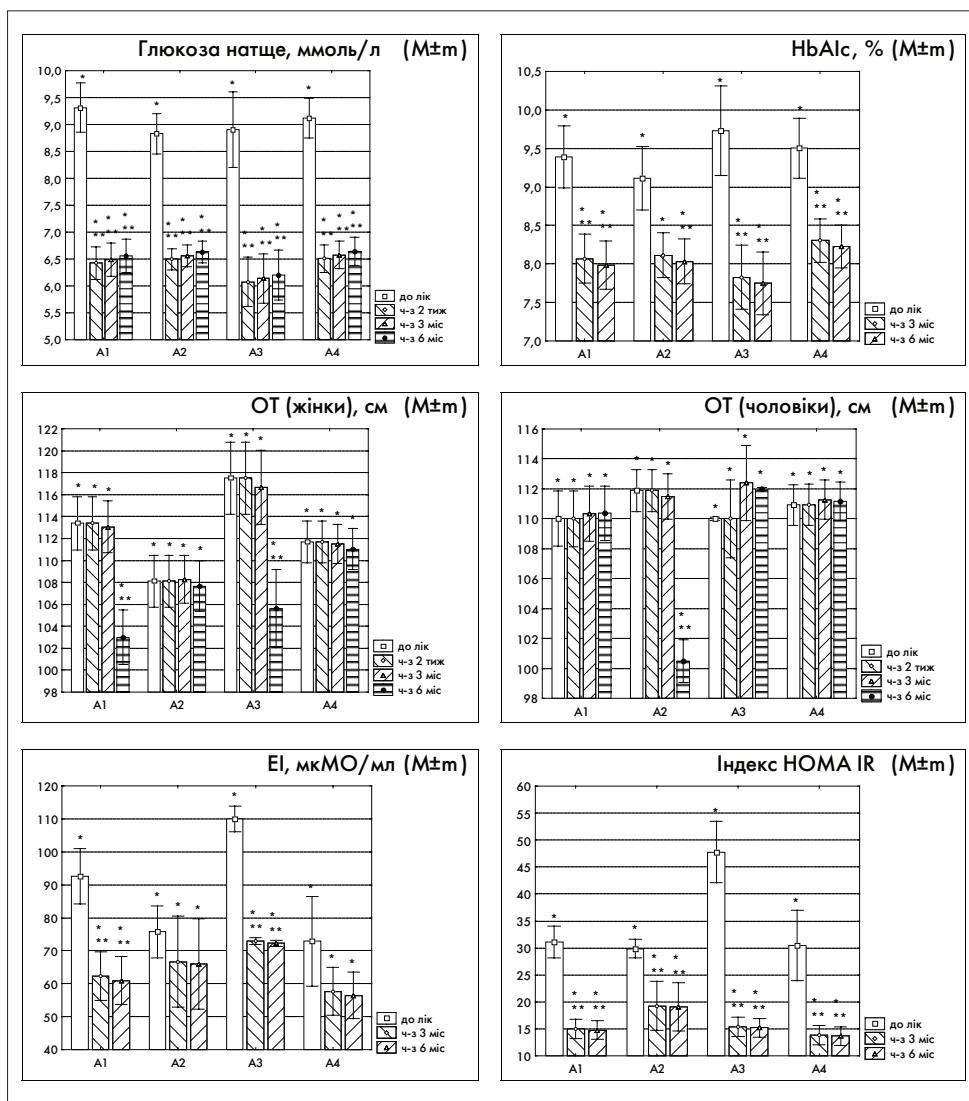
Вплив хронічної гіперглікемії на розвиток судинних ускладнень ЦД 2 типу підтверджений міжнародними рандомізованими багатокентровими дослідженнями: UGDP (1971), UKPDS (1998), PROACTIVE (2004), DIGAMI 2 (2005), ACCORD (2008), VADT і ADVANCE (2008). Доцільність призначення адекватної цукрознижувальної терапії підтверджена можливістю впливу останньої на прогностично значущий показник HbA $_{1c}$ , при цьому варто прагнути досягнення цільових рівнів, що асоціюється з максимально позитивним ефектом терапії. Відповідно до останнього консенсусу ADA і EASD (2009) рівень HbA $_{1c}$  повинен становити <7%. Контроль HbA $_{1c}$  слід проводити кожні 3 місяці до досягнення цільового рівня, надалі – кожні 6 місяців.

Відповідно до сучасних рекомендацій серед цукрознижувальних засобів чільне місце в терапії МС посідають бігуаніди, з яких слід розпочинати лікування. Метформін є препаратом першої лінії для лікування ЦД 2 типу у всіх хворих незалежно від маси тіла, а також основним компонентом комбінованої цукрознижувальної терапії. Препарат гліметірид має стимулюючий вплив на  $\beta$ -клітини підшлункової залози та поліпшення чутливості тканин до інсуліну, тобто зниження ІР у хворих на ЦД. Препарат ефективний упродовж 24 год, призначається 1 р/добу (доза становить від 1 до 8 мг). Гліметірид зв'язується не з класичним рецептором сульфонілсечовини, а з іншим білком, сполученим з АТФ-залежними калієвими каналами  $\beta$ -клітин. У зв'язку з цим гліметірид пришвидшує вивільнення інсуліну  $\beta$ -клітинами, має кардіопротекторну дію.

**Мета дослідження** – вивчення впливу комбінованої терапії гліметіридом і метформіном на показники вуглеводного обміну, ІР, рівень адипоцитокінів та прозапальних цитокінів у хворих на ЦД з МС в умовах йодної недостатності.

## Матеріал і методи

Обстежено 69 осіб, які постійно проживають у Карпатському регіоні України; учасники дослідження перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної



**Рис. 1.** Динаміка зміни показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у разі застосування терапії гліметіридом та метформіном

Примітки:

- \* різниця вірогідна порівняно з показником у здорових осіб ( $p < 0,05$ );
- \*\* різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

лікарні. МС діагностували, користуючись критеріями International Diabetes Federation (IDF). Пацієнти були розділені на 2 групи: осіб з йодним дефіцитом (ЙД,  $n=26$  хворих, мешканці високогір'я і передгірного ярусу) і хворих, які проживають в регіоні, де вісутній ЙД ( $n=43$ , мешканці рівнинного ярусу Карпат). Контрольну групу обстеження становили 15 практично здорових осіб.

Ступінь ІР встановлювали за рівнем базальної інсулінемії (ЕІ), показниками індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), індексами ІР (НОМА ІР та Саго). Показник НОМА ІР обчислювали за формулою: НОМА ІР = глюкоза крові натще (ммоль/л)  $\times$  інсулін крові натще (мкОД/л) / 22,5. Індекс Саго обчислювали за формулою: глюкоза (ммоль/л) / інсулін (мкОД/л).

Рівні СРБ, ІЛ-6 і TNF $\alpha$  визначали методом ELISA, концентрацію адипонектину, резистину – імуноферментним методом.

З метою оцінки важкості ЙД використовували рекомендації ВООЗ/ЮНІСЕФ/ІССІД: збільшення розміру щитовидної залози за даними пальпаторного обстеження і частота тиреоїдиту за даними УЗД, медіана екскреції йоду із сечею, рівень ТТГ.

## Результати та обговорення

Нами обстежено 69 хворих на ЦД 2 типу з МС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ендокринології

Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Хворі були розділені на 4 підгрупи, репрезентативні за віком, статтю, ступенем компенсації ЦД: 1 підгрупа – хворі на МС з наявністю ЙД (1А), 2 підгрупа – хворі на МС без ЙД (2А), 3 підгрупа – хворі на ЦД 2 типу з МС і гіпотиреозом (3А), 4 підгрупа – хворі на ЦД 2 типу з МС і НАСГ (4А). Лікування хворих на ЦД 2 типу з МС проводилося відповідно до консенсусу ADA і EASD (2009). З метою профілактики МС було рекомендовано модифікацію способу життя, раціональне харчування, призначена медикаментозна терапія. Обстежені хворі отримували цукрознижувальні препарати групи сульфонілсечовини (Гліметірид (гліметірид) ВАТ «Фармак» 4 мг до 2 таблеток на добу) та засоби групи бігуанідів (Діаформін (метформін) ВАТ «Фармак» до 2000 мг на добу). Стан хворих оцінювали у момент прибуття до стаціонару, на 14-й день лікування та через 3 і 6 міс. В обстежених мав місце андрійний тип ожиріння. Обчислення загальноприйнятих індексів ІР, зокрема ІМТ, вказує на наявність істотної ІР у хворих: ІМТ становив  $35,34 \pm 0,83$  кг/м $^2$  у хворих на МС з ЦД 2 типу, у той час як у практично здорових осіб ІМТ був  $24,57 \pm 0,34$  кг/м $^2$ , ОТ у жінок становила  $111,55 \pm 0,95$  см, у чоловіків –  $112,69 \pm 0,85$  см. Аналіз результатів обчислення індексу Саго показав істотний ступінь ІР ( $0,25 \pm 0,02$ ) порівняно з групою контролю ( $0,20 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ), індекс НОМА ІР перевищував норму у 9,1 раза.

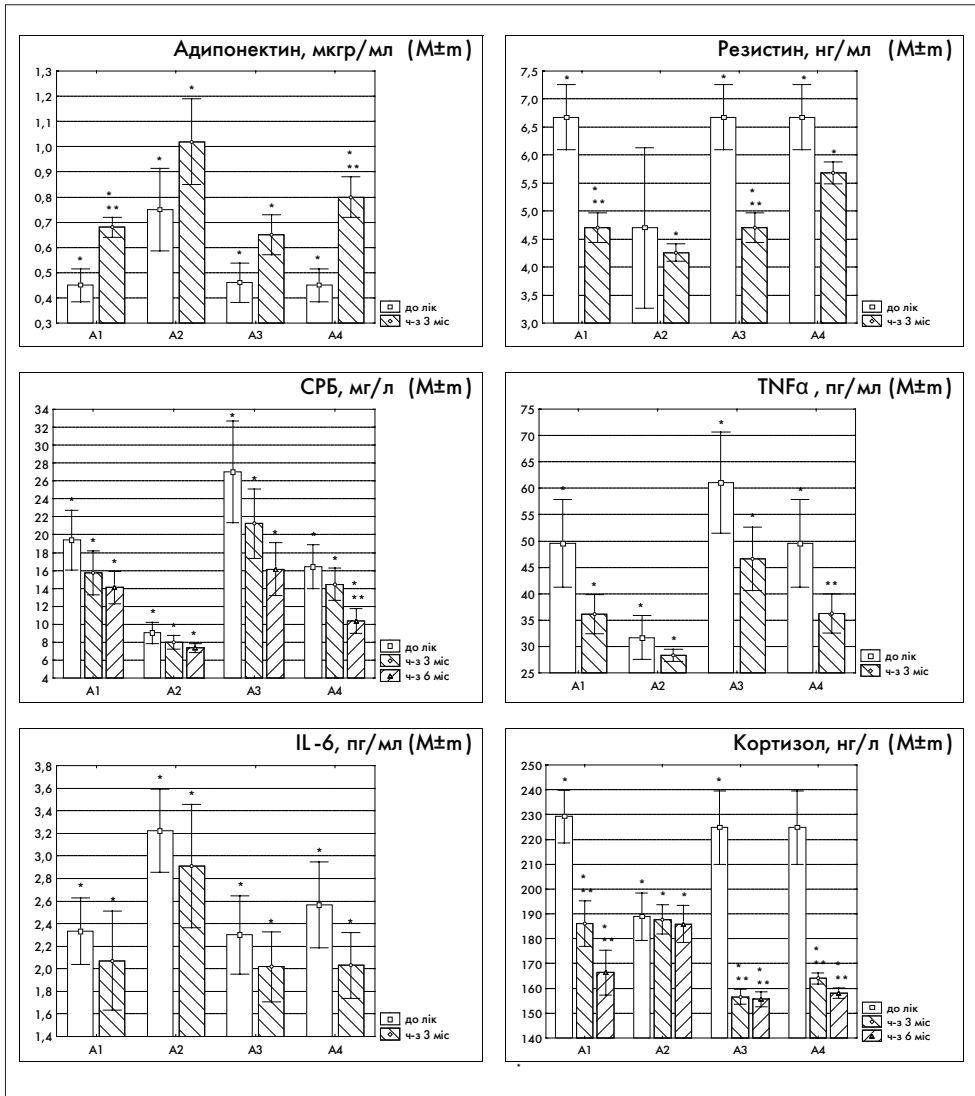


Рис. 2. Динаміка рівня показників адипонектину, резистину, прозапальних цитокінів, СРБ та кортизолу під час застосування терапії глімепіридом і метформіном

Примітки:

- \* різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ );
- \*\* різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

Серед обстежених хворих до лікування домінувала декомпенсація захворювання (86% випадків). Слід також відзначити, що всі хворі на ЦД 2 типу з МС у поєднанні з гіпотиреозом до лікування були в стадії субкомпенсації (7% випадків) і декомпенсації (93% випадків). Аналіз результатів дослідження ступеня глікозування гемоглобіну як маркера тривалості персистенції гіперглікемії показав вірогідне збільшення відносного вмісту  $HbA_{1c}$  у хворих порівняно з групою контролю. Рівень  $HbA_{1c}$  у хворих до лікування становив  $9,39 \pm 0,40\%$ , після лікування –  $7,99 \pm 0,31\%$ . Дослідження вмісту інсуліну в крові натще вказує на гіперінсулінемію ( $92,55 \pm 8,43$  мкМО/мл), що значно перевищує відповідний показник у групі контролю ( $11,84 \pm 0,13$  мкМО/мл;  $p < 0,001$ ). Значний рівень гіперглікемії та гіперінсулінемії в обстежених хворих вказує на наявність істотного ступеня периферійної тканинної ІР, що підтверджується вірогідним збільшенням індексу Саго. Інший, більш показовий, маркер ступеня ІР – НОМА ІР – зростає порівняно з таким у пацієнтів групи контролю інтенсивніше.

Аналіз впливу комбінованої терапії глімепіридом і метформіном у пацієнтів з ЦД 2 типу і МС на перебіг захворювання виявив такі результати: під впливом терапії поліпшення самопочуття, зменшення ознак астенизації, диспептичних проявів, болю в нижніх кінцівках були виявлені лише на 10-12-й день від початку лікування. До 14-15-го дня лікування у пацієнтів усіх підгруп зникли спрага і сухість у роті. У зазначений термін у більшості хворих зменшувалися біль і відчуття важкості в правій підреберній ділянці, диспептичні явища. Рисунок 1 відображає динаміку змін показників вуглеводного обміну та ІР у хворих на ЦД 2 типу і МС з різних клімато-географічних ярусів Українських Карпат у разі лікування метформіном та глімепіридом. Через 2 тиж від початку терапії було зареєстровано зниження рівня глікемії натще: у хворих ІА групи на 14-й день лікування рівень глікемії натще знизився на 31%, у хворих 2А групи – на 26,4%, 3А групи – на 31,8%, 4А групи – на 28,6% порівняно з показниками до лікування (в усіх випадках  $p < 0,05$ ).

Аналогічно зменшувалася глікемія натще через 3 і 6 міс лікування ( $p < 0,05$ ). Після лікування рівень постпрандіальної глікемії

у хворих усіх груп вірогідно зменшився на 23-26% ( $p < 0,05$ ). Водночас через 2 тиж, 3 та 6 міс після закінчення курсу лікування у хворих досліджуваних груп рівень постпрандіальної глікемії був вірогідно вищим від показників у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Аналіз свідчить, що під впливом базисної терапії вміст  $HbA_{1c}$  у крові через 3 міс лікування вірогідно знизився лише в групах ІА, 3А та 4А відповідно на 14,1, 19,5 та 12,5% ( $p < 0,05$ ), а в групі 2А цей показник мав лише тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). Через 6 міс після закінчення курсу лікування у всіх хворих вміст  $HbA_{1c}$  продовжував знижуватися ( $p < 0,05$ ). Слід також наголосити, що компенсації ЦД за рівнем глікемії та  $HbA_{1c}$  під впливом базисної терапії вдалося досягнути у 22% пацієнтів, 78% хворих знаходились у стані субкомпенсації.

Рівень інсуліну у крові натще через 3 і 6 міс лікування вірогідно знизився в групах ІА, 3А, 4А ( $p < 0,05$ ), однак фактична нормалізація показника після лікування не була зареєстрована. Водночас через 6 міс після лікування вміст інсуліну в крові у хворих груп ІА, 3А, 4А знизився відповідно на 34,2; 34,4 і 22,5% ( $p < 0,05$ ). Курс лікування комбінацією глімепіриду + метформіну тривалістю 6 міс сприяв стабільній довготривалій нормалізації вмісту глюкози у крові (понад 6 міс). Динаміка змін індексу НОМА ІР: після проведеного курсу лікування цей показник у групі ІА знизився у 2 рази; у групі 2А – у 1,6 рази; 3А – у 3,14 рази; у групі 4А – у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ); однак досліджуваний індекс не нормалізувався і був вірогідно вищим від показників у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Динаміка змін показників загальноприйнятих індексів ІР, зокрема ІМТ, не вказує на істотне зменшення ІР у всіх групах хворих: показник вірогідно не зменшувався через 2 тиж і 3 міс ( $p > 0,05$ ), у той час як під впливом терапії вдалося досягнути вірогідного зменшення ІМТ тільки через 6 міс лікування. Так, зміни спостерігались тільки в групах ІА і 2А і перевищували показники до лікування відповідно на 9,5 і 13,1% ( $p > 0,05$ ). До характерних ознак ІР слід віднести також наявність абдомінального ожиріння, яке визначають

за критеріями IDF щодо ОТ. Зауважимо також, що вірогідне зменшення ОТ у жінок спостерігалося тільки через 6 міс базисного лікування в групах ІА та 3А (відповідно на 9,2 і 10,2%;  $p < 0,05$ ), вірогідне зменшення ОТ у чоловіків – у групі 2А (на 10,2%;  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи рівень адипонектину та резистину, прозапальних цитокінів (TNFα, IL-6), СРБ, ЕІ, кортизолу у хворих на ЦД 2 типу з МС в динаміці лікування метформіном та глімепіридом, нами виявлено таке: через 3 міс від початку лікування було зареєстровано вірогідне збільшення рівня адипонектину у хворих групи ІА – на 33,9%, 4А – на 43,7% порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ).

Водночас констатовано вірогідне зменшення рівня резистину у хворих групи ІА на 29,6%, групи 3А – на 29,7% порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ). Ми не спостерігали вірогідних змін рівнів адипонектину в групах 2А та 3А, а також резистину в групах 2А та 4А під впливом лікування, хоча ці показники виявляли тенденцію до нормалізації ( $p > 0,05$ ).

Активізація системи адипоцитокінів відіграє важливу роль у формуванні ІР. Результати наших досліджень засвідчують, що у хворих на ЦД 2 типу з МС під впливом базисного лікування зниження ІР та нормалізація глікемії приводили до підвищення рівня адипонектину та зниження рівня резистину (рис. 2).

Аналізуючи динаміку рівнів прозапальних цитокінів, слід констатувати відсутність потужних впливів терапії на активацію системи прозапальних цитокінів, формування мікрозапалення у хворих на ЦД 2 типу з МС в усіх обстежених групах: показники TNFα, IL-6, СРБ мали тенденцію до зниження, але ці зміни не були вірогідні ( $p > 0,05$ ). Слід також констатувати, що встановлено істотне вірогідне зниження рівня кортизолу під впливом базисного лікування через 3 і 6 міс (у хворих групи ІА – на 27,4%, групи 3А – на 30,8%, групи 4А – на 29,1%) порівняно

з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Таким чином, задовільний глікемічний контроль під впливом комбінованої терапії глімепіридом і метформіном у хворих на ЦД 2 типу з МС супроводжується вірогідним зменшенням ІР, гіперінсулінемії, гіперкортизолемії, збільшенням рівня адипонектину, зменшенням рівня резистину та тенденцією до зниження рівнів прозапальних цитокінів.

Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу комбінованої терапії глімепіридом і метформіном на показники клітинного, гуморального імунітету, функціональний стан печінки у хворих на ЦД 2 типу з МС, що сприятиме підвищенню ефективності терапевтичних заходів і зменшенню прогресування судинних ускладнень.

## Висновки

1. Доведено високу ефективність комбінованої терапії з включенням глімепіриду та метформіну на показники вуглеводного обміну, ІР, зменшення рівнів гіперінсулінемії та компенсації ЦД у хворих, які мешкають в регіонах Українських Карпат.

2. Виявлено позитивний вплив комбінованої терапії глімепіридом і метформіном на цитокіновий профіль: збільшення рівнів адипонектину, зменшення рівнів резистину та тенденцію до зниження рівнів прозапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу з МС.

3. Під впливом терапії глімепіридом і метформіном спостерігалось вірогідне зменшення гіперкортизолемії.

4. Усі отримані дані позитивного впливу лікування глімепіридом і метформіном зафіксовані на тлі зниження маси тіла і помірного зменшення ОТ.

5. Оптимізація діагностики та лікування хворих на ЦД 2 типу з урахуванням ІР сприятиме підвищенню ефективності терапевтичних заходів і зменшенню прогресування судинних ускладнень.

**Діапірид®**  
Glimepiride

"Медовий місяць хворого на діабет 2-го типу збережений на роки!"

телефон гарячої лінії  
0-800-308-555

ВАТ «Фармакс» 04083 м. Київ, вул. Фрунзе, 91  
тел.: (044) 531-90-76  
www.farmax.ua

Фармакс