

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

КІХТЯК ОЛЕСЯ ПАВЛІВНА

УДК: 616.379–008.64–06:616.379.2]–02–08

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МІШЕНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТИПУ 2 ТА ШЛЯХИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Тернопіль – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук **Нещерет Олександр Павлович**, Державна установа „Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України”, провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології цукрового діабету.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН і НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України **Резніков Олександр Григорович**, Державна установа „Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України”, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації;

доктор медичних наук, професор **Абрамов Андрій Володимирович**, Запорізький державний медичний університет, професор кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Файфура Василь Васильович**, Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”, професор кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 24 червня 2011 року об 11 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 21 травня 2011 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цукровий діабет, за визначенням Експертної ради з діагностики та класифікації діабету Американської діабетичної асоціації, належить до метаболічних захворювань (Nathan D.M. et al., 2006). Згідно з оцінками експертів, до 2030 року загальносвітова кількість хворих на цукровий діабет досягне 366 млн (WHO, 2008).

В Україні на 1 січня 2009 р. зареєстровано 1138120 хворих на цукровий діабет (2,5 % чисельності населення). Людей із недиагностованою патологією більше в 3-4 рази (Державна цільова Програма “Цукровий діабет” на 2009–2013 рр.). В останні 5–10 років зросла частка померлих від цукрового діабету на 21,1 % (у чоловіків – на 16,0 %, у жінок – на 24,8 %) (Дорогой А.П., 2007; Литвинова Л.О., Тонковид О.Б., 2008). Кількість хворих на цукровий діабет збільшується головним чином за рахунок розвитку цукрового діабету типу 2, на який страждає 85–90 % загальної кількості хворих на цукровий діабет (Єфімов А.С., 2004; Тронько М.Д., 2010).

У патогенезі цукрового діабету типу 2 важливу роль відіграють дефекти інсулінової секреції, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність (Becker K.L., 2001; Deng S. et al., 2004; Боднар П.М., 2005). Крім цього, розвиток цукрового діабету типу 2 майже завжди супроводжується ожирінням (Preis S.R. et al., 2010).

У вітчизняних “Стандартах діагностики та лікування” (Тронько М.Д., 2007, 2010) наголошується, що “перевагу слід надавати препаратам, які діють на той патогенетичний механізм, який переважає у конкретного хворого”, але алгоритми для вибору методологічних підходів у лікуванні потребують суттєвого удосконалення. Водночас розробка нових фармакологічних препаратів не усуває проблеми пошуку критеріїв більш раціонального призначення лікарських засобів (Tamblyn R., 2003; Gray J., 2007). З огляду на це, суттєво зростає значення наукового інформаційного забезпечення як передумови правильного призначення цукрознижувальних лікарських засобів у практиці діабетології, що є пріоритетним напрямком в роботі Європейського агентства з оцінки лікарських препаратів Європейського Союзу. Шляхи подальшого підвищення якості медичної допомоги хворим на цукровий діабет типу 2 інтенсивно розробляються в Україні (Тронько Н.Д., Єфімов А.С., 2005).

Евглікемія – є однією з головних первинних кінцевих точок в лікуванні цукрового діабету типу 2, але шляхи її досягнення різняться (Сергієнко О.О., 2004; Боднар П.М., 2005; Полторак В., Караченцев Ю., 2005). Як показали результати UKPDS, навіть інсулінотерапія втрачає ефективність через 9 років лікування хворих на цукровий діабет типу 2 (UKPDS, 1999).

Термін “цукровий діабет типу 2” базується на нових даних стосовно патогенезу захворювання, що визначає необхідність вдосконалення саме патогенетичного його лікування (Маньковський Б.Н., 2009). Понад 90 % пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 мають інсулінорезистентність. Під терміном “інсулінорезистентність” розуміють послаблення ефекту

інсуліну щодо захоплення і метаболізму глюкози в клітині. Інсулінорезистентність прогресує від незначної до вираженої і водночас супроводжується помірною чи вираженою гіперінсулінемією або навпаки інсулінопенією (Корпачов В.В., 2006; Маньковський Б.Н., 2009; Тронько М.Д., 2010). Тому кожний етап патогенезу вимагає різного терапевтичного підходу в залежності від рівня чи виду інсулінорезистентності (Ефимов А.С., 2000; Phillips P.J., Twigg S. M., 2010). Слід враховувати, що інсулінорезистентність є неоднорідною і має відношення до різних тканин-мішеней. Виділяють печінкову, жирову, ендотеліальну та м'язову інсулінорезистентність (Natali A. et al., 2006; Abdul-Ghani M.A. et al., 2007). Відповідно кожен із цих видів інсулінорезистентності характеризується притаманними лише йому лабораторними маркерами (Olefsky J.M., 2000; Geloneze V., Tambascia M.A., 2006; Bloomgarden Z.T., 2007).

Отже, з'ясування патогенезу інсулінорезистентності, а також виявлення переважання того чи іншого виду інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 надасть змогу оптимально добирати лікарські препарати для патогенетично обґрунтованого лікування хворих на цукровий діабет типу 2 (Тронько Н.Д., Ефимов А.С., 2005; Паньків В.І., 2007; Fuke Y. et al., 2010). Відомо, наприклад, що бігуаніди сильніше впливають на інсулінорезистентність печінки, тіазолідиндіони – на інсулінорезистентність м'язів і меншою мірою жирової тканини (Bailey C.J., 2005; Molavi V. et al., 2007). Водночас точних лабораторних критеріїв для практичного використання таких препаратів не розроблено.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Клініко-експериментальне обґрунтування нових методів діагностики, профілактики та лікування ендокринопатій” (номер державної реєстрації 0106U012662) і науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція” (номер державної реєстрації 0106U012669). Здобувач є співвиконавцем зазначених НДР. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 57 від 22 березня 2007 року).

Мета дослідження – з'ясувати закономірності змін маркерів інсулінорезистентності тканин-мішеней в патогенезі цукрового діабету типу 2 та обґрунтувати критерії вибору адекватної корекції цукрознижувальними препаратами.

Завдання дослідження:

1. Структурувати відомі маркери інсулінорезистентності відповідно до патогенетичного розвитку цукрового діабету типу 2.
2. Проаналізувати закономірності змін лабораторних показників інсулінорезистентності

до і після призначення антидіабетичних лікарських засобів хворим з цукровим діабетом типу 2 та в умовах експерименту на моделі цукрового діабету типу 2.

3. Зіставити динаміку змін маркерів різних типів інсулінорезистентності тканин-мішеней (ендотеліальна, печінкова, жирова, м'язова) під впливом окремих лікарських засобів.

4. Визначити специфічні лабораторні показники як критерії для персонального добору лікарського засобу, виходячи з його визначальних особливостей впливу на виявлену ланку патогенезу і переважаючі мішені інсулінорезистентності.

5. Створити просту і доступну у користуванні схему (програму) вибору лікарського засобу з урахуванням результатів визначення комплексу специфічних лабораторних показників.

Об'єкт дослідження – патогенез інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2.

Предмет дослідження – особливості змін маркерів інсулінорезистентності під впливом гіпоглікемічних препаратів на етапах патогенезу цукрового діабету типу 2.

Методи дослідження – визначення вмісту адипонектину, лептину, резистину, фактора некрозу пухлин α , неетерифікованих жирних кислот, тригліцеридів для оцінки інсулінорезистентності жирової тканини; з'ясування змін рівня лактату для характеристики м'язової інсулінорезистентності; визначення активності аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, вмісту глюкози в крові натще, секстероїдзв'язувального глобуліну, ліпопротеїнів низької густини, ліпопротеїнів високої густини, загального холестерину, С-реактивного білка, рівня індексу гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності як характеристик інсулінорезистентності печінкової тканини; визначення рівня мікроальбумінурії, швидкості клубочкової фільтрації, судинної адгезивної молекули 1 для аналізу ендотеліальної інсулінорезистентності; визначення величини індексу гомеостатичної моделі оцінки функції β -клітин острівців Лангерганса з метою спостереження за змінами чутливості β -клітин острівців Лангерганса до глюкози; визначення рівня HbA1c для оцінки стану компенсації цукрового діабету типу 2 за попередні 2-3 місяці; визначення вмісту С-пептиду та інсуліну для діагностики станів від гіперінсулінемії до інсулінопенії; визначення вмісту тестостерону як показника фосфорилування серину у β -ланцюгу інсулінового рецептора; визначення вмісту кортизолу як індикатора конкуренції з інсуліном за глюкокіназу; визначення рівня глюкагону для з'ясування функціонального стану α -клітин острівців Лангерганса; визначення рівня сечової кислоти для уточнення ступеня її причетності до інсулінорезистентності; математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено, що специфічними маркерами інсулінорезистентності першого порядку для жирової тканини є адипонектин, лептин, резистин, тригліцериди, неетерифіковані жирні кислоти і фактор некрозу пухлин α ; для печінкової тканини – індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності, лактатдегідрогеназа,

аланінамінотрансфераза, загальний холестерин, ліпопротеїни низької густини, С-реактивний білок; для ендотелію – судинна адгезивна молекула 1 та мікроальбумінурія; для м'язової тканини – лактат. Неспецифічними маркерами інсулінорезистентності другого порядку є лактатдегідрогеназа – для жирової тканини й ендотелію; судинна адгезивна молекула 1 – для тканини печінки, м'язової і жирової тканини; індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності – для жирової і м'язової тканини та ендотелію; адипонектин – для печінкової, м'язової тканини й ендотелію; швидкість клубочкової фільтрації – для тканини печінки, ендотелію та м'язової тканини; мікроальбумінурія – для печінкової та жирової тканини; фактор некрозу пухлин α і тригліцериди – для тканини печінки й ендотелію; неестерифіковані жирні кислоти – для печінкової тканини; резистин і лептин – для тканини печінки й м'язової тканини; аланінамінотрансфераза – для жирової тканини; С-реактивний білок – для жирової тканини й ендотелію.

Уперше з'ясовано, що на тлі лікування піоглітазоном відбувається зниження вмісту інсуліну без суттєвих змін рівня С-пептиду, що свідчить про периферійне зв'язування інсуліну з рецепторами і зменшення його концентрації у крові.

Уперше виявлено, що зменшення величини індексу гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності під дією метформіну відбувається за рахунок зниження вмісту глюкози натще через пригнічення глюконеогенезу в печінці, а під впливом піоглітазону – внаслідок зниження рівня інсуліну через зменшення інсулінорезистентності м'язів і жирової тканини.

Уперше констатовано, що призначення піоглітазону і глімепіриду призводить до підвищення судинної адгезивної молекули 1. Уперше встановлено зворотний кореляційний зв'язок між судинною адгезивною молекулою 1 і рівнем глюкози натще та індексом гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності, а також прямий кореляційний зв'язок з адипонектином, що свідчить про різноспрямований вплив судинної адгезивної молекули 1, на противагу погляду щодо її єдиної негативної ролі у розвитку атерогенезу.

Уперше зафіксовано підвищення вмісту глюкагону на тлі лікування метформіном і глімепіридом, причому зростання глюкагону на тлі прийому метформіну супроводжується підвищенням лактату, зниженням рівня лактатдегідрогенази і вмістом глюкози натще. Уперше встановлено, що на тлі підвищення рівня лактату під впливом метформіну (навіть без ризику розвитку лактатацидозу), слід переглянути необхідність його призначення через виразну кореляцію лактату з інсулінорезистентністю м'язів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані є підґрунтям для подальшого уточнення стандартів патогенетичного лікування цукрового діабету типу 2 та розширили уявлення про патогенетичні механізми впливу широковживаних фармацевтичних препаратів – глімепіриду, метформіну, піоглітазону. Результати проведених досліджень показали можливість оптимального

вибору одного з цих препаратів за лабораторними критеріями – маркерами інсулінорезистентності. Новий підхід усуває високу ймовірність тривалого пошуку адекватного цукрознижувального препарату, зменшуючи фінансове навантаження на хворого чи мережу лікувально-профілактичних закладів.

Практичним результатом роботи стала науково-практична праця “Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2: методична карта” (свідоцтво про реєстрацію авторського права № 17635 від 15.08.2006). Створено і опрацьовано просту в користуванні комп’ютерну програму і схему вибору оптимального лікарського засобу, що ґрунтується на визначенні певних лабораторних показників. Отримано патент на корисну модель щодо лікування хворих на цукровий діабет типу 2 за маркерами інсулінорезистентності (Пат. 59041 Україна. Спосіб лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу ; завл. 10.03.2011; опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8). Результати наукової роботи включено до навчального посібника з фармакотерапії (англійською мовою) для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, рекомендованого Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України (Львів, 2006). Концепція вибору фармацевтичного препарату залежно від змін лабораторних маркерів, які вказують на стадію патогенезу, обґрунтована в одноосібній монографії “Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2” (Київ, 2006).

Результати досліджень впроваджено в клінічну практику лікарів-ендокринологів Івано-Франківської та Закарпатської обласних клінічних лікарень, Одеського і Львівського обласних ендокринологічних диспансерів, 2-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, Чернівецького обласного ендокринологічного центру, державної установи “Науковий центр радіаційної медицини НАМН України” (м. Київ), Червоноградської центральної міської лікарні, а також у курс лекцій і практичних занять для студентів медичного факультету №1 на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, опрацьовано наукову літературу по темі. Аргументовано робочу гіпотезу дослідження, сформульовано мету і завдання, обґрунтовано методичні підходи. Розроблено дизайн клінічного дослідження, проведеного на базі Львівського обласного ендокринологічного диспансеру, та дизайн експериментального дослідження, втіленого на базі ЦНДЛ Донецького національного медичного університету імені М. Горького. Здійснено математичний аналіз і статистичне опрацювання матеріалу, запропоновано схему лікування і комп’ютерну програму. Написано та проілюстровано всі розділи дисертації, сформульовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал досліджень здобувача. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладені дані, отримані автором при виконанні досліджень.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено на науково-практичній конференції “Метаболічний синдром – міждисциплінарна проблема” (Львів, 2006), науковому симпозиумі “Поєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету: роль комбінованої антигіпертензивної терапії у зменшенні ураження органів-мішеней” (Львів, 2007), VII з’їзді ендокринологів України (Київ, 2007), 51-й щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю “Ендокринологічна допомога в Україні: нові діагностичні та лікувальні технології” (Харків, 2007), наукових семінарах “Актуальні проблеми ендокринології” (Луцьк, 2008, Рівне, 2008), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи” (Харків, 2008), першому національному конгресі “Людина і ліки – Україна” (Київ, 2008), V Львівсько-Люблінській конференції з експериментальної та клінічної біохімії (Львів, 2008), обласній науково-практичній конференції “Актуальні питання кардіології та супутні стани” (Львів, 2008), обласній науково-практичній конференції “Метаболічний синдром в клінічній практиці лікаря загальної практики – сімейної медицини та ендокринолога” (Полтава, 2008), науково-практичній конференції “Актуальні питання лікування цукрового діабету” (Туреччина, Кемер, 2008), обласній науково-практичній конференції “Дні діабету на Рівненщині” (Рівне, 2008), II з’їзді судинних та ендovasкулярних хірургів України (Львів, 2008), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 50-річчю утворення Центру ендокринної хірургії (Львів, 2008), II Національному ендокринологічному тижні “Всесвітній день діабету” (Київ, 2008), науково-практичній конференції “Судинні катастрофи: чи є надія для пацієнтів високого ризику?” (Львів, 2008), науково-практичній конференції “Сучасний погляд на лікування діабетичної полінейропатії” (Полтава, 2009), науково-практичній конференції “Новий метформін і його можливості” (Львів, 2009), обласній науково-практичній конференції “Сучасні аспекти лікування серцево-судинних захворювань” (Одеса, 2010), науково-практичній конференції “Діабетична полінейропатія. Сучасні підходи до лікування” (Львів, 2010), науково-практичній конференції “Сучасні технології лікування офтальмологічних ускладнень цукрового діабету” (Червоноград, 2010), науково-практичній конференції “Особливості діагностики і терапії пацієнтів з метаболічним синдромом” (Харків, 2010).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 36 наукових праць, з них 2 монографії (одна – одноосібна), 21 стаття у фахових журналах, рекомендованих ВАК України для публікації основних результатів дисертаційних досліджень, 3 статті у наукових журналах, у тому числі 1 – в зарубіжному науковому виданні, 9 тез – у матеріалах з’їздів, конгресів, конференцій. Отримано 1 авторське свідоцтво.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 347 сторінках і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури,

який включає 502 найменування (123 викладено кирилицею, 379 – латиницею), а також додатків. Дисертація ілюстрована 37 рисунками і 82 таблицями. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладено на 64 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Виконана робота включає як клінічну, так і експериментальну частини. В експериментальне контрольоване паралельне (чотири серії) дослідження включено 167 статевозрілих щурів-самців лінії Wistar масою 250–300 г (вік щурів $20 \pm 2,4$ міс.), отриманих із розплідника ДУ “Інститут фармакології і токсикології АМН України” (м. Київ). Група контролю налічувала 15 особин. У клінічній частині дослідження взяло участь 68 хворих на цукровий діабет типу 2 середнього ступеня важкості без діабетичних ускладнень або з початковими стадіями ускладнень і 17 здорових осіб. Для ідентифікації ступеня важкості користувались офіційним протоколом надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет типу 2, затвердженим Наказом МОЗ України (Наказ МОЗ України № 356 від 22.05.2009 р.). Група контролю хворих на цукровий діабет типу 2 включала 21 пацієнта. Для клінічного вивчення обрали дизайн рандомізованого, активно контрольованого перехресного дослідження (чотири серії досліджень).

Прототипом для відтворення цукрового діабету у тварин була експериментальна модель, запропонована Reed M.J. et al. (2000). Різниця між прототипом і випробуваною нами моделлю полягає в зміні відсотка жирів і вуглеводів у добовому раціоні та дози стрептозотоцину (STZ). Моделювання цукрового діабету типу 2 у тварин здійснювали у два етапи. На першому етапі всі щурі упродовж 4 тижнів отримували висококалорійну дієту: 51-52 % вуглеводів, 31-32 % жирів і 16-17 % білків. Збагачення жирами забезпечували за рахунок додавання твердого свинячого жиру. Упродовж 4 тижнів тварини мали необмежений доступ до їжі та води. До і після завершення першого етапу експерименту в усіх щурів реєстрували масу тіла й лабораторні показники. Після 4 тижнів інтраперитонеально одноразово вводили свіжоприготовлений розчин STZ (“Sigma”, США) на натрій-цитратному буфері (pH=4,5) – 30 мг/кг маси тіла. Після 4-5 год утримання без їжі та води тварин переводили на стандартне харчування віварію (вуглеводів 60–70 %, жирів 4–10 %, білків 18–20 %).

Відтворення стрептозотоцинового діабету підтверджували на п’ятнадцяту добу після навантаження STZ, визначаючи концентрацію глюкози натще у периферійній крові. Ефективність моделювання цукрового діабету типу 2 становила 88,8 %. Упродовж двох тижнів після навантаження STZ 119 тварин довільно розподілили на 4 серії. У виділених серіях середні показники маси тіла і рівень глюкози натще статистично не відрізнялися.

До першої серії (ЦД-К+ж/д) увійшло 59 щурів, яким упродовж наступних 30 діб після

навантаження STZ давали стандартний раціон віварію і які жодного лікування не отримували. На 15-у добу після навантаження STZ із цієї серії вивели 19 щурів для контролю стану гомеостазу (біохімічні дослідження) і факторів регуляції обміну вуглеводів (імуноферментні аналізи). Щурам трьох інших серій, починаючи з 15-ї доби після навантаження STZ, проводили спеціальне протидіабетичне лікування.

Тварини другої серії (ЦД-М, 20 щурів) упродовж 30 діб отримували метформін одноразово перорально в дозі 500 мг/кг/добу. 20 щурів третьої серії (ЦД-П) отримували піоглітазон в дозі 30 мг/кг/добу, а 20 щурів четвертої серії (ЦД-Г) – глімепірид в дозі 1 мг/кг/добу. Обране дозування препаратів використовується в експериментальних дослідженнях (Verma S. et al., 2000; Larsen P.J. et al., 2003).

На 30-у і 45-у добу після ін'єкції STZ в групі ЦД-К+ж/д виводили з експерименту по 20 щурів, а в серіях ЦД-М, ЦД-П і ЦД-Г – по 10 щурів (відповідно на 15-у і 30-у добу після початку протидіабетичного лікування). Лікування тривало 30 діб.

Хворих на цукровий діабет типу 2 розподілено на три групи (1, 2, 3). Для всіх пацієнтів тривав титраційний період (2 тижні) одним із трьох препаратів з подальшою терапією наступні 10 тижнів. Після цього лікування замінювали на інше двічі. Пацієнти отримували піоглітазон (П), метформін (М), глімепірид (Г) у такій послідовності: група 1 – П→М→Г, група 2 – М→П→Г, група 3 – П→Г→М. Тривалість лікування становила 36–37 тижнів. Тривалість дослідження відповідає міжнародним стандартам. Згідно з Консенсусами Американської діабетичної асоціації й Європейської асоціації з вивчення діабету від 2005 і 2009 рр., Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американської колегії ендокринологів від 2009 р., наступний вид лікування добирають після періоду, що становить 2-3 місяці.

Комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 26 лютого 2007 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення “Excel” (“Microsoft”, США) та “STATISTICA” 6.0 (“Statsoft”, США). Кореляційний аналіз проводили між досліджуваними показниками. Обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції r та його достовірність p , що позначалося у відповідних таблицях (кореляційних матрицях). У межах багатофакторного регресійного аналізу створено програму в середовищі Delphi7 для прогнозу стану пацієнта після лікування кожним із препаратів. Різницю між порівнюваними вибірками за відповідним параметром оцінювали як достовірну при $p \leq 0,05$ (Лапач С.Н. и др., 2000; Ланг Т.А., Сесик М., 2011).

Результати досліджень та їх обговорення. Відомо, що досягнення евглікемії недостатнє для контролю багатьох патогенетичних процесів при цукровому діабеті типу 2 (Natali A. et al.,

2006; Stolar M.W. et al., 2008). Патогенез цукрового діабету типу 2 – складна й недостатньо вивчена проблема в діабетології, а інсулінорезистентність, як його невід’ємна частина, – стан, від якого безпосередньо залежить якість лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Отже, цільовий вплив на інсулінорезистентні тканини-мішені – оптимальна допомога для конкретного хворого. Відомо, наприклад, що інсулінові сенситайзери усувають судинну дисфункцію при цукровому діабеті типу 2 незалежно від своєї антигіперглікемічної активності (Woodman R.J. et al., 2005).

Для оптимального призначення лікарських засобів щодо покриття мішеней інсулінорезистентності слід добре знати як вихідні лабораторні дані хворого, так і можливості препарату. Ми здійснювали перехресне дослідження, при якому зменшується ймовірність помилки, оскільки розкид даних зростає при зміні параметрів у одного й того ж пацієнта в різні часові моменти порівняно з реєстрацією даних різних пацієнтів у один і той же час. Такий підхід забезпечує більш надійний аналіз терапевтичного ефекту у меншій кількості пацієнтів, ніж при паралельному дослідженні (Мальцев В., 2001, Мохов О.И., 2001; Мінер О.П. та ін., 2003).

Рівні С-пептиду та інсуліну досліджуваних хворих знаходились коло верхньої границі норми, значення індексу HOMA-IR значно перевищували нормальні показники здорових осіб, що відповідало стадії патогенезу цукрового діабету типу 2, яка характеризується інсулінорезистентністю з нормоінсулінемією. На цій стадії патогенезу можуть бути залучені всі мішені інсулінорезистентності, які виявляються з різною силою індивідуально у кожного пацієнта (Natali A. et al., 2006).

З’ясовано дію піоглітазону, метформіну й глімепіриду в одного й того ж хворого та кожного з препаратів у всіх хворих загалом. Аналіз сукупних даних впливу препаратів на стан хворих виявив деякі нові особливості.

Після лікування піоглітазоном вміст інсуліну ($p=0,049$), ФНП- α ($p=0,026$) і рівень індексу HOMA-IR ($p=0,038$) достовірно знижувались, тоді як рівні адипонектину і VCAM-1 підвищувались ($p=0,001$; $p=0,028$ відповідно).

Лікування метформіном призводило до зниження активності ЛДГ ($p=0,031$), та підвищення вмісту глюкагону ($p=0,049$), а також спостерігалось зниження вмісту лептину ($p=0,022$).

Нездатність метформіну підвищувати HOMA- β , виявлена в нашому дослідженні, може бути пояснена даними спостереження про те, що метформін знижує мітохондріальний синтез АТФ у панкреатичних β -клітинах і призводить до зниження їх чутливості з подальшим пригніченням виділення інсуліну (Lim C.T. et al., 2010).

Призначення глімепіриду сприяло зниженню вмісту глюкози в крові натще ($p=0,029$) і HbA1c ($p=0,008$), але призводило до підвищення рівня VCAM-1 ($p=0,001$).

Порівняння дії препаратів дозволило виявити їх переваги та недоліки. Так, глімепірид виявляв сильніший вплив на рівень HbA1c ніж піоглітазон. Порівняно з піоглітазоном глімепірид

підвищував вміст інсуліну, С-пептиду, рівень індексу НОМА-β, але призводив до зниження концентрації адипонектину (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни показників після лікування піоглітазоном і глімепіридом хворих на цукровий діабет типу 2 (M±m)

Показник	Після лікування піоглітазоном (n=44)	Після лікування глімепіридом (n=44)	p
Тригліцериди, ммоль/л	1,82±0,13	2,37±0,30	0,093
HbA1c, %	9,96±0,51	8,64±0,41	0,050*
С-пептид, пмоль/л	716,91±58,56	931,91±83,02	0,035*
Інсулін, мМО/мл	7,12±0,86	9,84±1,08	0,050*
НОМА-β, ум. од.	27,09±5,44	45,70±8,00	0,050*
Адипонектин, мкг/мл	16,21±2,15	9,91±0,83	0,022*

Примітка. * – достовірна різниця між середніми значеннями (p<0,05).

З'ясувалося, що піоглітазон мав переваги перед метформіном щодо зниження рівня ФНП-α, підвищення активності ЛДГ і вмісту адипонектину під час лікування хворих на цукровий діабет типу 2 (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни показників після лікування піоглітазоном і метформіном хворих на цукровий діабет типу 2 (M±m)

Показник	Після лікування піоглітазоном (n=44)	Після лікування метформіном (n=44)	p
ЛДГ, МО/л	177,15±4,35	157,69±3,44	< 0,001*
ЛПНГ, ммоль/л	4,03±0,19	3,54±0,15	0,057
ФНП-α, пг/мл	10,85±0,67	13,18±0,94	0,049*
Адипонектин, мкг/мл	16,21±2,15	11,13±1,08	0,050*

Примітка. * – достовірна різниця між середніми значеннями (p<0,05).

Під впливом глімепіриду порівняно з метформіном спостерігали підвищення активності ЛДГ, рівня індексу НОМА-β у хворих на цукровий діабет типу 2 (табл. 3).

Таблиця 3

Зміни показників після лікування метформіном і глімепіридом хворих на цукровий діабет типу 2 (M±m)

Показник	Після лікування метформіном (n=44)	Після лікування глімепіридом (n=44)	p
ЛДГ, МО/л	157,69±3,44	179,39±4,99	< 0,001*
Лактат, ммоль/л	2,18±0,34	1,42±0,14	0,060
НОМА-β, ум. од.	26,86±3,31	45,70±8,00	0,028*

Примітка. * – достовірна різниця між середніми значеннями (p<0,05).

Звертає на себе увагу той факт, що підвищення лактату на тлі приймання метформіну супроводжувалося виразним зростанням рівня глюкагону та зниженням вмісту глюкози натще у 1 групі дослідження. Можна зробити припущення, що це обумовлено зменшенням кількості мітохондрій у хворих на цукровий діабет типу 2, де відбувається аеробне окиснення глюкози. Це призводить до переважання гліколізу, який потребує більше глюкози, ніж аеробне окиснення, для вироблення необхідної кількості АТФ (Civitarese A.E., Ravussin E., 2008). Водночас глюкагон, як відомо, пригнічує гліколіз, тому його рівень у таких хворих компенсаторно зростає.

Встановлена здатність метформіну підвищувати вміст глюкагону натще за даними усіх хворих. Згідно наших досліджень, зростання рівня глюкагону під впливом метформіну супроводжувалося тенденцією до зниження рівня HbA1c і підвищення вмісту адипонектину. Лише в одному, відомому нам дослідженні із Великої Британії констатовано виразне підвищення вмісту глюкагону в експерименті на мишах під впливом метформіну (Leclerc I. et al., 2010). Інші дослідники виявили, що адипонектин пригнічує дію глюкагону щодо печінкового синтезу глюкози (Lang K., Ratke J., 2009). Таким чином, у процесі аналізу виявлено раніше невідомі взаємозв'язки між глюкагоном і адипонектином. Відповідно питання позитивного чи негативного ефекту метформіну щодо підвищення глюкагону – дискусійне і вимагає подальшого вивчення.

Особливості ефектів препаратів у групах дали можливість визначити їх додаткові властивості. Зокрема лише піоглітазон знижував підвищену активність АлТ у хворих 2-ї та 3-ї груп.

При порівняльному аналізі впливу глімепіриду по групах хворих, ми спостерігали зниження рівня глюкози натще, HbA1c у 1-й групі та підвищення вмісту глюкагону у хворих 3-ї групи. Підвищення концентрації глюкагону на тлі приймання глімепіриду на противагу метформіну не супроводжувалося зростанням рівня лактату і адипонектину. Було проаналізовано рівень глюкагону натще в перехресному дослідженні під впливом різних препаратів і виявлено його виразне підвищення на тлі приймання метформіну й, меншою мірою, глімепіриду.

Порівняння дії препаратів між собою у групах дало змогу уточнити деякі деталі. Метформін на відміну від глімепіриду підвищував рівень глюкагону у хворих 1-ї групи.

Піоглітазон порівняно з метформіном у 1-й групі знижував вміст ФНП- α , у 2-й – підвищував концентрацію адипонектину. Ми з'ясували також перевагу піоглітазону щодо цього показника під час порівняння з глімепіридом у хворих 1-ї групи.

Особливості впливу піоглітазону, метформіну і глімепіриду у хворих не завжди співпадали з результатами, отриманими в експериментальному дослідженні. Під час спостереження за дією метформіну на щурів було виявлено достовірне зниження концентрації глюкози в крові натще та вмісту HbA_{1c}. Пригнічення метформіном глікоконнеогенезу, що виявляється у ранковому зниженні вмісту глюкози в крові, виразно підтвердило лише експериментальне дослідження, оскільки у хворих на цукровий діабет типу 2 метформін знижував гіперглікемію натще лише у 1-й групі.

Щодо впливу на ліпідний обмін, то метформін знижував рівень ЛПНГ і підвищував вміст ЛПВГ у порівнянні з контрольною групою тварин на 30-у добу лікування. У клінічному ж дослідженні не було зафіксовано достовірного впливу метформіну на показники ліпідного обміну. З'ясовано, що метформін викликав тенденцію до зниження вмісту ЛПНГ у порівнянні з піоглітазоном після трьох місяців лікування.

Особливістю впливу піоглітазону на перебіг експериментального діабету у тварин було чітке нарощування їх маси після тридцяти діб додавання препарату в їжу. Піоглітазон достовірно знижував рівень HbA_{1c} у тварин, а в клінічних дослідженнях цього не спостерігалось.

Після приймання глімепіриду упродовж 30 діб констатовано тенденцію до достовірного зниження вмісту загального холестерину і ТГ у порівнянні з контрольною групою у щурів. Клінічні дослідження також не характеризувалися сприятливим впливом глімепіриду на вміст ТГ, а навіть навпаки – у порівнянні з піоглітазоном. Не констатовано також і сприятливого впливу глімепіриду на вміст загального холестерину у хворих на цукровий діабет типу 2.

Після тридцяти діб лікування метформіном експериментальних тварин спостерігали достовірне зростання активності АлТ, а на тлі лікування глімепіридом і піоглітазоном після п'ятнадцяти діб змін у тому ж напрямку, виникла протилежна тенденція. У хворих на цукровий діабет типу 2 спостерігали достовірне зниження активності АлТ у 3-й групі під впливом піоглітазону.

В імуноферментних дослідженнях в експерименті також було отримано певні подібності з клінічними даними. Глімепірид підвищував вміст С-пептиду упродовж 30 діб лікування тварин, а рівень інсуліну – лише перші 15 діб. У клінічному дослідженні було виявлено достовірну різницю між даними після лікування на користь глімепіриду в порівнянні з піоглітазоном щодо зростання рівня С-пептиду. Піоглітазон у клінічному дослідженні достовірно знижував рівень інсуліну в усіх хворих. Викладені вище міркування можуть опосередковано підтвердити наявність периферійного ефекту глімепіриду, окрім його відомої дії як секретагогу (Puddu A. et al., 2008). Метформін знижував вміст лептину порівняно з контрольною групою в експерименті та гіперлептинемію у

хворих на цукровий діабет типу 2.

Особливістю дії препаратів в експериментальному дослідженні виявилася їх здатність впливати на індекси НОМА (табл. 4).

Таблиця 4

Зміни індексів НОМА-IR та НОМА-β у щурів дослідних груп до лікування, на 15-у та 30-у добу після лікування (M±m)

Групи спостереження	НОМА-IR	НОМА-β
До лікування, n=19	16,61±1,42	22,81±1,90
15-а доба лікування		
ЦД-К+ж/д, n=20	5,39±1,68	4,95±0,37*
ЦД-Г, n=10	9,45±0,72*	52,99±7,41*
ЦД-М, n=10	5,62±2,73*	21,34±2,89
ЦД-П, n=10	6,39±2,05*	12,51±1,52*
30-а доба лікування		
ЦД-К+ж/д, n=20	7,20±2,68	3,90±0,62*
ЦД-Г, n=10	12,34±0,68*	44,07±6,73*
ЦД-М, n=10	5,81±2,73*	24,97±4,77
ЦД-П, n=10	2,97±0,59*	4,58±0,83*

Примітка.* – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби і доби до лікування (p<0,05).

У групі лікування глімепіридом на 15-у добу спостерігали достовірні зміни індексу НОМА-IR з падінням показника на 65,9 % (p=0,007), а на 30-у добу – на 25,8 % (p=0,050).

Достовірне зниження індексу НОМА-IR спостерігали також під впливом лікування метформіном і піоглітазоном. На 15-у добу в групі лікування метформіном спостерігали зменшення значень індексу НОМА-IR на 66,1 % (p=0,024), а на 30-у добу – на 65,0 % (p=0,025). У групі лікування піоглітазоном індекс НОМА-IR знизився на 61,5 % (p=0,015) на п'ятнадцяту добу лікування і на 89,3 % (p<0,001) на тридцяту.

У порівнянні з 30-ю добою контрольної групи після тридцяти діб лікування глімепіридом не спостерігали достовірних змін НОМА-IR (p=0,505), на тлі метформіну – із тенденцією до зниження (p=0,062), а після додавання до їжі піоглітазону – достовірне зменшення показника на 79,9 % (p=0,014).

Між вихідними даними і результатами 15-ї та 30-ї доби спостереження у контрольній групі виявили достовірне зменшення значень індексу НОМА-β на 78,2 % (p=0,005) і на 82,9 % (p=0,004)

відповідно.

Під впливом лікування глімепіридом на 15-у добу спостерігали зміни індексу НОМА- β зі зростанням показника на 132,3 % ($p=0,016$), а на 30-у добу – на 120,7 % ($p=0,017$) у порівнянні з даними до лікування.

У порівнянні з вихідними значеннями на 15-у і на 30-у добу в групі лікування піоглітазоном спостерігали достовірні зміни індексу НОМА- β зі зниженням показника на 45,1 % ($p=0,031$) і на 79,1 % ($p<0,001$) відповідно.

Лікування метформіном не призводило до змін індексу НОМА- β на 15-у і 30-у добу порівняно з даними до лікування ($p=0,736$ та $p=0,625$ відповідно).

Під впливом тридцятиденного курсу лікування глімепіридом і метформіном спостерігали достовірне зростання індексу НОМА- β у порівнянні з групою ЦД-К+ж/д 30-ї доби ($p=0,013$ і $p=0,032$ відповідно).

У порівнянні з 30-ю добою спостереження контрольної групи через тридцять днів лікування піоглітазоном не виявили достовірних змін індексу НОМА- β ($p=0,597$).

Аналіз кореляційних зв'язків у хворих на цукровий діабет дозволив згрупувати маркери інсулінорезистентності на специфічні і неспецифічні щодо певної тканини-мішені.

До специфічних адипоцитокінів, тобто таких, що синтезуються лише в білій жировій тканині й беруть активну участь у інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2, відносять адипонектин (Lin-Lin L. et al., 2007; Lang K., Ratke J., 2009). Вважають, що вміст адипонектину прямо корелює з рівнем ЛПВГ, зворотно – з вмістом ТГ, СРП, ФНП- α і VCAM-1 (Gyllenberg J. et al., 2001; Mantzoros C. et al., 2005; Maia-Fernandes T. et al., 2008), а також зворотно асоціюється з активністю АлТ, рівнем ІМТ (Малижев В. О. та ін., 2005; Hickman I. et al., 2007). Наші дослідження підтверджують пряму кореляцію вмісту адипонектину з рівнем ЛПВГ ($r=0,351$; $p<0,001$), а також вказують на зворотну, що наближена до достовірної відмінності з вмістом ТГ ($r=-0,192$; $p=0,078$) і активністю АлТ ($r=-0,188$; $p=0,083$). Отже, за нашими даними, кореляція рівня ІМТ з вмістом адипонектину ($r=-0,115$; $p=0,299$) була відсутня, що вказує на незалежний від маси тіла й рівня інсулінорезистентності ефект адипонектину. Окрім цього, ми встановили пряму кореляційну залежність вмісту адипонектину з рівнем глюкагону ($r=0,358$; $p<0,001$), що може бути наслідком пригнічувальної дії адипонектину на печінковий синтез глюकोзи (Lang K., Ratke J., 2009), і підвищення глюкагону в крові.

У нашому дослідженні показано, що рівень адипонектину прямо корелював із SHBG ($r=0,485$; $p<0,001$) і зворотно з тестостероном ($r=-0,274$; $p=0,01$). Беручи до уваги те, що синтез тестостерону залежить від фосфорилування серину в β -ланцюгу інсулінового рецептора і що саме тому гіперандрогенія супроводжується інсулінорезистентністю, можна припустити, що адипонектин певною мірою причетний до цих процесів.

Достовірний прямий зв'язок рівня адипонектину з вмістом ЛПВГ і SHBG, а також зворотна тенденція змін активності АлТ і вмісту ТГ свідчать про печінкову тропність адипонектину, адже ЛПВГ і SHBG синтезуються в печінці. Ми спостерігали також пряму кореляцію вмісту адипонектину з активністю ЛДГ ($r=0,278$; $p=0,009$), що підтверджує наявність активації гліколізу.

Зв'язок вмісту адипонектину з рівнем VCAM-1 ($r=0,354$; $p=0,001$) може свідчити про його вплив на ендотелій, але, за нашими даними, цей кореляційний зв'язок є прямий. Пояснення цього факту може ґрунтуватися на даних про те, що в ендотелії через активацію MAPK-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 (Muniyappa R. et al., 2007). У нашій роботі це підтверджується зворотною кореляцією вмісту VCAM-1 з рівнем глюкози та величиною індексу НОМА-IR. Отже, позитивна кореляція вмісту VCAM-1 з концентрацією адипонектину може вказувати на здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на MAPK-шлях в ендотелії.

Не встановлено кореляції вмісту адипонектину з рівнем лептину, хоча на низку третіх показників вони діяли з протилежним ефектом (АлТ, С-пептид, інсулін).

Таким чином, показано, що адипонектин, як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності, відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності печінки (за даними активності АлТ і ЛДГ, вмісту SHBG, ЛПВГ, НОМА-IR) і ендотелію (вміст VCAM-1). Концентрація адипонектину зворотно корелює з гіперінсулінемією (вміст С-пептиду, інсуліну), гіперандрогенією (вміст тестостерону) і прямо – з глюкозоном.

Лептин, ще один відомий адипокін, який виділяє біла жирова тканина, регулює енергетичні витрати і контроль апетиту (Lang K., Ratke J., 2009). Вважають, що лептин безпосередньо впливає на жирову тканину, β -клітини острівців Лангерганса, м'язи, печінку, гіпоталамус, оскільки експресія його рецепторів Об-R у цих тканинах здійснюється на біологічно значущому рівні (Kim Y.B. et al., 2000).

У нашому дослідженні констатовано прямий кореляційний зв'язок вмісту лептину з рівнем ІМТ ($r=0,466$; $p<0,001$) та прямий кореляційний зв'язок вмісту лептину з рівнем С-пептиду ($r=0,510$; $p<0,001$), інсуліну ($r=0,293$; $p=0,009$), НЕЖК ($r=0,229$; $p=0,047$), індексом НОМА- β ($r=0,459$; $p<0,001$) що, на нашу думку, вказує на лептино- й інсулінорезистентність. Адже, як відомо, за фізіологічних умов лептин пригнічує другу фазу секреції інсуліну через рецептори Об-R, щоб запобігти подальшому “запасанню енергії” (Малишев В.О. та ін., 2005; Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О., 2005).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок вмісту лептину з активністю АлТ ($r=0,348$; $p=0,001$), як маркером печінкової інсулінорезистентності.

Отже, лептин, як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності (за даними кореляції з вмістом НЕЖК, рівнем ІМТ), відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності печінки (кореляція з активністю АлТ, ЛДГ, вмістом глюкози натще, СРП), а також маркера

глюкозочутливості β -клітин острівців Лангерганса (за даними вмісту інсуліну, С-пептиду, величиною індексу НОМА- β).

За даними багатьох досліджень, вміст резистину найчастіше стійко корелював у зворотному напрямі з вмістом загального холестерину, ЛПНГ, ЛПВГ, а також прямо з рівнем ФНП- α , СРП. Отримані результати пояснюються, зокрема, пригнічувальною дією резистину на біосинтезні властивості печінки (Barnes K.M., Miner J.L., 2009; Koch A. et al., 2009).

Виявлена нами зворотна кореляція вмісту резистину з рівнем ЛПНГ і ЛПВГ може свідчити як про зниження синтезуючих можливостей печінки, так і про її інсулінорезистентність. Крім того, нами показано прямий кореляційний зв'язок між вмістом резистину і глюкагону ($r=0,212$; $p<0,001$). Беручи до уваги той факт, що гіперглікемія підвищує експресію резистину (Gao J. et al., 2007), ймовірно, глюкагон, як гормон, що підвищує вміст глюкози, має до цього причетність.

У нашому дослідженні зафіксована пряма кореляція вмісту резистину з концентрацією тестостерону ($r=0,217$; $p=0,049$). Оскільки основою синтезу статевих гормонів є холестерин, його зворотна кореляція з вмістом резистину ($r=-0,256$; $p=0,018$) може свідчити про активацію синтезу тестостерону. Встановлена пряма кореляція між рівнем резистину і ФНП- α ($r=0,223$; $p=0,041$), що, можливо, зумовлена стимуляцією резистином утворення ФНП- α , а також пригніченням інсулінопосередкованого транспорту глюкози в адипоцити та підвищенням ФНП- α під впливом резистину (Steppan C. M. et al., 2001).

Із активністю ЛДГ вміст резистину має зворотну кореляцію ($r=-0,294$; $p=0,006$), що свідчить на користь зниження окисного фосфорилування глюкози в печінці на тлі підвищеного резистину.

Таким чином, резистин, як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності, відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності печінки (за даними вмісту ЛПНГ, ЛПВГ, загального холестерину, активності ЛДГ).

Сьогодні відомо, що надмір жирових відкладень піддається некрозу й апоптозу, запускаючи процеси запалення, та сприяє інсулінорезистентності (Finucane F.M. et al., 2009). До цього причетні цитокіни, зокрема ФНП- α , який відіграє роль міжклітинного комунікатора.

У нашому дослідженні виявлено прямий зв'язок між рівнями ФНП- α і резистину ($r=0,223$; $p=0,041$). Пряма кореляція між вмістом ФНП- α і СРП ($r=0,222$; $p=0,006$) підтверджує участь цитокіну в процесах запалення. Негативна кореляція ФНП- α з VCAM-1 ($r=-0,246$; $p=0,024$) може свідчити на користь інгібуючого впливу ФНП- α на дію інсуліну через MAPK-шлях у ендотелії.

Отже, ФНП- α , як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності, відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності ендотелію (за даними вмісту VCAM-1) та печінки (за даними визначення ЛПВГ, СРП). Водночас зростання рівня ФНП- α асоціюється з підвищеним вмістом С-пептиду.

Вважається, що за умови інсулінорезистентності ліпоцитів активується глюкагонзалежна

ліпаза, що призводить до підвищення вмісту ТГ в крові (Спор М. et al., 2003). У нашому дослідженні отримано пряму кореляцію вмісту ТГ з рівнем інсуліну ($r=0,285$; $p<0,001$), а також зворотну – з вмістом глюкагону ($r=-0,252$; $p=0,019$), що суперечить активації глюкагонзалежної ліпази у хворих. Вміст ТГ і НЕЖК прямо корелював з рівнем С-пептиду ($r=0,284$; $p<0,001$), інсуліну ($r=0,285$; $p<0,001$), глюкози ($r=0,237$; $p=0,003$), HbA1c ($r=0,165$; $p=0,041$), величиною індексу НОМА-IR ($r=0,468$; $p<0,001$) і вмістом загального холестерину ($r=0,547$; $p<0,001$). Виявлено зворотну кореляцію між вмістом ТГ і VCAM-1 ($r=-0,230$; $p=0,034$).

Таким чином, ТГ, як продукт ліполізу, слід віднести до специфічних маркерів інсулінорезистентності жирової тканини. Водночас, із огляду на дані кореляції з індексом НОМА-IR, вмістом загального холестерину і глюкози натще, ТГ можна розглядати як неспецифічний маркер інсулінорезистентності печінки. Кореляційні зв'язки із вмістом VCAM-1 та рівнем МАУ дають змогу припустити, що ТГ – маркер ендотеліальної інсулінорезистентності. Зростання рівня ТГ у крові асоціюється з гіперінсулінемією (за даними визначення С-пептиду, інсуліну), гіпоглюкагонемією.

Встановлено, що НЕЖК, як тестостерон та ФНП- α , фосфорилують серин на субстраті інсулінового рецептора 1, інактивують і блокують подальшу дію інсуліну, що є підґрунтям розвитку інсулінорезистентності (Gyllenborg J. et al., 2001; Gutierrez D.A. et al., 2009). Окрім цього, посилений ліполіз спричиняє підвищення рівня НЕЖК та зростання його інтрапортального потоку, призводячи до появи печінкової інсулінорезистентності (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2000). На підтвердження цього зв'язку ми спостерігали пряму кореляцію вмісту НЕЖК із активністю АлТ ($r=0,318$; $p=0,001$) і зворотну – з вмістом ЛПВГ ($r=-0,222$; $p=0,027$).

Виявлена пряма кореляція між вмістом НЕЖК і рівнем С-пептиду ($r=0,282$; $p=0,004$), інсуліну ($r=0,239$; $p=0,017$), лептину ($r=0,229$; $p=0,047$) і величиною індексу НОМА- β ($r=0,331$; $p<0,001$). Підвищення рівня НЕЖК не характерне для адекватної дії лептину на жирову тканину, а тому свідчить про лептинорезистентність. Тому вважаємо, що одночасне зростання в крові рівнів НЕЖК і лептину, що спостерігали у нашому дослідженні, відбувається за рахунок ліполізу, оскільки лептин – продукт ліпоцитів. Відомо також, що ліполіз посилюється за умови жирової інсулінорезистентності (Gyllenborg J. et al., 2001; Залесский В.Н., Великая Н.В., 2004)

Таким чином, пряма кореляція вмісту НЕЖК із активністю АлТ і зворотна з вмістом ЛПВГ (прояви інсулінорезистентної печінки) на тлі зростання лептину (ліполіз унаслідок інсулінорезистентності жирової тканини) свідчить про те, що НЕЖК можна вважати специфічним маркером жирової інсулінорезистентності та неспецифічним маркером інсулінорезистентності тканини печінки, а пряма кореляція вмісту НЕЖК із вмістом С-пептиду, інсуліну та величиною індексу НОМА- β обумовлена стимуляцією β -клітин острівців Лангерганса.

Надмір жирових відкладень піддається некрозу і апоптозу, запускаючи процеси запалення,

сприяючи інсулінорезистентності (Finucane F.M. et al., 2009). За умов запалення підвищується синтез глобуліну гострої фази – СРП. Виявлена пряма кореляція вмісту СРП з рівнем інсуліну ($r=0,204$; $p=0,012$), С-пептиду ($r=0,291$; $p<0,001$), індексом НОМА- β ($r=0,256$; $p=0,001$) та НОМА-IR ($r=0,174$; $p=0,033$), з величиною ІМТ ($r=0,162$; $p=0,051$), що дає змогу розглядати СРП як маркер гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Той факт, що рівень СРП не корелює з вмістом глюкози натще, свідчить про те, що прозапальний статус на етапах розвитку цукрового діабету типу 2 може поєднуватись з евглікемічною інсулінорезистентністю (Festa A., Naffner S. M., 2005). Також виявлено зв'язок рівня СРП з дисліпідемією: констатовано пряму кореляцію вмісту СРП з вмістом ЛПНГ ($r=0,171$; $p=0,038$).

Існує значна кількість доказів, що запалення запускає розвиток інсулінорезистентності, цукровий діабет типу 2 і атеросклероз (Caruzzi D., Freeman J., 2007). Нами встановлена пряма кореляція рівня СРП з вмістом ФНП- α ($r=0,222$; $p=0,006$), який, як вважається, є ініціатором синтезу СРП (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2001; Кравчун Н.О., 2005). Встановлено також прямий зв'язок між рівнем СРП і вмістом лептину ($r=0,205$; $p=0,070$), що поряд із даними кореляції рівня СРП з величиною ІМТ ($r=0,162$; $p=0,050$) свідчить про зв'язок СРП із жировою тканиною. Той факт, що безпосереднім стимулятором синтезу СРП є ФНП- α і що рівень СРП прямо корелює з ІМТ і вмістом лептину, дає підставу стверджувати, що СРП слід вважати маркером жирової інсулінорезистентності.

Тому СРП, як маркер системного запалення, що синтезується у печінці та макрофагах, може відігравати роль специфічного маркера інсулінорезистентності печінки (за даними зв'язку із вмістом ЛПНГ, загального холестерину, величиною індексу НОМА-IR), неспецифічного маркера інсулінорезистентності жирової тканини (за даними зв'язку з вмістом лептину, ФНП- α , величини ІМТ) та ендотелію (згідно зв'язку з вмістом МАУ). Підвищення рівня СРП супроводжується підвищенням чутливості β -клітин острівців Лангерганса до глюкози (згідно зв'язку з індексом НОМА- β) та гіперінсулінемією (за даними зв'язку з вмістом С-пептиду, інсуліну).

АлТ розглядають як маркер печінкової інсулінорезистентності (Sattar N., 2005). У нашому дослідженні констатовано пряму кореляцію активності АлТ з рівнем HbA1c ($r=0,146$; $p=0,072$) і зворотну – з вмістом адипонектину ($r=-0,188$; $p=0,083$), що вказує на зв'язок активності АлТ з інсулінорезистентністю. Достовірною прямою кореляцією активності АлТ з вмістом лептину ($r=0,348$; $p=0,001$) і НЕЖК ($r=0,318$; $p=0,001$) виразно підтверджує зв'язок підвищеної активності АлТ із жировою інсулінорезистентністю. Ми припускаємо, що певним чином АлТ спричинює пригнічення активності ліпопротеїнази, що у свою чергу призводить до пригнічення акумуляції тригліцеридів у жировій тканині й слугує поясненням виявленої достовірної зворотної кореляції активності АлТ з рівнем ІМТ ($r=-0,191$; $p=0,019$).

Крім того, між активністю АлТ і вмістом ЛПВГ ($r=-0,315$; $p<0,001$) та ЛПНГ ($r=-0,336$;

$p < 0,001$) виявлено зворотний зв'язок. Виражає виразна подібність зв'язків цих показників із резистином, що обумовлена його пригнічувальним впливом на процеси біосинтезу в печінці. Ми схильні дотримуватись цього трактування й стосовно активності АлТ в крові. Зв'язок рівнів активності АлТ з вмістом тестостерону ($r=0,255$; $p=0,016$) та холестерину ($r=-0,365$; $p < 0,001$) також був подібний взаємозв'язку вмісту тестостерону, холестерину з резистином. Така особливість змін активності АлТ і вмісту резистину та інших показників виявлена вперше.

Таким чином, враховуючи пряму кореляцію активності АлТ з рівнем HbA1c і вмістом тестостерону (зв'язок з гіперглікемією і/або інсулінорезистентністю) й зворотну кореляцію з вмістом ЛПНГ, ЛПВГ і холестерину, можна стверджувати, що АлТ є специфічним маркером інсулінорезистентності тканини печінки та неспецифічним – жирової тканини (за даними зв'язку з рівнем лептину, адипонектину, НЕЖК) на тлі зниження величини ІМТ.

Підвищення вмісту глюкози натще як активація глюконеогенезу в печінці є більш виразним за умов її інсулінорезистентності. У цьому відношенні, показовим є прямий зв'язок між вмістом глюкози натще та вмістом лактату ($r=0,243$; $p=0,085$) і зворотний із активністю ЛДГ ($r=-0,253$; $p=0,001$). Адже що активніша ЛДГ в печінці, то ефективнішим є перетворення лактату на піруват. Це, у свою чергу, зменшує пул лактату в крові та ресурс для глюконеогенезу в печінці.

Зворотний зв'язок між рівнем лептину і глюкози натще ($r=-0,256$; $p=0,023$) свідчить про те, що лептин, виявляючи інсулінсенсibiliзуючу дію, посилює утилізацію глюкози м'язами і зменшує інсулінорезистентність печінки. У нашому дослідженні рівень VCAM-1 зворотно корелював із вмістом глюкози ($r=-0,261$; $p=0,016$), що не збігається з даними інших авторів (Deera R. et al., 2006).

Пряма кореляція вмісту адипонектину із рівнем VCAM-1 ($r=0,354$; $p=0,001$), яку ми спостерігали, може бути обумовлена тим, що в ендотелії через активацію інсулінзалежного MAPK-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 (Muniyappa R., Quon M.J., 2007; Muniyappa R. et al., 2007). Позитивна кореляція вмісту VCAM-1 і адипонектину може вказувати на здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на MAPK-шлях у ендотелії або посилювати його.

Важливе значення ролі VCAM-1 у розвитку інсулінорезистентності впливає з наших даних про зворотну кореляцією з рівнем глюкози ($r=-0,261$; $p=0,016$) й індексом НОМА-IR ($r=-0,220$; $p=0,044$) та між рівнями VCAM-1 і HbA1c ($r=-0,213$; $p=0,050$), що служить додатковим доказом неоднозначності ролі VCAM-1 при цукровому діабеті типу 2.

Ми спостерігали зворотну кореляцію вмісту VCAM-1 із рівнем ТГ ($r=-0,230$; $p=0,034$) та вмістом ФНП- α ($r=-0,246$; $p=0,024$), що може свідчити про участь VCAM-1 в процесі компенсації. Позитивна кореляція рівня VCAM-1 із вмістом SHBG ($r=0,650$; $p=0,001$), який синтезується печінкою, є додатковим тому підтвердженням, в зв'язку з тим, що підвищення рівня SHBG зменшує рівень вільного тестостерону в крові.

Виявлено пряму кореляцію між вмістом VCAM-1 і активністю ЛДГ ($r=0,235$; $p=0,031$), що, на нашу думку, поряд зі зворотною кореляцією вмісту VCAM-1 з рівнем глюкози натще, HbA1c та індексом НОМА-IR, може свідчити про підвищену ефективність гліколізу в м'язах і печінці.

Беручи до уваги, що VCAM-1 синтезується в ендотелії під впливом інсуліну, зміни її рівня в крові можна вважати специфічними щодо ендотеліальної інсулінорезистентності і розглядати як неспецифічний маркер інсулінорезистентності печінки (згідно даних зв'язку із рівнем глюкози натще, SHBG, величиною НОМА-IR, активністю ЛДГ) та жирової тканини (зворотна кореляція з вмістом ТГ, ФНП- α та пряма з вмістом адипонектину). Зростання рівня VCAM-1 пов'язано зі зниженням величини HbA1c.

Виявлена значна кількість кореляцій досліджуваних показників з рівнем МАУ, яку сьогодні вважають маркером генералізованого судинного ураження. МАУ може вважатися маркером ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті типу 2 (Deckert T. et al., 1989; Lim S. et al., 1999; Beijers H.J. et al., 2009), оскільки відображає системне трансвакулярне просочування альбуміну. У хворих на цукровий діабет типу 2 виявлено кореляцію вмісту СРП з МАУ і макроальбумінурією (Navarro J.F. et al., 2006; Stehouwer C.D., Smulders Y.M., 2006).

Ми спостерігали пряму кореляцію між вмістом СРП і МАУ ($r=0,387$; $p=0,021$). Пряма кореляція МАУ з ТГ ($r=0,311$; $p=0,065$) і з рівнем загального холестерину ($r=0,299$; $p=0,075$) вказує на її зв'язок з жировою інсулінорезистентністю. Крім того, пряма кореляція МАУ з вмістом С-пептиду ($r=0,327$; $p=0,047$), глюкози натще ($r=0,477$; $p=0,002$), HbA1c ($r=0,309$; $p=0,066$), сечової кислоти ($r=0,822$; $p=0,087$) і величиною індексу НОМА-IR ($r=0,461$; $p=0,004$), свідчить про наявність чіткого зв'язку МАУ з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією. Отже, сечова кислота може бути маркером інсулінорезистентності, оскільки прямо корелює з індексом НОМА-IR ($r=0,564$; $p=0,004$).

Враховуючи чіткий зв'язок МАУ з показниками гіперінсулінемії, інсулінорезистентності (згідно зв'язку з вмістом С-пептиду, сечової кислоти, рівнем HbA1c та індексом НОМА-IR), пропонуємо розглядати МАУ не лише як специфічний маркер ендотеліальної дисфункції, але й як неспецифічний маркер інсулінорезистентності тканини печінки (за даними зв'язку із вмістом глюкози натще, загального холестерину, СРП, індексом НОМА-IR) і жирової тканини (за даними зв'язку із вмістом ТГ).

Як відомо, діабетична нефропатія є проявом системної мікровакулярної патології при цукровому діабеті типу 2. Гіперглікемія призводить до хронічної гіперфільтрації та підвищення ШКФ. Виявлена нами пряма кореляція між ШКФ та індексом НОМА-IR ($r=0,346$; $p=0,024$) свідчить про безпосередню причетність цього показника до інсулінорезистентності. Прямий зв'язок ШКФ із рівнем тестостерону ($r=0,755$; $p<0,001$) опосередковано це підтверджує, оскільки відомо, що інсулінорезистентність супроводжує гіперандрогенію.

Деякі дослідники не виявили жодних кореляційних зв'язків між ШКФ та НОМА-IR (Salazar M. R. et al., 2009) або фіксували зворотну кореляцію між ними (De Cosmo S. et al., 2006). Така розбіжність отриманих даних пояснюється різним рівнем ШКФ у дослідженні. Ми спостерігали гіперфільтрацію, тобто середній рівень її становив понад 90 мл/хв, тоді як у наведених вище дослідженнях включали хворих із ШКФ < 40–50 мл/хв.

За умов гіперінсулінемії посилюється ШКФ. Підтвердженням цього факту слугує пряма кореляція між величиною ШКФ і рівнем С-пептиду ($r=0,424$; $p=0,004$) та кореляція між ШКФ та ІМТ ($r=0,366$; $p=0,015$), що нами виявлена. Встановлена зворотна кореляція ШКФ з вмістом ЛПВГ ($r=-0,351$; $p=0,022$), з активністю ЛДГ ($r=-0,335$; $p=0,032$) і рівнем ЛПНГ ($r=-0,262$; $p=0,093$), дає змогу розглядати ШКФ як маркер інсулінорезистентності тканини печінки, а пряма кореляція з вмістом лактату ($r=0,644$; $p=0,005$) – як маркер м'язової інсулінорезистентності.

Беручи до уваги патогенетичне підґрунтя зростання ШКФ, пропонуємо розглядати цей лабораторний показник як неспецифічний маркер ендотеліальної інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2, а також інсулінорезистентності м'язової тканини (зв'язок з вмістом лактату) і печінки (згідно даних зв'язку з індексом НОМА-IR, вмістом ЛПНГ, ЛПВГ, активністю ЛДГ). Зростання ШКФ пов'язано з гіперінсулінемією (зв'язок з рівнем С-пептиду, інсуліну) та гіперандрогенією (зв'язок з рівнем тестостерону).

У печінці переважає утворення пірувату з лактату, а у м'язах – навпаки. Зворотна кореляція активності ЛДГ з вмістом глюкози натще ($r=-0,253$; $p=0,001$) та з величиною HbA1c ($r=-0,174$; $p=0,032$) підтверджує причетність активності ЛДГ до зменшення субстрату для глюконеогенезу в печінці, оскільки активність м'язової ЛДГ прямо корелює з рівнем глюкози (Oberbach A. et al., 2006).

У наших дослідженнях спостерігали прямий кореляційний зв'язок активності ЛДГ з індексом НОМА- β ($r=0,259$; $p=0,032$) та рівнем С-пептиду ($r=0,222$; $p=0,006$), що пояснює зниження вмісту глюкози і HbA1c, описаних вище. Не виключена й причетність ЛДГ до підвищення чутливості β -клітин острівців Лангерганса до глюкози. Активність ЛДГ прямо корелювала з вмістом адипонектину ($r=0,278$; $p=0,009$), що підтверджує їх однакову спрямованість щодо пригнічення печінкового синтезу, враховуючи той факт, що адипонектин пригнічує глюконеогенез (Lang K., Ratke J., 2009). Позитивна кореляція вмісту лептину з активністю ЛДГ ($r=0,235$; $p=0,037$) може свідчити про інсуліноподібну властивість лептину підвищувати внутрішньоклітинне окиснення глюкози, а зворотна кореляція активності ЛДГ з вмістом резистину ($r=-0,294$; $p=0,006$), навпаки, – про зниження окисного фосфорилування глюкози на тлі підвищеного вмісту резистину.

Виявлена нами пряма кореляція активності ЛДГ з вмістом ЛПНГ, ЛПВГ, загального холестерину вказує на сприяння синтезуючим властивостям печінки, що відрізняється від

отриманих кореляційних зв'язків резистину, які виявилися зворотними. Крім того, зворотна кореляція активності ЛДГ з рівнем тестостерону опосередковано вказує на їх участь в процесах розвитку інсулінорезистентності.

Таким чином, є підстави розглядати показник активності ЛДГ як специфічний маркер інсулінорезистентності тканини печінки (згідно зв'язку з вмістом ЛПВГ, ЛПНГ, загального холестерину, глюкози натще), а також як неспецифічний маркер інсулінорезистентності ендотелію (за даними зв'язку з рівнем VCAM-1) та жирової тканини (згідно зв'язку з вмістом адипонектину, лептину, резистину). Активність ЛДГ прямо корелювала з вмістом С-пептиду, індексом НОМА- β та зворотно – з величиною HbA1c і тестостерону.

Відомо, що в процесі патогенетичного розвитку цукрового діабету типу 2 насамперед страждає процес захоплення глюкози м'язовою тканиною, пізніше втрачається глікогенсинтезна здатність печінки і в кінцевому підсумку посилюється ліполіз у жировій тканині. Спочатку інсулінорезистентність спричиняє нездатність м'язів акумулювати глюкозу, а відтак призводить до виділення в кров лактату і активацію глюконеогенезу. Поступовий розвиток інсулінорезистентності печінки спричиняє гіперглікемію натще. Тому рівень глюкози натще передусім сигналізує про ступінь інсулінорезистентності м'язів.

У наших дослідженнях спостерігали пряму кореляцію НОМА-IR з вмістом глюкози натще ($r=0,309$; $p<0,001$), HbA1c ($r=0,165$; $p=0,042$), інсуліну ($r=0,819$; $p<0,001$), С-пептиду ($r=0,635$; $p<0,001$) і величиною ІМТ ($r=0,265$; $p=0,001$). Зв'язок величини індексу НОМА-IR із судинними змінами підтверджується прямою кореляцією з рівнем МАУ ($r=0,461$; $p=0,004$) та ШКФ ($r=0,346$; $p=0,024$). Відношення індексу НОМА-IR до змін функції печінки і прозапального статусу засвідчено його прямою кореляцією з вмістом ЛПНГ ($r=0,211$; $p=0,009$), загального холестерину ($r=0,399$; $p<0,001$) та з СРП ($r=0,174$; $p=0,033$). Пряма кореляція НОМА-IR із рівнем лактату ($r=0,431$; $p=0,001$) вказує на стан м'язової інсулінорезистентності.

Нами виявлено зворотну кореляцію величини індексу НОМА-IR із рівнем VCAM-1 ($r=-0,220$; $p=0,044$) і пряму кореляція з індексом НОМА- β ($r=0,258$; $p=0,001$). Тому, індекс НОМА-IR можна розглядати як специфічний маркер печінкової інсулінорезистентності (пряма кореляція із вмістом загального холестерину, глюкози натще, СРП, ЛПНГ, сечової кислоти), а також як неспецифічний маркер м'язової (пряма кореляція з вмістом лактату), ендотеліальної (згідно з даними зв'язку з рівнем МАУ, ШКФ, VCAM-1) та жирової інсулінорезистентності (за даними зв'язку з вмістом ТГ, адипонектину). Зростання величини індексу НОМА-IR вказує на гіперінсулінемію і гіперглікемію.

У нашому дослідженні рівні С-пептиду й інсуліну прямо корелювали з рівнями НЕЖК ($r=0,282$; $p=0,004$), ТГ ($r=0,285$; $p<0,001$), загального холестерину ($r=0,208$; $p=0,009$), СРП ($r=0,291$; $p<0,001$), величиною ІМТ ($r=0,467$; $p<0,001$), індексами НОМА-IR ($r=0,635$; $p<0,001$) і НОМА- β

($r=0,476$; $p<0,001$), вмістом сечової кислоти ($r=0,684$; $p<0,001$), лептину ($r=0,510$; $p<0,001$), ШКФ ($r=0,424$; $p=0,004$), а також зворотно з вмістом глюкози ($r=-0,173$; $p=0,031$), рівнями HbA1c ($r=-0,263$; $p<0,001$), ЛПВГ ($r=-0,246$; $p=0,002$), адипонектину ($r=-0,212$; $p=0,051$) і глюкагону ($r=-0,264$; $p<0,013$).

Виявлені прямі кореляції вмісту С-пептиду з рівнями ЛПНГ ($r=0,149$; $p=0,065$), ФНП- α ($r=0,158$; $p=0,053$) та МАУ ($r=0,327$; $p=0,047$). У зв'язку з тим, що у відповідь на високий вміст ФНП- α інсулін і, більшою мірою, С-пептид через активацію NF- κ B посилюють утворення TRAF2-протеїну та пригнічують апоптоз, індукований ФНП- α (Al-Rasheed N.M. et al., 2006), то виявлене нами підвищення вмісту С-пептиду потрібно розглядати як компенсаторний ефект, що запобігає апоптозу в клітинах ниркових канальців.

Крім того, встановлено пряму кореляційну залежність вмісту С-пептиду з активністю ЛДГ ($r=0,222$; $p=0,006$), а інсуліну з рівнем лактату ($r=0,374$; $p=0,006$). Прямий зв'язок між вмістом С-пептиду і активністю ЛДГ можна розцінювати як активацію гліколізу в печінці, оскільки активність ЛДГ прямо корелювала з рівнем С-пептиду і зворотно – з рівнем глюкози натще. Прямий кореляційний зв'язок між вмістом інсуліну і лактату вказує на інсулінорезистентність, оскільки за фізіологічних умов інсулін посилює утилізацію глюкози.

У наших дослідженнях виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки вмісту С-пептиду з рівнями ІМТ, НЕЖК, ТГ, ФНП- α , лептину та зворотний з вмістом адипонектину, що може характеризувати С-пептид як маркер жирової інсулінорезистентності. Прямий зв'язок між вмістом С-пептиду та рівнями загального холестерину, СРП, ЛПНГ, активністю ЛДГ, величиною індексу НОМА-IR і зворотний із вмістом ЛПВГ свідчать про те, що С-пептид можна розглядати ще й як маркер печінкової інсулінорезистентності. Зростання вмісту С-пептиду може вказувати на ендотеліальну інсулінорезистентність, оскільки він прямо корелює з ШКФ, МАУ.

Аналізуючи кореляційні зв'язки різних показників у досліджах на тваринах, ми виявили ті ж самі закономірності стосовно напрямку і виразності їх змін у порівнянні з клінічними дослідженнями.

В експериментальних дослідженнях були встановлені й варіанти кореляційних зв'язків, які не спостерігали в клінічному дослідженні. А саме, пряму кореляцію між вмістом загального холестерину і ЛПНГ ($r=0,828$; $p<0,001$), між вмістом глюкози натще і активністю АлТ ($r=0,334$; $p=0,027$), зворотну кореляцію вмісту ЛПВГ з рівнем HbA1c ($r=-0,465$; $p=0,001$), вмістом ЛПНГ ($r=-0,334$; $p=0,026$) і пряму залежність із вмістом ТГ ($r=0,301$; $p=0,047$). Вміст ТГ прямо корелював з активністю АлТ ($r=0,406$; $p=0,006$). Вміст лептину мав зворотну кореляцію з рівнем HbA1c ($r=-0,402$; $p=0,001$).

Аналіз кореляційних зв'язків у наших дослідженнях дав змогу з'ясувати прогностичне значення кожного маркера інсулінорезистентності щодо певної патогенетичної мішені й

виокремити особливості впливу гіпоглікемічних препаратів на досліджувані маркери інсулінорезистентності.

Опрацювання особливостей впливу досліджуваних препаратів на патогенетичні мішені інсулінорезистентності з урахуванням динаміки зрушень окремих маркерів інсулінорезистентності дало змогу розробити схему вибору лікування хворих на цукровий діабет типу 2 (рис. 1).

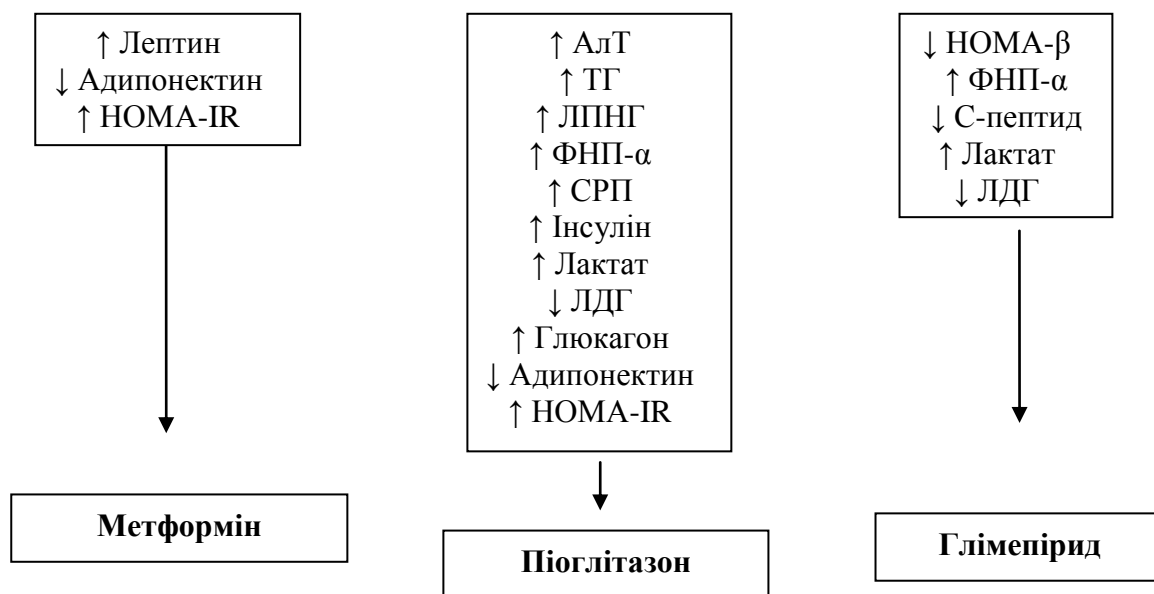


Рис. 1. Схема вибору гіпоглікемічного препарату залежно від змін лабораторних показників інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2

У схему не введено VCAM-1, оскільки отримані результати свідчать про те, що будь-який із досліджуваних препаратів підвищує її вміст у крові. Питання впливу піоглітазону, метформіну і глімепіриду на рівень VCAM-1 залишається дискусійним. Проведений нами кореляційний аналіз показав існування прямого зв'язку між адипонектином і VCAM-1 ($r=0,4$; $p=0,001$). Пояснення цього факту може ґрунтуватися на тому, що в ендотелії через активацію MAPK-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 (Muniyappa R. et al., 2007). Це підтверджується отриманим у наших дослідженнях зворотним кореляційним зв'язком між VCAM-1 з вмістом глюкози і величиною індексу НОМА-IR. Позитивна кореляція VCAM-1 з рівнем адипонектину може свідчити про здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на MAPK-шлях в ендотелії під впливом піоглітазону й глімепіриду більшою мірою, ніж метформіну.

Підсумовуючи вплив використаних у дослідженні препаратів на ту чи іншу мішень інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2, можемо стверджувати, що метформін зменшує інсулінорезистентність тканини печінки (за даними вмісту глюкози натще, індексу НОМА-IR) і жирової тканини (згідно змін рівня адипонектину, лептину). Піоглітазон теж обмежує інсулінорезистентність жирової тканини (відповідно до впливу на вміст адипонектину, ФНП-α, ТГ), тканини печінки (на тлі змін вмісту ЛПНГ, СРП, активності АлТ,) і м'язової тканини (за

даними рівня лактату, величиною індексу НОМА-IR). Підвищення вмісту адипонектину знижує ендотеліальну інсулінорезистентність. Глімепірид впливає на рівень ФНП- α і сприяє зменшенню інсулінорезистентності жирової тканини, а також інсулінорезистентності печінки й ендотелію. Крім того, глімепірид підвищує чутливість β -клітин підшлункової залози до глюкози (за даними величини індексу НОМА- β), але, на відміну від інших секретогогів, не підвищує рівень С-пептиду й інсуліну.

Таким чином, на підставі результатів клініко-експериментальних досліджень маркерів різних тканин-мішеней інсулінорезистентності та з урахуванням патогенетичних механізмів їх взаємозв'язків у процесі змін інсулінорезистентності під впливом диференційованого лікування цукрознижувальними препаратами запропоновано тактику індивідуалізації та оптимізації лікування хворих на цукровий діабет типу 2.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення важливої науково-практичної проблеми підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет типу 2 шляхом з'ясування закономірностей формування інсулінорезистентності на етапах розвитку захворювання та особливостей її змін під впливом цукрознижувальних препаратів (метформіну, піоглітазону, глімепіриду), які діють на різні ланки патогенезу цукрового діабету типу 2, встановлення взаємозв'язків між маркерами інсулінорезистентності й розробки на цій основі схеми раціонального вибору антидіабетичних засобів для її корекції.

1. Специфічними маркерами інсулінорезистентності першого порядку для жирової тканини є адипонектин, лептин, резистин, неетерифіковані жирні кислоти, фактор некрозу пухлин α і тригліцериди; для печінки – С-реактивний протеїн, аланінамінотрансфераза, індекс НОМА-IR, загальний холестерин, ліпопротеїди низької густини, лактатдегідрогеназа; для ендотелію – судинна адгезивна молекула 1 та мікроальбумінурія; для м'язової тканини – лактат.

2. Неспецифічними маркерами інсулінорезистентності другого порядку є: індекс НОМА-IR – для жирової і м'язової тканини та ендотелію; лактатдегідрогеназа – для жирової тканини й ендотелію; мікроальбумінурія – для жирової тканини і печінки; судинна адгезивна молекула 1 – для жирової і м'язової тканини та печінки; аланінамінотрансфераза – для жирової тканини; С-реактивний протеїн – для жирової тканини й ендотелію; адипонектин – для печінки, м'язової тканини й ендотелію; неетерифіковані жирні кислоти – для печінки; фактор некрозу пухлин α і тригліцериди – для печінки й ендотелію; резистин і лептин – для печінки й м'язової тканини; швидкість клубочкової фільтрації – для печінки та м'язової тканини й ендотелію.

3. Існує зворотний кореляційний зв'язок між вмістом судинної адгезивної молекули 1 і рівнем глюкози натще ($r=-0,261$; $p=0,02$) та індексом НОМА-IR ($r=-0,220$; $p=0,04$), а також прямий

кореляційний зв'язок з концентрацією адипонектину ($r=0,354$; $p=0,001$), що свідчить про здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на MAPK-шлях в ендотелії і завдяки цьому підвищувати рівень судинної адгезивної молекули 1.

4. У тварин з низькодозовим стрептозотоциновим діабетом у поєднанні з дієтою, збагаченою високим вмістом вуглеводів і жирів, гліметірид підвищує вміст С-пептиду упродовж 30 діб лікування ($p=0,030$), а вміст інсуліну – лише впродовж перших 15 діб ($p=0,002$), метформін знижує вміст лептину ($p=0,005$). При цьому, якщо піоглітазон знижує індекс НОМА-IR, то метформін і гліметірид підвищують індекс НОМА- β на 45-ту добу експерименту.

5. Виявлене зниження вмісту інсуліну під впливом піоглітазону на тлі відсутності змін рівня С-пептиду свідчить про периферійне зв'язування інсуліну з рецепторами, призводячи до його зменшення в крові, що підтверджено позитивним впливом піоглітазону на низку периферійних маркерів інсулінорезистентності (адипонектин, тригліцериди, фактор некрозу пухлин α , С-реактивний протеїн, аланінамінотрансфераза, ліпопротеїни низької густини, лактатдегідрогеназа). Цей ефект піоглітазону суттєво перевершує ефект метформіну щодо впливу на адипонектин, лептин і глюкозу натще.

6. Піоглітазон і гліметірид призводять до підвищення вмісту судинної адгезивної молекули 1, з рівня 987 ± 202 нг/мл до 1659 ± 217 нг/мл ($p=0,030$) і 2133 ± 264 нг/мл ($p=0,001$) відповідно, що свідчить про їх вплив на ендотеліальну інсулінорезистентність.

7. Зменшення величин індексу НОМА-IR під дією метформіну відбувається за рахунок зниження вмісту глюкози натще, а під впливом піоглітазону – внаслідок зменшення рівня інсуліну, тобто на тлі дії метформіну виявляється печінкова складова індексу НОМА-IR щодо контролю інсуліном глюконеогенезу, а на тлі піоглітазону – за рахунок впливу на м'язову і жирову інсулінорезистентність.

8. Метформін призводить до підвищення вмісту глюкагону від значення $0,95\pm 0,07$ нг/мл до рівня $1,22\pm 0,11$ нг/мл ($p=0,040$), при цьому зростання вмісту глюкагону асоціюється з підвищенням рівня лактату, зниженням активності лактатдегідрогенази і вмісту глюкози натще.

9. С-пептид виявляє самостійну роль в патогенезі цукрового діабету типу 2, оскільки повторюючи кореляційні зв'язки інсуліну додатково прямо корелює з активністю лактатдегідрогенази ($r=0,222$; $p=0,006$), величиною мікроальбумінурії ($r=0,327$; $p=0,04$) і вмістом фактора некрозу пухлин α ($r=0,158$; $p=0,050$). Характерною особливістю інсуліну на відміну від С-пептиду є пряма кореляція з вмістом лактату ($r=0,374$; $p=0,005$).

10. За результатами клініко-експериментальних досліджень впливу різних за механізмами дії цукрознижувальних препаратів на патогенетичні мішені інсулінорезистентності розроблено та запропоновано схему вибору корекції інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2. При підвищених рівнях адипонектину та/або індексу НОМА-IR та/або лактату та/або при

зниженій активності лактатдегідрогенази необхідно робити вибір між метформіном і піоглітазоном. Якщо при цьому підвищений рівень лептину, то препаратом вибору є метформін, а якщо підвищений рівень глюкагону – піоглітазон. При підвищеній активності аланінамінотрансферази та/або рівня тригліцеридів та/або ліпопротеїдів низької густини та/або фактора некрозу пухлин α та/або С-реактивного протеїну та/або інсуліну слід призначити піоглітазон. В разі підвищення рівня індексу НОМА- β та/або якщо рівень С-пептиду знаходиться на нижній межі норми, доцільно обирати глімепірид.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Семіотика та основні принципи діагностики ендокринних захворювань / Я. І. Томашевський, Є. В. Плешанів, О. П. Кіхтяк, Н. С. Красна // Мітохондріальний діабет. Піровиноградний діабет. Цукровий діабет. – Львів, 2003. – С. 27–46. (Здобувачем самостійно опрацьовано анамнестичну частину розділу, здійснено пошук та аналіз літератури, участь у формуванні висновків та написанні розділу).

2. Кіхтяк О. П. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2 / О. П. Кіхтяк. – К. : Софія-А, 2006. – 161 с.

3. Кіхтяк О. П. Перспективи вивчення змін показників гліколізу та гліконеогенезу в умовах цукрового діабету під впливом галенових форм лікарських рослин / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова, М. Є. Гоцко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – № 2 (18). – С. 121–122. (Здобувачем здійснено пошук та аналіз літератури, участь у формулюванні висновків, написанні статті).

4. Сафонова О. В. Ультраструктура кровоносних капілярів плацентарного бар'єру при цукровому діабеті / О. В. Сафонова, О. П. Кіхтяк, М. Є. Гоцко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – № 3. – С. 74–76. (Здобувачем здійснено пошук та аналіз літератури, участь у формулюванні висновків, написанні статті).

5. Кіхтяк О. П. Можливості відтворення цукрового діабету в експерименті / О. П. Кіхтяк, Н. В. Скрипник // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2004. – № 2 (26). – С. 118–120. (Здобувачем здійснено пошук та аналіз літератури, описано можливі варіанти експериментальних моделей (алоксановий, стрептозотоциновий), деталізовано і апробовано методику алоксанового діабету, що імітує інсулінову недостатність у хворих на важкий ЦД-2, сформульовано висновки, написано статтю).

6. Кіхтяк О. П. Біохімічні механізми розвитку макроангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Український бальнеологічний журнал. – 2004. – № 2. – С.110–113.

(Здобувачем здійснено пошук та аналіз літератури за темою статті, виокремлено основні біохімічні особливості в патогенезі розвитку макроангіопатій при цукровому діабеті типу 2, обґрунтовано роль гіперінсулінемії, сформульовано висновки, написано статтю).

7. Ранні механізми змін в патогенезі цукрового діабету та перспективи їх корекції / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова, А. М. Урбанович, Н. В. Скрипник, Х. А. Кіхтяк // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4 (37). – С. 66–67. (Здобувачем здійснено пошук та аналіз літератури, виокремлено основні патогенетичні принципи лікування ранніх проявів цукрового діабету типу 2, сформульовано висновки, написано статтю).

8. Кіхтяк О. П. Патохімічні механізми розвитку ангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Серце і судини. – 2005. – № 3 (11). – С. 105–109. (Здобувачем здійснено пошук та аналіз літератури, згруповано маркери, характерні для мікро- і макроангіопатій при цукровому діабеті типу 2, обґрунтовано роль гіперглікемії в розвитку ангіопатій, сформульовано висновки, написано статтю).

9. Кіхтяк О. П. Синдром інсулінорезистентності за цукрового діабету типу 2 та можливості його корекції / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2006. – № 3 (16). – С. 53–57.

10. Інсулінотерапія у лікуванні цукрового діабету 2 типу / О. В. Сафонова, О. П. Кіхтяк, А. М. Урбанович, М. Є. Гоцко // Acta Medica Leopoliensia. – 2006. – Т. XII, № 1. – С. 145–147. (Здобувачем проведено обстеження і лікування хворих на цукровий діабет типу 2, відібрано лабораторні дослідження як критерії для аналізу ефективності лікування, опрацьовано результати, сформульовано висновки, здійснено пошук і аналіз літературних джерел, написано статтю).

11. Кіхтяк О. П. Патохімічні аспекти розвитку ангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк А. Т. Кіхтяк // Acta Medica Leopoliensia. – 2006. – Т. XII, № 1. – С. 137–144. (Здобувачем самостійно здійснено пошук та аналіз літератури за темою статті, виділено пускові механізми розвитку мікро- і макроангіопатій при цукровому діабеті 1-го і 2-го типів, сформульовано висновки, написано статтю).

12. Кіхтяк О. П. Метаболічний синдром, цукровий діабет типу 2 та препарат, що їх об'єднує / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 3 (20). – С. 56–60.

13. Кіхтяк О. П. Логіка добору дизайну клінічного дослідження з метою вивчення патогенезу цукрового діабету типу 2 / О. П. Кіхтяк, О. П. Нещерет // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 1 (22). – С. 40–43. (Здобувачем самостійно здійснено пошук та аналіз літератури за темою статті, проаналізовано різні варіанти дизайнів клінічних досліджень, на власному досвіді описано методику проведення перехресного дослідження, сформульовано

висновки, написано статтю)

14. Кіхтяк О. П. PPAR- γ агоністи – модулятори інсуліночутливості / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 2 (23). – С. 38–42.

15. Кіхтяк О. П. Порівняльна оцінка патогенетичного впливу піоглітазону і метформіну в лікуванні цукрового діабету типу 2 / О. П. Кіхтяк // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 3. – С. 26–31.

16. Кіхтяк О. П. PPAR- γ агоністи: чи рішення про серцево-судинний ризик остаточне? / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 3 (24). – С. 16–21.

17. Кіхтяк О. П. Можливості впливу на варіанти центральної та периферійної інсулінорезистентності нелікованих раніше хворих з цукровим діабетом типу 2 / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 4 (25). – С. 28–33.

18. Кіхтяк О. П. Апробація варіантів нової експериментальної моделі цукрового діабету типу 2 / О. П. Кіхтяк // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1 (45). – С. 26–29.

19. Кіхтяк О. П. За і проти чинника некрозу пухлин альфа як маркера ожиріння та інсулінорезистентності на прикладі клінічного дослідження / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 1 (26). – С. 26–29.

20. Кіхтяк О. П. Лікування “Метформіном” низькодозового стрептозотоцинового діабету, індукованого спеціальною дієтою / О. П. Кіхтяк // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009 – № 2 (46). – С. 31–35.

21. Кіхтяк О. П. Вибір PPAR- γ агоніста для лікування низькодозового стрептозотоцинового діабету, індукованого спеціальною дієтою / О. П. Кіхтяк // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 3 (47). – С. 86–89.

22. Кіхтяк О. П. Інсуліночутливі тканини та маркери інсулінорезистентності за цукрового діабету типу 2 / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. – № 2 (31). – С. 58–63.

23. Кіхтяк О. П. Пошук лабораторних критеріїв добору оптимального цукрознижувального препарату для лікування хворих на ЦД-2 за даними перехресного дослідження / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. – № 3 (32). – С. 28–35.

24. Кіхтяк О. П. Глюкофаж[®] – золотий ювіляр із великим майбутнім / О. П. Кіхтяк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 1 (13). – С. 73–79.

25. Нещерет О. П. Пошук оптимальної стратегії дослідження залежно від мети / О. П. Нещерет, О. П. Кіхтяк // Міжнародний ендокринологічний журнал – 2008. – № 2 (14). – С. 47–54. (Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування 92 хворих на ЦД-2, відібрано

лабораторні дослідження як критерії для аналізу ефективності лікування, проведено лікування, опрацьовано результати, сформульовано висновки, здійснено пошук і аналіз літературних джерел, написано статтю).

26. Kikhtyak O. P. Choosing the most appropriate drug regarding pathogenetic features of type 2 diabetes / O. P. Kikhtyak // *Annales Universitatis Marie Curie-Sklodowska*. – 2009. – Vol. XXII, № 3, 5 – P. 27–29.

27. А. с. № 17635 Україна. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2: методична карта / О. П. Кіхтяк (Україна). – № 17711; заявл. 26.06.06.

28. Кіхтяк О. П., Застосування фітотерапії в лікуванні хворих на цукровий діабет II типу / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова // *Клінічна фармація*. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 58. (Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих на цукровий діабет типу 2, відібрано лабораторні дослідження як критерії для аналізу ефективності лікування, ведення документації, опрацьовано результати, сформульовано висновки, здійснено пошук і аналіз літературних джерел, написано тези).

29. Клінічні аспекти раціонального вибору лікарського засобу / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова, М. Є. Гоцко, Н. Р. Данилевич // IX Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, присвячений 25-річчю СФУЛГ, 19-22 серпня 2002 р. : матеріали конгр. – Луганськ-Київ-Чикаго, 2002. – С. 100–101. (Здобувачем самостійно зібрано і опрацьовано літературні джерела, сформульовано висновки, написано тези).

30. Кіхтяк О. П. Питання раціонального добору лікарського засобу у викладанні медико-біологічних дисциплін / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова, Н. С. Красна // *Клінічна фармація: 10 років в Україні : міжнародна науково-практична конференція, 20-21 лист. 2003 р. : матеріали конф.* – Харків, 2003. – С. 164. (Здобувачем самостійно зібрано і опрацьовано літературні джерела, сформульовано висновки, написано тези).

31. Кіхтяк О. П. Засоби фітотерапевтичного впливу в діабетології / О. П. Кіхтяк, Х. А. Кіхтяк // X Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств : матеріали конгр. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2004. – С. 83. (Здобувачем самостійно зібрано і опрацьовано літературні джерела, сформульовано висновки, написано тези).

32. Патохімічні особливості перебігу діабетичних ангіопатій / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк, Н. В. Скрипник, О. В. Сафонова // *Международные Дни Диабета в Украине : научно-практическая конференция, 7-8 окт. 2005 г. : тез. докл.* – Днепропетровск, 2005. – С. 9–10. (Здобувачем самостійно зібрано і опрацьовано літературні джерела, сформульовано висновки, написано тези).

33. Патогенетичні особливості розвитку мікроангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, П. Г. Скочій, О. В. Сафонова, А. М. Урбанович, Т. А. Кіхтяк // *Фундаментальні*

питання експериментальної та клінічної ендокринології (Четверті Данилевські читання) : науково-практична конференція : матеріали конф. – Харків, 2005. – С. 91–93. (Здобувачем самостійно зібрано і опрацьовано літературні джерела, сформульовано висновки, написано тези).

34. Сафонова О. В. Застосування інсуліну Лантус у лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу / О. В. Сафонова, О. П. Кіхтяк, А. М. Урбанович // Фундаментальні питання експериментальної та клінічної ендокринології (Четверті Данилевські читання) : науково-практична конференція : матеріали конф. – Харків, 2005. – С. 180–181. (Здобувачем самостійно зібрано і опрацьовано літературні джерела у частині патогенезу цукрового діабету типу 2, участь у написанні тез).

35. Кіхтяк О. П. Секретагог з інсуліномодулюючою властивістю / О. П. Кіхтяк, Х. А. Москва // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, додаток. – С. 106. (Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих на цукровий діабет типу 2, відібрано лабораторні дослідження як критерії для аналізу ефективності лікування, ведення документації, опрацьовано результати, сформульовано висновки, здійснено пошук і аналіз літературних джерел, написано тези).

36. Кіхтяк О. П. Зміна патогенетичної картини цукрового діабету типу 2 під впливом лікування за даними маркерів інсулінорезистентності / О. П. Кіхтяк // Человек и лекарство – Украина : Перший національний конгрес, 26-28 березня 2008 р. : матеріали конгр. – Київ, 2008. – С. 21.

АНОТАЦІЯ

Кіхтяк О.П. Патогенетичні мішені інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2 та шляхи її корекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2011.

У дисертації здійснено порівняльну оцінку впливу метформіну, піоглітазону й глімепіриду на маркери інсулінорезистентності тканин-мішеней у клінічних умовах (хворі на цукровий діабет типу 2) та в експерименті (стрептозотоциновий діабет у щурів-самців лінії Wistar). На тлі лікування піоглітазоном знижується вміст інсуліну без суттєвих змін рівня С-пептиду, що свідчить про периферійне зв'язування інсуліну з рецепторами і зменшення його концентрації у крові. Виявлено, що зменшення величини індексу НОМА-IR під дією метформіну відбувається за рахунок зниження вмісту глюкози натще через пригнічення глюконеогенезу в печінці, а під впливом піоглітазону – внаслідок зменшення інсулінорезистентності м'язів і жирової тканини. Піоглітазон і глімепірид призводять до підвищення вмісту судинної адгезивної молекули 1.

Наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом судинної адгезивної молекули 1 та рівнем глюкози натще й індексом НОМА-IR, а також прямого кореляційного зв'язку з концентрацією адипонектину свідчить про участь судинної адгезивної молекули 1 в патогенезі інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2.

Уперше виявлено підвищення вмісту глюкагону на тлі лікування метформіном і глімепіридом.

Для оптимізації лікування хворих на цукровий діабет типу 2 запропоновано схему вибору цукрознижувальних препаратів з урахуванням специфіки його дії на інсулінорезистентність різних тканин.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, стрептозотоциновий діабет, інсулінорезистентність, маркери інсулінорезистентності, цукрознижувальні препарати, метформін, піоглітазон, глімепірид.

АННОТАЦІЯ

Кихтяк О.П. Патогенетические мишени инсулинорезистентности при сахарном диабете типа 2 и пути ее коррекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Государственное высшее учебное заведение “Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского” МЗ Украины, Тернополь, 2011.

В работе представлены результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению маркеров инсулинорезистентности тканей-мишеней. Эксперименты выполнены на 167 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, у которых воспроизводили стрептозотоциновый диабет. В клиническом исследовании участвовали 68 больных сахарным диабетом типа 2 и 17 условно здоровых лиц.

Проведена сравнительная оценка влияния метформина, пиоглитазона и глимепирида на маркеры инсулинорезистентности тканей-мишеней. Изучали следующие лабораторные показатели: содержание адипонектина, лептина, резистина, фактора некроза опухолей α , незэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, лактата, активности аланинаминотрансферазы, содержание глюкозы в крови натощак, сексстероидсвязывающего глобулина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, общего холестерина, активности лактатдегидрогеназы, содержание С-реактивного протеина, С-пептида, инсулина, сосудистой адгезивной молекулы 1, гликозилированного гемоглобина, общего тестостерона, кортизола, глюкагона, мочевой кислоты, уровень микроальбуминурии. Рассчитывали индексы НОМА-IR и НОМА- β , а также скорость клубочковой фильтрации.

На основании анализа результатов исследования были выделены маркеры инсулинорезистентности первого и второго порядка. Для жировой ткани маркерами первого порядка являются содержание адипонектина, лептина, резистина, триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот и фактора некроза опухолей α . Неспецифическими маркерами инсулинорезистентности второго порядка являются активность лактатдегидрогеназы – для жировой ткани и эндотелия; содержание сосудистой адгезивной молекулы 1 – для мышечной и жировой ткани, а также печени; индекс НОМА-IR – для жировой и мышечной ткани, а также эндотелия.

Показано, что на фоне лечения пиоглитазоном происходит снижение содержания инсулина без существенных изменений уровня С-пептида, свидетельствующее о периферическом связывании инсулина с рецепторами и уменьшении его концентрации в крови. Обнаружено, что уменьшение величины индекса НОМА-IR в результате лечения метформином происходит за счет снижения содержания глюкозы натощак вследствие угнетения глюконеогенеза в печени, а под влиянием пиоглитазона – как результат уменьшения уровня инсулина вследствие уменьшения инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани. Пиоглитазон и глимепирид приводят к повышению содержания сосудистой адгезивной молекулы 1. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнями сосудистой адгезивной молекулы 1, глюкозы натощак и индексом НОМА-IR, а также прямая корреляционная связь с уровнем адипонектина, что свидетельствует в пользу разностороннего влияния сосудистой адгезивной молекулы 1 на патогенез инсулинорезистентности сахарного диабета типа 2.

Впервые выявлено повышение содержания глюкагона на фоне лечения метформином и глимепиридом. При этом повышение содержания глюкагона на фоне приема метформина сопровождалось повышением уровня лактата, снижением активности лактатдегидрогеназы и уровня глюкозы натощак.

Для оптимального лечения больных сахарным диабетом типа 2 разработана схема выбора сахароснижающего препарата с учетом его влияния на маркеры инсулинорезистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, стрептозотоциновый диабет, инсулинорезистентность, маркеры инсулинорезистентности, сахароснижающие препараты, метформин, пиоглитазон, глимепирид.

ANNOTATION

Kikhtyak O.P. Pathogenetic targets of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus and searching for its improvement. – Manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Medical Sciences. Specialty 14.03.04 – Pathological Physiology. The State Higher Educational Establishment “I. Ya. Horbachevsky Ternopil

State Medical University”, Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2011.

Comparative assessment of metformin, pyoglitazone and glimepiride influences on markers of insulin resistance of target tissues has been carried out clinically (patients with type 2 diabetes mellitus) and experimentally (streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats). Due to pyoglitazone treatment the insulin level is reduced without significant changes of C-peptide, that witness about peripheral insulin binding ability with receptors and its diminishing in blood concentration. It has been revealed that reduction in the value of HOMA-IR index influenced by metformin is due to fasting glucose content decreasing caused by the oppression of glyuconeogenesis in the liver; while under the influence of pyoglitazone – the lowering of muscle and fatty tissue insulin resistance occurs. Pyoglitazone and glimepiride lead to the increase of the vascular adhesive molecule 1 content. Presence of reverse correlative link between the content of vascular adhesive molecule 1, fasting glucose level and HOMA-IR index, as well as direct correlation with concentration of adiponectin testifies for involvement of vascular adhesive molecule 1 in insulin resistance pathogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus.

The increase in the glucagon content on the background of metformin and glimepiride treatment has been revealed for the first time.

In order to optimize the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus a scheme of hypoglycemic drugs has been suggested, taking into consideration specificity of its action on insulin resistance in different tissues.

Key words: type 2 diabetes mellitus, streptozotocin-induced experimental diabetes, insulin resistance, markers of insulin resistance, hypoglycemic drugs, metformin, pyoglitazone, glimepiride.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлТ	аланінамінотрансфераза
ІМТ	індекс маси тіла
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛПВГ	ліпопротеїни високої густини
ЛПДНГ	ліпопротеїни дуже низької густини
ЛПНГ	ліпопротеїни низької густини
МАУ	мікроальбумінурія
НЕЖК	неестерифіковані жирні кислоти
СРП	С-реактивний протеїн
ТГ	тригліцериди
ФНП-α	фактор некрозу пухлин α
ЦД-К+ж/д	цукровий діабет контрольної групи з жирною дієтою

ЦД-М (ЦД-П, ЦД-Г)	експериментально відтворений цукровий діабет з лікуванням метформіном (піоглітазоном, глімепіридом)
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
HbA1c	глікований гемоглобін A1c
НОМА- β	гомеостатична модель оцінки функції β -клітин острівців Лангерганса
НОМА-IR	гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності
MAPK	мітогенактивована протеїнкіназа
PPAR- γ	γ -рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором
SHBG	сексстероїдзв'язувальний глобулін
STZ	стрептозотоцин
VCAM-1	судинна адгезивна молекула 1