

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

На правах рукопису

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

КІХТЯК ОЛЕСЯ ПАВЛІВНА

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

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Науковий консультант:
доктор медичних наук,
Нещерет Олександр Павлович

Львів – 2011

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	6
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТИПУ 2 ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ	17
1.1. Інсулінорезистентність на етапах розвитку цукрового діабету типу 2	17
1.1.1. Пускові чинники інсулінорезистентності	17
1.1.2. Центральні важелі інсулінорезистентності	19
1.1.3. Периферійні механізми розвитку інсулінорезистентності	23
1.2. Інсуліночутливі тканини та маркери інсулінорезистентності	28
1.2.1. М'язова інсулінорезистентність та її виявлення	30
1.2.2. Печінкова нечутливість до інсуліну та її лабораторне підтвердження	34
1.2.3. Ідентифікація жирової інсулінорезистентності	36
1.2.4. Маркери ендотеліальної інсулінорезистентності	42
1.3. Можливості поетапного патогенетичного лікування інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2	48
1.3.1. Лікування на етапі початкових змін (рівень 0)	49
1.3.2. Лікування інсулінорезистентності з переважаючою гіперінсулінемією (рівень 1)	52
1.3.3. Лікування хворих з гіперінсулінемією та переважаючою інсулінорезистентністю (рівень 2)	58
1.3.4. Лікування хворих з нормоінсулінемією та інсулінорезистентністю (рівень 3)	67
1.3.5. Лікування хворих зі зниженою секрецією інсуліну та інсулінорезистентністю (рівень 4)	73
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	79
2.1. Методика клінічного дослідження	79

	3
2.2. Загальна характеристика обстежених хворих	85
2.3. Методика експериментального дослідження	88
2.4. Загальна характеристика статистичної обробки отриманих результатів	95
2.5. Медикаментозні засоби впливу на інсулінорезистентність у клінічній практиці та експерименті	96
2.5.1. Піоглітазон (Піоглар [®]) – представник PPAR- γ -агоністів	96
2.5.2. Метформін (Глюкофаж [®]) – із групи бігуанідів	100
2.5.3. Глімепірид (Амарил [®]) – похідне сульфонілсечовини	103
2.5.4. Порівняльні результати монотерапій і комбінованого лікування	106
2.6. Речовини і процеси у клінічній практиці та експерименті	109
2.6.1. Визначення вмісту адипонектину в сироватці крові	111
2.6.2. Визначення вмісту лептину в сироватці та у плазмі крові	112
2.6.3. Визначення вмісту резистину в сироватці крові	113
2.6.4. Визначення вмісту ФНП- α в сироватці крові	114
2.6.5. Визначення вмісту глюкагону в плазмі крові	115
2.6.6. Визначення вмісту тригліцеридів у сироватці крові	116
2.6.7. Визначення активності аланінамінотрансферази в сироватці крові	117
2.6.8. Визначення вмісту загального холестерину, ліпопротеїнів високої та низької густини в сироватці крові	118
2.6.9. Визначення вмісту глюкози в сироватці та у плазмі крові	120
2.6.10. Визначення вмісту глікованого гемоглобіну в гемолізаті крові	120
2.6.11. Визначення вмісту С-пептиду в сироватці та у плазмі крові	123
2.6.12. Визначення вмісту інсуліну в сироватці та у плазмі крові	124
2.6.13. Визначення вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові	125
2.6.14. Визначення вмісту лактату і активності лактатдегідрогенази в сироватці крові	125

2.6.15.	Визначення вмісту тестостерону в сироватці крові	126
2.6.16.	Визначення вмісту кортизолу в сироватці крові	127
2.6.17.	Визначення вмісту судинної адгезивної молекули 1 в сироватці крові	128
2.6.18.	Визначення вмісту сечової кислоти в сироватці крові	129
2.6.19.	Визначення вмісту неетерифікованих жирних кислот в сироватці крові	130
2.6.20.	Визначення вмісту секстероїдзв'язувального глобуліну в сироватці крові	131
2.6.21.	Визначення рівня мікроальбумінурії	132
2.6.22.	Обчислення гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності	133
2.6.23.	Визначення швидкості клубочкової фільтрації	134
РОЗДІЛ 3. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 ПІОГЛАРОМ [®] , АМАРИЛОМ [®] , ГЛЮКОФАЖЕМ [®]		138
3.1.	Порівняльна оцінка результатів біохімічних та імуноферментних досліджень сукупно усіх хворих після лікування Піогларом [®] , Глюкофажем [®] , Амарилом [®]	138
3.2.	Порівняльна оцінка результатів біохімічних та імуноферментних досліджень після лікування Піогларом [®] , Глюкофажем [®] , Амарилом [®] по групах дослідження	146
3.3.	Встановлення кореляційних зв'язків	162
3.4.	Регресійний багатофакторний аналіз отриманих результатів	166
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ПІОГЛАРУ [®] , АМАРИЛУ [®] , ГЛЮКОФАЖУ [®]		177
4.1.	Порівняння даних біохімічного дослідження залежно від способу лікування в експерименті	177
4.2.	Порівняння даних імуноферментного дослідження залежно від способу лікування в експерименті	196

4.3.	Встановлення кореляційних зв'язків між даними експериментального дослідження	206
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ		211
5.1	Зміни досліджуваних показників залежно від способу лікування	211
5.2	Порівняння лікувальної дії Піоглару [®] , Глюкофажу [®] , Амарилу [®]	217
5.3	Кореляційні взаємозв'язки в пошуку маркерів інсулінорезистентності	226
5.4	Прикладні аспекти отриманих результатів досліджень	267
ВИСНОВКИ		279
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		282
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		283
ДОДАТКИ		339

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АДФ	аденозиндифосфат
АлТ	аланінамінотрансфераза
АМФ	аденозинмонофосфат
АМФК	АМФ-активована протеїнкіназа
АПФ	ангіотензинперетворювальний фермент
АТ	артеріальний тиск
АТІІ	ангіотензин ІІ
АТФ	аденозинтрифосфат
БРАІІ ₁	блокатор(и) рецепторів ангіотензину ІІ типу 1
ВЖК	вільні жирні кислоти
ГМГ-КоА-	3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктаза редуктаза
ІАП-1	інгібітор активатора плазміногену -1
ІІ-1 β	інтерлейкін-1 β
ІІ-6	інтерлейкін-6
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІХС	ішемічна хвороба серця
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛПВГ	ліпопротеїни високої густини
ЛПДНГ	ліпопротеїни дуже низької густини
ЛПНГ	ліпопротеїни низької густини
МАУ	мікроальбумінурія
НЕЖК	неетерифіковані жирні кислоти
ОГТТ	оральний глюкозотолерантний тест
ПГН	порушення рівня глюкози натще
ПК-С	протеїнкіназа С

ПК-В	протеїнкіназа В
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
СБ	сорбітол
СРП	С-реактивний протеїн
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ТАП	тканинний активатор плазміногену
ТГ	тригліцериди
ФНП- α , (ФНП- β)	фактор некрозу пухлин α , (фактор некрозу пухлин β)
ЦД	цукровий діабет
ЦД-1 (ЦД-2)	цукровий діабет типу 1 (цукровий діабет типу 2)
ЦД-К+ж/д	цукровий діабет контрольної групи з жирною дієтою
ЧПр	часозалежне пригнічення
ЧПт	часозалежне потенціювання
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ADA	American Diabetes Association (Американська діабетична асоціація)
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Європейська асоціація з вивчення діабету)
FDA	Food and Drug Administration (Федеральне агенство з контролю якості продуктів і лікарських засобів США)
GLUT	глюкозний транспортер
HbA1c	глікований гемоглобін A1c
НОМА	гомеостатична модель оцінки (інсулінорезистентності)
IDF	International Diabetes Federation (Всесвітня федерація діабету)
МАРК	mitogen-activated protein kinase (мітогенактивована протеїнкіназа)
MODY	діабет молодих, що виникає після настання зрілості
NO	оксид азоту
NO-синтаза	нітроксидсинтаза

PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase (фосфатидилінозитол 3-кіназа)
PPAR- γ	γ -рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором
SHBG	сексстероїдзв'язувальний глобулін
STZ	стрептозотоцин
VCAM-1	судинна адгезивна молекула 1

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет, за визначенням Експертної ради з діагностики та класифікації діабету Американської діабетичної асоціації, належить до метаболічних захворювань [408]. Згідно з оцінками експертів, до 2030 р. загальносвітовий приріст хворих на ЦД досягне 366 млн [14, 431, 495].

В Україні на 1 січня 2009 р. зареєстровано 1138120 хворих на ЦД (2,5 % чисельності населення). Людей із недіагностованою патологією більше в 3-4 рази [17]. В останні 5–10 років зросла частка померлих від ЦД на 21,1 % (у чоловіків на 16,0 %, у жінок на 24,8 %) [20, 70]. Кількість хворих на ЦД збільшується, головним чином, за рахунок розвитку ЦД-2, на який страждає 85–90 % загальної кількості хворих на ЦД [6, 112, 118].

У патогенезі ЦД-2 важливу роль відіграють дефекти інсулінової секреції, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність [22, 172, 457]. Крім цього, розвиток ЦД-2 майже завжди супроводжується ожирінням [100, 133].

У вітчизняних “Стандартах діагностики та лікування” [113, 118] 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 [61, 257, 461]. 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 ЦД-2 інтенсивно розробляються в Україні [119].

Евглікемія – є однією з головних первинних кінцевих точок в лікуванні ЦД-2, але шляхи її досягнення різняться [22, 76, 105]. Як показали результати UKPDS, навіть інсулінотерапія втрачає ефективність через 9 років лікування хворих на ЦД-2 [253].

Оскільки термін “цукровий діабет типу 2” базується на нових даних стосовно патогенезу захворювання, що визначає необхідність вдосконалення саме патогенетичного його лікування [74, 83, 121]. Понад 90 % пацієнтів із ЦД-2 мають ІР. 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 [245, 315]. Тому кожний етап патогенезу вимагає різного терапевтичного підходу в залежності від рівня чи виду ІР [393]. Слід враховувати, що інсулінорезистентність є неоднорідною і має відношення до різних тканин-мішеней. Виділяють печінкову, жирову, ендотеліальну та м’язову ІР [188, 371, 459]. Відповідно кожен із цих видів ІР характеризується притаманними лише йому лабораторними маркерами [164, 244, 386].

Отже, з’ясування патогенезу ІР, а також виявлення переважання того чи іншого виду ІР у хворих на ЦД-2 надасть змогу оптимально добирати лікарські препарати для патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ЦД-2 [143, 244]. Відомо, наприклад, що бігуаніди сильніше впливають на інсулінорезистентність печінки, тiazолідиндіони – на ІР м’язів і меншою мірою жирової тканини [132, 157]. 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, ІН.09.00.0001.06) 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” (№ держ. реєстрації: 0106U012669, шифр ІН.05.00.0001.06). 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, ФНП- α , неетерифікованих жирних кислот, тригліцеридів для оцінки інсулінорезистентності жирової тканини; фіксація змін лактату для характеристики м'язової інсулінорезистентності; визначення аланінамінотрансферази, глюкози в крові натще, секстероїдзв'язувального глобуліну, ЛПНГ, ЛПВГ, загального холестерину, ЛДГ, індексу НОМА-IR, а також вмісту С-реактивного протеїну як характеристик печінкової інсулінорезистентності; визначення рівнів мікроальбумінурії, швидкості клубочкової фільтрації, судинної адгезивної молекули 1 для аналізу ендотеліальної інсулінорезистентності; визначення індексу НОМА- β з метою спостереження за змінами чутливості β -клітин острівців Лангерганса до глюкози; визначення HbA1c для оцінки стану компенсації ЦД-2 за попередні 2-3 місяці; визначення С-пептиду, інсуліну для діагностики станів від гіперінсулінемії до інсулінопенії; визначення вмісту тестостерону як вказівки на фосфорилування серину у β -ланцюгу інсулінового рецептора; визначення вмісту кортизолу як індикатора конкуренції з інсуліном за глюкокіназу; визначення глюкагону для з'ясування функціонального стану α -клітин острівців Лангерганса; визначення сечової кислоти для аналізу 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, ТГ, НЕЖК і ФНП- α ; для печінки – індекс НОМА-IR, ЛДГ, АлТ, загальний холестерин, ЛПНГ, СРП; для ендотелію – VCAM-1 та МАУ; для м'язової тканини – лактат. Неспецифічними маркерами інсулінорезистентності другого порядку є: ЛДГ – для жирової тканини й ендотелію; VCAM-1 – для м'язової і жирової тканини

та печінки; індекс НОМА-IR – для жирової і м'язової тканини та ендотелію; адипонектин – для печінки, м'язової тканини й ендотелію; ШКФ – для печінки та м'язової тканини й ендотелію; МАУ – для печінки і жирової тканини; ФНП- α і ТГ – для печінки й ендотелію; НЕЖК – для печінки; резистин і лептин – для печінки й м'язової тканини; АлТ – для жирової тканини; СРП – 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 зменшенням його концентрації у крові.

Уперше 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 рівня інсуліну через зменшення інсулінорезистентності м'язів і жирової тканини.

Уперше констатовано, що призначення піоглітазону і глімепіриду призводить до підвищення VCAM-1. Уперше встановлено зворотний кореляційний зв'язок між VCAM-1 і рівнем глюкози натще та індексом НОМА-IR, а також прямий кореляційний зв'язок з адипонектином, що свідчить про різноспрямований вплив VCAM-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 ЛДГ 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

ЩД-2 та розширили уявлення про патогенетичні механізми впливу широкоживаних фармацевтичних препаратів – глімепіриду, метформіну, піоглітазону. Результати проведених досліджень показали можливість оптимального вибору одного з цих препаратів за лабораторними критеріями – маркерами ІР. 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. 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. Концепція вибору фармацевтичного препарату залежно від змін лабораторних маркерів, які вказують на стадію патогенезу, обґрунтована в одноосібній монографії “Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2”.

Результати досліджень впроваджені в клінічну практику лікарів-ендокринологів Івано-Франківської, Закарпатської обласних клінічних лікарень, Одеського, Львівського обласних ендокринологічних диспансерів, 2-ї міської клінічної лікарні (м. Полтава), 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 з дисципліни “Ендокринологія” 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 і 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 досліджен.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на науково-практичній конференції “Метаболічний синдром – міждисциплінарна проблема” (Львів, 2006), на науковому симпозиумі “Поєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету: роль комбінованої антигіпертензивної терапії у зменшенні ураження органів-мішеней” (Львів, 2007), на VII з'їзді ендокринологів України (Київ, 2007), на 51-й щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю “Ендокринологічна допомога в Україні: нові діагностичні та лікувальні технології” (Харків, 2007), на наукових семінарах “Актуальні проблеми ендокринології” (Луцьк, 2008, Рівне, 2008), на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи” (Харків, 2008), на першому національному конгресі “Людина і ліки – Україна” (Київ, 2008), на V Львівсько-Люблінській конференції з експериментальної та клінічної біохімії (Львів, 2008), на обласній науково-практичній конференції “Актуальні питання кардіології та супутні стани” (Львів, 2008), на обласній науково-практичній конференції “Метаболічний

синдром в клінічній практиці лікаря загальної практики – сімейної медицини та ендокринолога” (Полтава, 2008), на науково-практичній конференції “Актуальні питання лікування цукрового діабету” у Туреччині (Кемер, 2008), на обласній науково-практичній конференції “Дні діабету на Рівненщині” (Рівне, 2008), на II з’їзді судинних та ендovasкулярних хірургів України (Львів, 2008), на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 50-річчю утворення Центру ендокринної хірургії (Львів, 2008), на II Національному ендокринологічному тижні “Всесвітній день діабету” (Київ, 2008), на науково-практичній конференції “Судинні катастрофи: чи є надія для пацієнтів високого ризику?” (Львів, 2008), на науково-практичній конференції “Сучасний погляд на лікування діабетичної полінейропатії” (Полтава, 2009), на науково-практичній конференції “Новий метформін і його можливості” (Львів, 2009), на обласній науково-практичній конференції “Сучасні аспекти лікування серцево-судинних захворювань” (Одеса, 2010), на науково-практичній конференції “Діабетична полінейропатія. Сучасні підходи до лікування” (Львів, 2010), на науково-практичній конференції “Сучасні технології лікування офтальмологічних ускладнень цукрового діабету” (Червоноград, 2010), на науково-практичній конференції “Особливості діагностики і терапії пацієнтів з метаболічним синдромом” (Харків, 2010).

Публікації. За матеріалами дисертації видано 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.

РОЗДІЛ 1

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТИПУ 2 ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ

1.1. Інсулінорезистентність на етапах розвитку цукрового діабету типу 2

1.1.1. Пускові чинники інсулінорезистентності. До тригерів розвитку ЦД-2 відносять переїдання та малорухливий спосіб життя [302]. Коли до них приєднується інсулінорезистентність і чим провокується – достеменно не відомо.

У 1962 р. Ніл (Neel) висунув гіпотезу про “thrifty genes” (“ощадливі гени”), за якою в процесі еволюції під час голоду вдавалося вижити лише тим особинам, що мали достатній жировий резерв [371]. Це припущення сприяло новому баченню процесів виживання тварин узимку. “Ощадливі гени” нагадують узгоджену гормональну регуляцію гібернаторів (тварин, що впадають у зимову сплячку). Гібернатори – чудовий приклад збільшення маси тіла за рахунок ожиріння з гіпертрофією адипоцитів, гіперфагією, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, зниженням енергетичних витрат під час підготовки до зимівлі, що починається з кінця літа. Гібернацію розглядають як сезонне переключення фенотипу [258]. Сезонні зміни безпосередньо залежать від тривалості світлового дня. Стимули ніч/день надходять у супрахіазматичне ядро і синхронізують годинникові гени, які впорядковують фізіологічні процеси відповідно до тривалості дня і ночі [182]. Тривала експозиція на денному світлі викликає розвиток літнього фенотипу і вимушеної адаптації до обставин, коли “зима взагалі не настає”. У таких умовах миші набирають масу, у них розвивається жировий гепатоз, підвищується рівень глюкози, ТГ, холестеролу, лептину [382].

У людей, праця яких пов'язана з поїздками, зростає вміст ТГ, глюкози, інсуліну та знижується вміст ЛПВГ у крові [360, 404, 494]. Вважають, що такий вид зайнятості характерний для більш ніж 20 % населення індустріальних країн. Доведено, що зменшення тривалості сну людини впродовж кількох днів супроводжується порушенням взаємодії інсуліну зі своїм рецептором, погіршенням толерантності до глюкози [138, 451]. Саме тому деякі вчені схиляються до думки, що однією з безпосередніх причин розвитку інсулінорезистентності, а з нею і ЦД, гіпертензії, ожиріння, дисліпідемії є вкорочення сну (за останнє століття – в середньому на 1,5 год) [177, 317, 453, 496].

Інсулінорезистентність асоціюється також із дієтичною нестриманістю. У потомства здорових щурів, вигодуваного на спеціальній високовуглеводній молочній дієті, швидко розвивається гіперінсулінемія, що не тільки не зникає, але й ускладнюється ожирінням у старшому віці. У щурят, які народилися від цього покоління, спонтанно розвивалися гіперінсулінемія та опасистий фенотип без жодної дієтичної інтервенції. Друге покоління, на відміну від першого, втратило здатність секретувати незначну кількість інсуліну без глюкози та кальцію. Тому було зроблено висновок, що перенасичення вуглеводами в дієті пробандів раннього віку нащадки успадковують у вигляді змін інсулінової реакції на звичні фізіологічні стимули [409].

За логікою цих досліджень, причиною розвитку ІР, а відтак і ЦД-2 є конкретна дієтична провокація [89, 245].

Очевидно, клітинну базу згаданих вище змін становить мітохондріальна дисфункція, яка залежить від активності низки ядерних чинників, задіяних у транскрипції мітохондріальних генів. Найважливіший ядерний регуляторний чинник – коактиватор PPAR- γ – PGC-1 (коактиватор-1 γ -рецептора, що активується пероксисомним проліфератором).

PGC-1 активується під час голодування, забезпечуючи енергетичну потребу, та знижується після їди. Його тривалий дефіцит, спричинений

хронічним переїданням, присутністю насичених жирних кислот на тлі генетичної схильності, гіподинамії призводить до так званої метаболічної негнучкості й розвитку інсулінорезистентності. PGC-1 має обмежений вплив на м'язовий метаболізм глюкози, але підвищений – на метаболізм жирів у м'язах. Констатовано чіткий зв'язок між ІМТ та експресією PGC-1 під час спостереження ob/ob-мишей та після триденного вживання жирної їжі у людей, коли рівень PGC-1 знижувався. Недостатня фізична активність також асоціюється зі зниженням експресії PGC-1, PPAR- γ , синтезу АТФ, що свідчить про пряму залежність мітохондріальної функції від фізичних вправ. Експериментальні моделі цих порушень у мишей характеризувались зростанням рівня інсуліну, послабленням передавання інсулінозалежних сигналів, що відбивалось на синтезі глікогену в м'язах, підвищенні рівня АТ. PPAR- γ -агоніст розиглітазон та бігуанід метформін відновлювали експресію PGC-1 [164].

Отже, не лише переїдання у звичному розумінні, але й гіперкалорійна дієта попереднього покоління (згідно з експериментальними даними), зменшення впливу сезонних циклів, штучне подовження світлового дня, вкорочення середньої тривалості сну сучасної людини на тлі гіподинамії призводять до появи інсулінорезистентності з можливим розвитком ЦД-2 у майбутньому.

1.1.2. Центральні важелі інсулінорезистентності. Головною дійовою особою в розвитку інсулінорезистентності є інсулін. За декілька останніх років стало відомо, що ефект інсуліну через ЦНС модулює широкий спектр функцій, зокрема, харчову поведінку, периферійний гомеостаз глюкози, симпатичну активність і навіть впливає на репродуктивну функцію [173].

Наше дослідження стосується перших двох складових. Харчова поведінка і периферійний гомеостаз глюкози безпосередньо зв'язані з регуляцією апетиту, вмістом інсуліну та інсулінорезистентністю, які своєю чергою є складовими механізму запасання енергії.

Процеси контролю споживання й витрат для підтримання енергетичного гомеостазу називають ліпостатом. Ця складна регуляторна система, яка включає діяльність мозку, працює за рахунок негативного зворотного зв'язку і “захищає” стабільну масу (передусім жирову тканину). Тому за умов правильної роботи ліпостату набрати або втратити масу важко [27, 100].

Є два основні жирові сигнали зворотного зв'язку: інсулін і лептин. Обидва долають гематоенцефалічний бар'єр і потрапляють у ділянку гіпоталамуса, яка відповідає за автономний контроль споживання їжі. Аркуатне ядро гіпоталамуса містить два види нейронів: нейропептиду Y (NPY) і проопіомеланокортину (POMC), які виділяють відповідні пептиди. Але NPY-нейрон виділяє додатково ще й так званий Agouti-зв'язаний пептид (AgRP). Лептин та інсулін стимулюють анорексигенні POMC-нейрони і пригнічують орексигенні (ті, що збуджують апетит). Під час втрати маси, наприклад, лептин та інсулін знижуються, активність POMC-нейронів пригнічується, а NPY/AgRP активується. AgRP блокує рецептор меланокортину-4, і споживання їжі підвищується. Отже, нейрони аркуатного ядра через інсулін та лептин діють скоординовано і, таким чином, забезпечують енергетичний баланс [100, 164].

Розрізняють навіть цефалічну фазу виділення інсуліну, яка виникає на ледь відчутні смакові стимули [174]. Наприклад, сигнали, отримані через нюховий аналізатор, смак та звичайне усвідомлення, створюють приємне відчуття “нагороди їжею” [164]. Підвищення лептину зменшує насолоду від “нагороди їжею” і послаблює мотивацію до їди. І навпаки, якщо рівень лептину знижується, бажання “нагороди їжею” посилюється [164, 286].

Інсулін діє в мозку на інсулінові рецептори через P13K-шлях, перетворюючи фосфатидилінозитолдифосфат на трифосфат, який, активуючи протеїнкіназу B та інші медіатори, сприяє транспорту глюкози, синтезу глікогену, білків. Призначення щурам P13K-інгібітора в 3-й шлуночок або жирної їжі призводило до порушення гіпоталамічного P13K-шляху і

послаблювало здатність інсуліну знижувати апетит. Тому дослідники дійшли висновку, що порушення інсулінової дії на мозок може спричиняти дисрегуляцію апетиту і посилене відгодовування [164]. Зазначмо, що до чинників, які порушують РІЗК-шлях, відносять ФНП- α . Інші автори, навпаки, приписують ФНП- α потужні анорексигенні властивості та вважають, що він гальмує активність центру голоду і стимулює центр ситості в гіпоталамусі [26].

Хоча наведені вище дані характеризують інсулін як анорексигенний чинник, клінічна практика свідчить, начебто, на користь протилежного. Передозування інсуліну або інсулінових секретогогів підвищує апетит у хворих на ЦД, призводить до переїдання і гіперглікемії [369].

Низка експериментальних досліджень теж підтверджує ці дані. При хронічному інтрацеребровентрикулярному введенні інсуліну мишам збільшувалися маса жиру, розмір адипоцитів, експресія тканинної ліпопротеїнліпази, що свідчить про стимуляцію ліпогенезу. Ми припускаємо, що периферійні прояви виникли внаслідок розвитку центральної інсулінорезистентності (відсутній анорексигенний вплив інсуліну) на тлі хронічного інтрацеребровентрикулярного введення інсуліну. Водночас висловлюється думка, що інсулін може поводитися як катаболічний гормон у межах ЦНС і як анаболічний на периферії, стимулюючи ліпогенез [359].

Дослідження на мишах, яким повністю усунули інсулінові рецептори, і тих, яким залишили лише центральні рецептори, підтвердили, що вплив інсуліну через ЦНС вирішальний щодо регуляції периферійної жирової тканини і метаболізму глюкози. Обидві лінії мишей характеризувалися важкою гіперінсулінемією, гіперглікемією, гіперадипонектинемією і гіперлептинемією (при урахуванні маси жирової тканини). Більш катастрофічна втрата маси жиру спостерігалася у повністю інсулінорезистентних мишей [173].

Незвичайне клінічне дослідження з використанням евглікемічного та гіперглікемічного затискачів дало змогу зробити висновок, що глюкозу, а не

інсулін, слід вважати регулятором апетиту. Як з'ясувалося, евглікемія хворих на ЦД-2 стимулювала апетит і переїдання, а гіперглікемія – навпаки, причому вміст інсуліну між дослідними групами не відрізнявся [369]. Отже, ймовірно, не інсулін, а вміст глюкози, що змінюється під його впливом, є головним регулятором харчової поведінки і стану вуглеводного і жирового обміну на периферії. Водночас інсулінорезистентністю не можна нехтувати при вивченні цього феномену.

Інші дослідники стверджують, що дія інсуліну, спрямована на підтримання енергетичного гомеостазу, б'ється на тлі можливостей лептину [173]. Лептин, зокрема, здатний підвищувати чутливість периферійних тканин до інсуліну і пригнічувати його продукцію як через вплив на гіпоталамус (центральна регуляція), так і безпосередньо через β -клітини підшлункової залози (периферійна регуляція). Останні дані свідчать, що вплив лептину, спрямований на зменшення вживання їжі, здійснюється через РІЗК-шлях, який він ділить з інсуліном у ЦНС [273]. Хоча не слід забувати, що лептин завдячує існуванню саме інсуліну, який стимулює ліпогенез (лептин утворюється в жировій тканині). Звідси випливає, що лептин зацікавлений “у добросовісній роботі” інсуліну.

Нещодавно з'ясували роль інсуліну щодо розумової діяльності на прикладі експериментальних моделей [164]. Інсулін не лише посилює засвоєння глюкози мозком, підвищує рівні нейротрансмітерів (допамін, ацетилхолін, норадреналін), модулює активність нейронів, захищає від окисного стресу, але й підвищує пам'ять.

Клінічні дослідження підтвердили, що інсулінорезистентність підвищує ризик когнітивного ураження, а лікування інсулінорезистентності поліпшує розумову діяльність не лише осіб з інсулінорезистентністю, але й хворих на ЦД-2 чи хворобу Альцгеймера. Терапія піоглітазоном (30 мг/добу), на відміну від натеглініду (120 мг тричі на добу), поліпшувала не лише глікемію, але й пам'ять на 40 %. Призначення розиглітазону 500 хворим на хворобу Альцгеймера з інсулінорезистентністю без ЦД-2 упродовж 6 місяців

стабілізувало їхній стан, на відміну від групи плацебо, де захворювання прогресувало [426].

Останнім часом з'явилося дуже багато повідомлень про низку речовин, причетних до центральної і периферійної інсулінорезистентності. Наприклад, помітили провідну роль греліну. При хронічному інтрацеребровентрикулярному введенні греліну поліпшувалося захоплення глюкози і ТГ у жировій тканині, пригнічувалося окиснення жирів і зростає ліпогенез [173].

Отже, інсулінорезистентність центральної нервової системи не менш важлива, ніж на периферії, оскільки причетна до переїдання, розвитку ожиріння і когнітивних уражень.

1.1.3. Периферійні механізми розвитку інсулінорезистентності.

Біологічні ефекти інсуліну поділяють на 4 групи залежно від часу, за який вони реалізуються. До першої групи відносять дуже швидкий ефект (секунди), коли підвищується транспорт іонів калію, кальцію, водню. До другої групи відносять швидкий вплив (хвилини), коли відбувається активація ферментів анаболізму в напрямі глікогенезу, ліпогенезу, синтезу білків та пригнічення їх катаболізму. Третю групу утворюють повільні процеси (години), після яких амінокислоти проникають у клітини. До четвертої групи відносять дуже повільні прояви (дні), що уможливають стимуляцію проліферації клітин, інакше кажучи, мітогенний ефект. Незважаючи на строкатий перелік можливостей інсуліну, інсулінорезистентність трактують лише як неспроможність інсуліну забезпечити утилізацію глюкози.

Загальноприйнято вважати, що інсулін не проникає всередину клітини, а діє на свій рецептор, локалізований у цитоплазматичній мембрані. Його особливість полягає в тому, що він одночасно виконує роль не лише рецептора через екстрацелюлярну α -субодиницю, а й трансдуктора і ферменту β -субодиниці – ініціюючої компоненти ефекторної системи, що реалізує біологічну реакцію клітини. Такий тип рецепторів отримав назву

рецепторної тирозинкінази. Отже, протеїнкіназна активність цитозольного домену (внутрішньомембранна частина рецептора) активує фосфоліпазу С, яка своєю чергою задіює РІЗК-шлях, а останній – протеїнкіназу В. Саме тому протеїнкінази вважають основними тригерами, які включають ефекторні системи клітини у відповідь на дію гормону.

Дослідження останніх років виявили, що до складу β -субодиниці інсулінового рецептора входить серин, надмірне фосфорилування якого призводить до інсулінорезистентності. Це спостерігається при підвищеній активності P450c17 – ключового ферменту в синтезі андрогенів і глюкокортикоїдів. Для того щоб синтезувати андрогени, P450c17 має фосфорилувати серин β -субодиниці інсулінового рецептора. Тому гіперандрогенія у жінок неодмінно супроводжується інсулінорезистентністю [118, 120].

Описана вище послідовність дії інсуліну не включає вторинних переносників (меседжерів), оскільки вважалось, що останні беруть участь у внутрішньоклітинних подіях усіх інших білково-пептидних гормонів, крім інсуліну. Та з огляду на дослідження ролі цАМФ, вторинні сигнальні молекули (наприклад, цАМФ, йони Ca^{2+}) – додаткова проміжна ланка перед активацією специфічних протеїнкіназ.

Зниження цАМФ-залежної кінази (АМФК) спостерігали у людей з інсулінорезистентністю та на прикладі експериментальних моделей. Лікування щурів з індукованим ЦД-2 АМФК-активаторами пом'якшувало інсулінорезистентність [271]. До активаторів АМФК належать, зокрема, фізичне навантаження, зниження добового калоражу, метформін, тіазолідиндіони, адипонектин, альфа-ліпоева кислота, естрогени, поліфеноли червоного вина. Без глюкози активація АМФК та окиснення жирних кислот підвищуються втричі, а гіперглікемія призводить до мітохондріальної дисфункції з пригніченням АМФК і апоптозу [134].

Існує також потужна антисигнальна система, здатна зменшувати або блокувати інформаційні наслідки взаємодії інсуліну з поверхневим

рецептором. До неї належить фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), який знижує активність рецепторної тирозинкінази, особливо в міо- і ліпоцитах, а також пригнічує експресію і транслокацію GLUT-4 [27, 338].

Внутрішньоклітинна активація PI3K, як уже згадувалося, необхідна для повноцінної стимуляції інсуліном транспорту глюкози. Подальші сигнали від PI3K чітко не з'ясовані, але є підстави стверджувати, що шляхи розходяться двома напрямками через серинтреонінкіназу, Akt/протеїнкіназу В (PKB – Akt/protein kinase B) та через протеїнкіназу С (PKC). Це явище пояснює різну чутливість до відмінних концентрацій інсуліну. Наприклад, антиліполітичний ефект вимагає значно менше інсуліну, ніж стимуляція транспорту глюкози. Навіть у стані інсулінорезистентності, коли транспорт глюкози порушений, чутливість до інсулінозалежного антиліполітичного ефекту збережена, що характеризується стабільним поширенням жирових відкладень, зокрема, у хворих на ЦД-2 [315].

Відомо також, що метаболічні ефекти інсуліну справді здійснюються за рахунок активації PI3K-шляху, тоді як MAPK-кіназний (Mitogen-activated protein kinase) шлях задіює неметаболічні мітогенні й ростові властивості інсуліну. Наприклад, інсулін стимулює експресію VCAM-1 і E-селектину у ендотелії через активацію MAPK-кіназного шляху [170].

Не всі вчені поділяють думку про те, що інсулін діє лише поверхнево. Дехто вважає, що, як і інші пептидні регулятори, завдяки рецепторному ендоцитозу інсулін проникає всередину клітини, в клітинне ядро і його відтерміновані та хронічні ефекти опосередковані прямою взаємодією гормон-рецепторного комплексу з регуляторними елементами геному [27]. Такий погляд може пояснювати дію інсуліну на PPAR- γ , який належить до великої сім'ї ядерних рецепторів. Водночас з'ясувалося, що інсулін може активувати Stat-протеїни, які переміщуються до ядра і з'єднуються з ДНК, активуючи транскрипцію цільових генів [173].

Як уже згадувалося, до інсулінорезистентності причетний і лептин. Описано дві основні властивості лептину на периферії: пригнічення

продукції і виділення інсуліну з β -клітин острівців Лангерганса (через блокаду АТФ-залежних калієвих каналів [273]) та сприяння інсуліновій дії у клітинах-мішенях.

Як випливає з даних літератури, ці властивості лептину виявляються неодноразово. В умовах периферійної інсулінорезистентності лептин відновлює процеси фосфорилування в печінці через Stat-3, які зазвичай є мішенню для інсуліну, і нормалізує глюкозний метаболізм. А коли сигнали з інсулінових рецепторів у жировій тканині втрачені, вміст лептину в крові зростає [173]. Звідси можна зробити висновок, що коли лептин не спроможний зменшити гіперпродукцію інсуліну, він докладає максимум зусиль, щоб подолати периферійну інсулінорезистентність, перебираючи на себе обов'язки інсуліну. Отже, що ефективніший інсулін, то менший рівень лептину.

Сьогодні вважають, що основна властивість лептину в регуляції енергетичного гомеостазу полягає не у його підвищенні для декларації позитивного енергетичного балансу, а радше у зменшенні, щоб сигналізувати про небезпеку негативного енергетичного балансу. У разі лептинового дефіциту його призначення усуває виразні нейроендокринні, репродуктивні, метаболічні та імунні порушення, а підвищений рівень лептину (гіперлептинемія) близький до його найвищого фізіологічного рівня [273].

Імовірна і така послідовність подій у розвитку гіперлептинемії: нездатність лептину пригнічувати виділення інсуліну, поява гіперінсулінемії з подальшою інсулінорезистентністю, що зворотно провокує гіперлептинемію. Важка інсулінорезистентність розвивається й у хворих із вродженою або набутою ліподистрофією з відповідно різко зниженим лептином. Призначення лептину усуває інсулінорезистентність, гіперліпидемію, зменшує депозит тригліцеридів у печінці та ліпідів у скелетних м'язах [273].

Призначення лептину ob/ob-мишам упродовж декількох годин знижує рівень інсуліну та цукру незалежно від змін у харчуванні чи маси тіла [166].

Призначення лептину MKR мишам із ЦД-2 підвищувало чутливість печінки до інсуліну, що підтверджувалося зниженням глюконеогенезу. Водночас через посилене окиснення жирних кислот і пригнічення ліпогенезу зменшувалися жирові відкладення в печінці та м'язах [332].

У експериментальних моделях, де є дефіцит лептину або лептинорезистентність, спостерігається підвищений рівень глюкокортикоїдів (медіатори гіперфагії, інсулінорезистентності), який успішно усувають адреналектомією [166].

Справді, синдром Кушинга володіє багатьма властивостями, характерними для синдрому інсулінорезистентності, хоча рівень кортизолу в останньому випадку нижчий. Для синтезу кортизолу з кортизону потрібен фермент – 11β ОН-стероїддегідрогеназа 1-го типу (11β SD-1), а для зворотного перетворення – однойменний фермент 2-го типу (11β SD-2). 11β SD-1 експресується в печінці, підшлунковій залозі, жировій тканині, м'язах, стінках судин. Кортизол, як відомо, знижує проліферацію адипоцитів, але посилює їх диференціацію [164]. Миші з підвищеною експресією в адипоцитах 11β SD-1 мають надмір жиру, переважно абдомінального розміщення, розвивають гіпертензію, ожиріння, інсулінорезистентність, тоді як зсув у бік 11β SD-2 зумовлює схуднення і низку протилежних ефектів [164, 381].

У людини з ожирінням печінкова 11β SD-1, навпаки, знижується, активуючи гіпоталамо-гіпофізарну вісь. Зворотна ж регуляція 11β SD-1 відсутня, що фактично призводить до розвитку гіперглікемії та ожиріння. Було констатовано, що хворі на ЦД-2 з центральним ожирінням мають гіперінсулінемію та гіперкортизолемію, а рівень кортизолу натще свідчить про діабетичні ускладнення та їх кількість [199, 383]. Вважають, що гіперкортизолемія натще, як і підвищення вмісту ФНП- α та С-реактивного білка, свідчить про незадовільний глікемічний контроль [156].

На труднощі розшифрування механізмів розвитку інсулінорезистентності вказує і той факт, що відсутність жирової тканини

або її значна нестача (наприклад, при ліподистрофічному діабеті) теж асоціюється із виразною інсулінорезистентністю. При цьому будь-яких вроджених дефектів інсулінових сигнальних шляхів знайти не вдалося. А особи, що мають мутації інсулінового рецептора і внаслідок цього інсулінорезистентність, на ліпоатрофію не страждають [315].

1.2. Інсуліночутливі тканини та маркери інсулінорезистентності

У 1984 р. В.Б. Розен поділив клітини (тканини, органи), які взаємодіють з гормонами, на гормонозалежні та гормоночутливі. До перших відніс ті, що отримують сигнали від тропних гормонів гіпофіза і статевих гормонів, до других – ті, що, наприклад, потребують інсуліну для внутрішньоклітинних перетворень, тобто для синтезу ліпідів, білків, глікогену. Але в процесі вивчення ефектів інсуліну склалися певні стереотипи. Під терміном “інсулінорезистентність” розуміють резистентність (нечутливість), яка стосується лише утилізації глюкози.

Тканину надниркових залоз і гонад, клітини нервової системи, сітківку очей відносять до інсулінонечутливих. Вважають, що процес засвоєння глюкози клітинами цих тканин не потребує інсуліну для активації глюкозних транспортерів. Та це не зовсім так. Вище ми вже згадували центральну інсулінорезистентність і її небажані наслідки, брак інсуліну в кришталику ока, внаслідок чого глюкоза перетворюється на сорбіт, спричинюючи набряк. До частково інсуліночутливих відносять і панкреатичні β -клітини [173]. Крім перелічених, проміжне положення, як уважають, займають також нирки, серце та печінка [27]. Справді, печінку не завжди відносять до групи абсолютно чутливих до інсуліну органів, але її провідну роль у процесах розвитку інсулінорезистентності та появи гіперглікемії при ЦД-2 ніхто не заперечує. Адже інсулін діє на зниження гіперглікемії не лише за рахунок

захоплення глюкози м'язами і жировою тканиною, але й через пригнічення глюконеогенезу. Високо інсуліночутливими визнають скелетні м'язи, ліпоцити, сполучну тканину включно з її спеціалізованими клітинами крові та імунної системи.

Доведено, що за умов інсулінорезистентності порушуються транспорт і метаболізм глюкози в адипоцитах, м'язових клітинах та недостатньо пригнічується продукція глюкози в печінці. Але, як з'ясувалося, є ще одні клітини, які претендують на “звання” інсуліночутливих, – ендотеліальні.

Останнім часом активно вивчають порушення ендотелію. Зміни в його функції розглядають як чинник патогенезу макро- та мікроангіопатій [75]. Зокрема, неспроможність інсуліну задіяти GLUT-1 (основний переносник глюкози в ендотелії) – одна з причин ендотеліальної інсулінорезистентності [27]. Не випадково, при ЦД-2 спостерігається судинна дисфункція загалом і церебральна зокрема [79, 152, 164]. Учені звернули увагу й на те, що спеціальна терапія, спрямована на подолання інсулінорезистентності, як звичайно, поліпшує ендотеліальну дисфункцію, і навпаки [170]

Беручи до уваги наведені вище дані, інсулінорезистентність ділять на м'язову, жирову, печінкову та ендотеліальну.

Одні дослідники вважають, що інсулінорезистентність розвивається поступово, й спочатку уражаються м'язи та печінка, а пізніше – великі адипоцити [76]. Експериментально виявлено, що жирова, печінкова і м'язова тканини володіють різною чутливістю до інсуліну [459]. Щоб на 50 % пригнітити ліполіз у жировій тканині, потрібно близько 10 мкОд/мл інсуліну, пригнічення на 50 % продукції глюкози печінкою вимагає 30 мкОд/мл інсуліну, а для збільшення на 50 % захоплення глюкози м'язами слід призначити 100 мкОд/мл інсуліну. З'ясувалося також, що при ЦД-2 всі згадані вище значення зміщуються ще більше праворуч. Отже, як вважають, жирова тканина володіє найменшим рівнем інсулінорезистентності як у нормі, так і при патології, печінка займає проміжне положення, а м'язи – найбільш інсулінорезистентні. Це припущення підтверджує й гіпотеза Ніла

про “ощадливі гени”, згідно з якою в процесі еволюції під час голоду виживали лише ті особини, які мали достатній жировий запас, забезпечуваний більшою інсулінорезистентністю м’язів і печінки [374]. Відповідно під час патогенетичного розвитку ЦД-2 спочатку страждає захоплення глюкози м’язовою тканиною, згодом втрачається глікогенсинтезуюча здатність печінки і наостанку посилюється ліполіз у жировій тканині.

Інші дослідники вважають ендотелій першою мішенню інсулінорезистентності [489].

Водночас навіть побіжне знайомство з інсулінорезистентністю при ЦД-2 наштовхує на думку про різні варіанти поєднання уражених мішеней. Деякі вчені такий стан речей з інсулінорезистентністю називають “негомогенним” [188].

Ми погоджуємося з міркуваннями про необхідність пошуку маркерів інсулінорезистентності зацікавлених тканин [173]. Це дасть змогу не лише глибше вивчити патогенез ЦД-2, але й обирати оптимальне лікування, адже препарати, які діють на інсулінорезистентність, теж неоднорідні щодо мішеней впливу.

1.2.1. М’язова інсулінорезистентність та її виявлення. При ЦД-2 і/або ожирінні експресія глюкозних транспортерів GLUT-4 у м’язовій тканині достатня, але процеси переміщення, стикування та приєднання GLUT-4-вмісних везикул до плазматичної мембрани порушені [315]. Імовірно, через це у хворих на ЦД-2 рівень відкладення глікогену в м’язах удвічі нижчий, ніж у здорових людей [27].

До цих змін, як уважають, причетний ФНП- α , який знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора. Але усунення (knock out) гена ФНП- α та/або гена рецептора до ФНП- α у експериментальних тварин лише частково зменшувало ІР, тому інші чинники не виключали [285].

З'ясувалося також, що ФНП- α сприяє фосфорилуванню серину на субстраті інсулінового рецептора 1, інактивуючи і блокуючи подальшу дію інсуліну [267].

ФНП належить до фізіологічно активних сполук, що синтезуються в імунній системі й відіграють роль міжклітинних комунікаторів. ФНП- α , або кахексин (за старою класифікацією), є частиною суперсім'ї, яка включає 19 різних білків, що служать лігандами 29 рецепторів. Один із членів цієї суперсім'ї – α -лімфотоксин, який раніше називали ФНП- β .

Загальна назва таких речовин – цитокіни, або лімфокіни. Крім ФНП, до цитокінів включають інтерлейкіни, інтерферони. Виділяючись із клітин крові та сполучної тканини, цитокіни беруть участь у реакціях імунітету й неспецифічної резистентності організму під час запалення [65]. Але ФНП- α секретується й жировими клітинами.

Головними біологічними ефектами ФНП- α є індукція синтезу ІЛ-1 β , ІЛ-6, γ -інтерферону. ФНП- α причетний до цитотоксичної та цитостатичної дії, зокрема, через стимуляцію синтезу клітинами ендогенних окисників, що призводить до їх некробіозу і/або апоптозу [26, 66, 443]. Внутрішньовенне введення ФНП- α людині вже через годину викликає лихоманку з гарячкою до 39 °С [26].

ФНП- α сприймають також як показник пухлинної активності, оскільки він може бути виділений пухлинами й відігравати роль ендогенного пухлинного промоутера. Водночас відомо, що саме інгібітори ФНП- α підвищують ризик виникнення злоякісних новоутворень або провокують посилення їх розвитку (злоякісна меланома, лімфома), а також спричинюють появу вовчака, туберкульозу. Зареєстровано декілька інгібіторів ФНП- α : інфліксімаб (Ремікейд), етанерцепт (Енбрел), адаліумаб (Хумира), які призначають при ревматоїдному артриті та деяких інших патологіях (хвороба Крона, анкілозуючий спондиліт, ювенільний хронічний поліартрит, псоріатичний артрит та ін.) [474].

Експериментальні дослідження показують, що після введення кахексину у вену щурам дозами, які відповідають септичному шоку, настають гіперглікемія, ацидоз, гіпокаліємія, гіпотензія з явищами дихальної недостатності і смерть [26]. Отже, кахексину приписують ще й участь у порушенні β -клітин острівців Лангерганса і вважають потужним контрінсулярним чинником [66]. Імовірно, це пов'язано з тим, що для виділення інсуліну з β -клітин останні мають бути чутливі не лише до глюкози, але й до власного інсуліну, що подає сигнали ззовні [456]. Тому припускаємо, що ФНП- α здатний знижувати активність тирозинкінази інсулінового рецептора у β -клітинах острівців Лангерганса, подібно до того як він це робить у міоцитах та ліпоцитах.

Крім ФНП- α , до чинників, що погіршують стимульоване інсуліном захоплення глюкози, відносять високий вміст ВЖК у крові [392]. Вільними жирними кислотами називають таку фракцію жирних кислот плазми, яка не знаходиться у формі ефірів гліцерину. Але термін “вільні жирні кислоти” вважають некоректним, оскільки вони переносяться в комплексі з альбуміном. Правильніше називати їх неетерифікованими жирними кислотами [120].

Джерелами високого вмісту НЕЖК у крові може бути ожиріння з посиленням ліполізом та відповідне харчування. Зокрема, набута втрата активності РІЗК у м'язах, як уже згадувалося, спостерігається внаслідок насиченої жирами дієти. Вміст НЕЖК у фосфоліпідах м'язів впливає на чутливість до інсуліну. НЕЖК посилюють акумуляцію ліпідів у м'язах, а недостатня окиснювальна здатність м'язів погіршує цей стан [214].

Помічено, що вміст ТГ у м'язах прямо корелює з інсулінорезистентністю. Виявлено ТГ-залежне зниження фосфорилування субстрату інсулінового рецептора з відповідним порушенням РІЗК-шляху [135]. Імовірними кандидатами на роль маркерів м'язової інсулінорезистентності вважають діацилгліцерол, ацетилкоензим А, цераміди

(сім'я сфінголіпідів). Останні, зокрема, асоціюються з активацією ФНП- α [135].

Крім ТГ, НЕЖК і ФНП- α , які виділяє головно жирова тканина, відомо про адипоцитокін – адипонектин, дотичний до м'язової тканини. У скелетних м'язах експресуються рецептори до адипонектину ізоформи-1 (AdipoR1). Зв'язування адипонектину з AdipoR1 через активацію АМФ-кінази сприяє окисненню жирів у м'язах [136, 497]. Вважають, що адипонектин підвищує чутливість до інсуліну скелетних м'язів [151].

Сьогодні активно вивчається роль АТІІ як чинника, дотичного не лише до АГ і вазоконстрикції. На тлі підвищення АТІІ спостерігається зростання ФНП- α , погіршення транслокації GLUT-4 з відповідним зниженням інсулінозалежного захоплення глюкози м'язами в експерименті [148]. Висловлюється також оригінальна думка, що васкулярна дисфункція гальмує доставку глюкози у м'язи внаслідок зниження мікросудинної перфузії, і її треба розглядати як первинну ланку в розвитку інсулінорезистентності м'язів [186].

Не слід забувати й про ЛДГ. Є два гомотетрамери – ЛДГ-1 (характерний для серця), ЛДГ-5 (характерний для м'язів) і три гібридні ізоензими. ЛДГ-1 бере участь у окисненні лактату в піруват і переважає в тканинах з аеробним типом метаболізму (міокард, нирки, мозок, еритроцити, тромбоцити). ЛДГ-5, навпаки, сприяє перетворенню пірувату на лактат і активна в тканинах із високим рівнем гліколізу (печінка, скелетні м'язи). Лабораторне визначення загальної ЛДГ може свідчити про тканинне пошкодження [418]. У діабетології прийнято визначати лактат і загальний вміст ЛДГ як показники виявлення лактатацидозу при ЦД-2.

За умови інсулінорезистентності м'язів, глюкоза, перетворившись на піруват, слабо включається у цикл Кребса (інсулін сприяє переходу пірувату в ацетил Ко-А [27]), трансформується у лактат і скеровується в печінку для глюконеогенезу. Тому деякі дослідники вивчали саме вміст пірувату як

маркера інсулінорезистентності м'язів [340, 346]. Із м'язовою ІР часто асоціюють індекс НОМА-ІР [307].

Отже, для підтвердження м'язової інсулінорезистентності можна вимірювати рівні адипонектину, ТГ, НЕЖК, ФНП- α , АТІІ, ЛДГ, лактат, індекс НОМА-ІР.

1.2.2. Печінкова нечутливість до інсуліну та її лабораторне підтвердження. У нормі глюкоза через переносник GLUT-2 проникає у гепатоцит, де відразу фосфорилує. За фосфорилування глюкози в паренхімі відповідає глюकोкіназа (у непаренхіматозних клітинах печінки – гексокіназа). Для прикладу: дефект глюкокінази (кодується у 7-й хромосомі), що передається автосомно-домінантним шляхом, призводить до розвитку діабету MODY (діабет дорослих у молодих). При цьому захворюванні глюкоза не затримується в печінці, виникає гіперглікемія, розвивається ожиріння.

Інсулін контролює глюкокіназну (гексокіназну) активність. Продукт реакції глюкозо-6-фосфат, а також естрогени пригнічують процес фосфорилування, натомість андрогени – стимулюють. Фосфорилування можна розглядати як своєрідну пастку для глюкози. Є лише один фермент – глюकोзо-6-фосфатаза – здатний відпустити глюкозу, гідролізуючи її ефір. Глюкозо-6-фосфатаза працює в печінці, ентероцитах і нефроцитах [27].

Чутливість печінки до інсуліну теж залежить від жирового прошарку. Гіпотеза ґрунтується на факті посиленого інтрапортального потоку НЕЖК. Підвищений вміст останніх є наслідком абдомінального ожиріння. Інтраабдомінальні адипоцити більш ліполітично активні, ніж інші. Вважають, що це зв'язано з особливим набором адренергічних рецепторів. Таким чином, високий рівень НЕЖК пригнічує дію інсуліну на печінку (ймовірно, через вплив на GLUT-2), посилюється глюконеогенез [27].

Вважають, що печінкова інсулінорезистентність виявляється ранковим підвищенням глюкози в крові, оскільки гіперглікемія натще є показником

ендогенної продукції глюкози, а точніше – глюконеогенезу. Тому у осіб із ПГН інсулінорезистентність більш виражена, ніж при порушенні ОГТТ [299].

Дослідження останніх років виявили, що вміст АлТ корелює з кількістю жирових відкладень у печінці та вказує на її інсулінорезистентність. Активність цієї амінотрансферази найбільша в печінці, підшлунковій залозі, менша – в серцевому і скелетному м'язах. Підвищення рівня АлТ, навіть у межах норми, попереджає про розвиток ЦД-2 незалежно від інших передвісників (порушення глюкози натще, збільшення ІМТ, дисліпопротеїнемія, підвищення рівня СРП, АГ). Зокрема, у чоловіків із базальним рівнем АлТ понад 29 Од/л ризик розвитку ЦД удвічі більший, ніж у тих, у яких цей показник не перевищує 17 Од/л [431]. Справді, експериментальна модель ЦД-2 у щурів характеризувалась підвищенням не лише ТГ, ЛДГ, резистину і лептину, але й аспартатамінотрансферази та АлТ [490]. Водночас на підтвердження зв'язку між АлТ і ЦД-2 в серії публікацій акцентується, що підвищення трансаміназ (зокрема, АлТ) при ЦД-2 є незалежним передвісником розвитку неалкогольного стеатозу і стеатогепатиту [378].

На підтвердження того, що ІЛ-6 відіграє важливу селективну роль у печінковій інсулінорезистентності при ожирінні, констатовано зниження продукції глюкози печінкою у Лероб мишей після введення їм ІЛ-6-нейтралізуючого антитіла [321]. Синтез ІЛ-6, як відомо, індукується ФНП- α , який виділяється моноцитами, макрофагами, жировими і м'язовими клітинами [26, 66,443].

ФНП- α стимулює утворення СРП у печінці [26]. Деякі автори проводять прямий зв'язок СРП і глюкозою та інсуліном натще [136, 169], а також індексом НОМА-ІР [291], що вказує на зв'язок СРП із печінковою ІР.

Крім цього, слід згадати про резистин, який, як вважають, має прямий стосунок до інсулінорезистентності печінки [411]. Доведена пригнічувальна дія резистину на біосинтезуючі властивості печінки, оскільки виявлено

зворотну його кореляцію із загальним холестерином, ЛПНГ, ЛПВГ, а також пряму кореляцію із білірубінном і псевдохолінестеразою [158, 439].

Як відомо, стандартом кількісного визначення загальної інсулінорезистентності *in vivo* є методи гіперінсулінемічного евглікемічного та гіперглікемічного затискачів [371], які оцінюють здатність інсуліну стимулювати утилізацію глюкози периферійними тканинами (головно м'язів) та гальмувати печінковий глюконеогенез [202]. Однак методи “затискача” трудомісткі, вимагають спеціального вартісного обладнання і не дають змоги негайно оцінити стан хворого [90]. “Метод затискача” називають ще стрес-тестом, оскільки він передбачає одночасне введення глюкози та інсуліну хворому, які значно перевищують звичний поріг рівнів інсуліну та глюкози [485]. Метод вважають також неспецифічним [371].

Натомість метод НОМА-ІР (Homeostatic Model Assessment – insulin resistance) називають тестом сталого стану, бо він не вимагає інтервенції ззовні й легко визначається з даних глюкози та інсуліну натще [485]. НОМА-ІР відповідає евглікемічному глюкозному затискачу, завдяки чому можна моніторити інсулінорезистентність на тлі різних видів лікування. Вважають, що індекс НОМА-ІР вказує головню на печінкову інсулінорезистентність [371, 442]. Водночас його розцінюють як показник глюкозотоксичності, який дає змогу вивчати глюкозний гомеостаз [90, 283].

Таким чином, до маркерів печінкової інсулінорезистентності слід віднести СРП, АлТ, глюкозу в крові натще, індекс НОМА-ІР, загальний холестерин, ЛПНГ, а також резистин, ІІ-6, НЕЖК.

1.2.3. Ідентифікація жирової інсулінорезистентності. Тривалий час вважали, що головним місцем інсулінстимульованого захоплення глюкози є м'язи, а жирова тканина відповідає за утилізацію незначної її кількості. Як впливає зі спостережень, частка м'язів у поглинанні 2-дезоксиглюкози у 10 разів більша порівняно з білою жировою тканиною [315].

Жирова тканина все ж відіграє якщо не провідну, то у всякому разі визначальну роль у гомеостазі глюкози. Стимуляція β_3 -адренорецепторів, які містяться лише в жировій тканині, викликає підвищене захоплення глюкози адипоцитами та пригнічення синтезу глюкози печінкою, тоді як жодних ефектів щодо прискорення захоплення глюкози м'яцитами не спостерігається. Помічено також, що селективне усунення (knock out) GLUT-4 з жирової тканини призводить до такої ж інсулінорезистентності, яка спостерігається при усуненні GLUT-4 із м'язів [315]. Зауважмо, що при всіх формах ожиріння і при ЦД-2 експресія глюкозних транспортерів GLUT-4 в жировій тканині знижена, на відміну від м'язової тканини, де їх продукція збережена.

Сьогодні також вважають, що надмір жирової тканини спричинює знижене надходження кисню в гіпертрофовані адипоцити. Гіпоксія викликає синтез прозапальних цитокінів і смерть адипоцитів. Макрофаги, за своєю природою, акумулюються в жировій тканині для фагоцитозу мертвих адипоцитів, виділяючи при цьому запальні цитокіни, зокрема ФНП- α [267].

Як з'ясувалося, ФНП- α діє через специфічні рецептори і знижує активність тирозинової протеїнкінази в міо- і ліпоцитах, активуючи ліполіз [26, 27]. Водночас ФНП- α стимулює секрецію лептину [26, 66]. Імовірно, саме тому ФНП- α називають чинником зворотного зв'язку щодо надміру енергетичних запасів [315].

Унаслідок ліполізу в кров надходить значна кількість НЕЖК, що за умов ожиріння посилюється. Високий рівень НЕЖК зменшує захоплення глюкози м'язами, пригнічує дію інсуліну на печінку (посилюється глюконеогенез), знижує чутливість β -клітин до виділення інсуліну. Оскільки НЕЖК є лігандами PPAR, вони здатні змінювати експресію низки генів, задіяних у процесах інсулінорезистентності.

За умов інсулінорезистентності ліпоцитів активується глюкагонзалежна ліпаза, а отже, підвищується вміст ТГ в крові [417]. ТГ

знижують фосфорилування субстрату інсулінового рецептора з відповідним порушенням РІЗК-шляху [135].

Крім активації ліполізу, ФНП- α пригнічує диференціацію адипоцитів [26]. Як відомо, великі адипоцити нечутливі до інсуліну, а малі – навпаки. Доведено, що функціональні порушення в жировій тканині можуть навіть призвести до розвитку діабету через надмірне відкладення жиру в неспеціалізованих тканинах (м'язах, печінці та підшлунковій залозі) [201]. А засоби, які знижують вміст жиру в острівцях Лангерганса, здатні поліпшувати секрецію інсуліну й запобігати розвитку діабету у щурів [478]. Тому стимуляція утворення і диференціації адипоцитів набуває особливого значення в лікуванні та профілактиці ЦД-2.

Лептин, що виділяється з адипоцитів білої жирової тканини, вважають гормоном. Кажуть, що лептин безпосередньо впливає на жирову тканину, печінку, м'язи, β -клітини острівців Лангерганса, оскільки експресія його рецепторів у цих тканинах – OB-R здійснюється на біологічно значущому рівні [300, 329]. Експериментальні та клінічні дослідження підтверджують багатовекторність його впливу і негативні наслідки від лептинорезистентності.

Існує дві позиції щодо взаємовідносин інсуліну і лептину. Перша стверджує, що підвищення рівня лептину призводить до зниження виділення інсуліну та послаблення його дії, а друга – що лептин посилює чутливість тканин до інсуліну.

Першу позицію підтверджують експериментальні дослідження, де трансгенні миші з надмірною експресією лептину не акумулювали тригліцериди у м'язах і печінці, не утворювали видимого жирового прошарку [385]. Автори спостережень пропонують вважати лептин сигналом негативного зворотного зв'язку з жирової тканини у підшлункову залозу, що створює так звану адипозоінсулярну вісь: що більше виробляється лептину адипоцитами, то менше виділяється інсуліну, і навпаки [76].

Отже, перша концепція така: що більше жирової тканини, то більше лептину, вища інсулінорезистентність і менше виділяється інсуліну. Отож блокування дії лептину підвищує чутливість цільових тканин до інсуліну, включно з β -клітинами острівців Лангерганса і, таким чином, допомагає зменшити інсулінорезистентність та відновити продукцію інсуліну. Окрім цього, як стверджують, активуючи моноцити, лептин стимулює виділення з них ФНП- α , що додатково сприяє інсулінорезистентності [329], зокрема ендотелію [117, 475].

Друга концепція наголошує на важливій ролі лептину у підтриманні чутливості до інсуліну на прикладі гризунів. Зокрема, трансгенні миші з надмірною експресією лептину хоч і не акумулювали ТГ у м'язах та печінці, не утворювали видимого жирового прошарку, все ж виявляли досить високу чутливість до інсуліну [385]. Тому інсулінорезистентність ефективно лікували трансплантацією жирової тканини або призначенням лептину [243, 334].

Існує специфічний вплив лептину і на наднирники. У експерименті в ob/ob мишей замісна терапія лептином пригнічувала активовану гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальну вісь, а за умов лептинорезистентності спостерігали підвищений рівень глюкокортикоїдів (медіатори гіперфагії і резистентності до інсуліну) та корисний ефект адреналектомії [166]. Ці дані можуть також свідчити про підтримку лептином інсуліну, позаяк інсулін конкурує з глюкокортикоїдами за можливість впливати на глюкокіназну (гексокіназну) активність. За умов недостатності дії інсуліну при ЦД або при гіперкортицизмі глюкокіназна реакція хронічно мала. При стресі, наприклад, вона тимчасово послаблена, що й пояснює появу стресової гіперглікемії [27]. Цілком імовірно, що лептин допомагає інсуліну контролювати гексокіназну активність. Унаслідок цього знижуються рівень глюкози і небажана дія глюкокортикоїдів щодо інсулінорезистентності, гіперфагії тощо.

Стан лептинорезистентності також описаний. При цьому підвищується секреція інсуліну, збільшується об'єм жирової тканини, що в кінцевому

підсумку призводить до розвитку інсулінорезистентності [76]. Теоретично такий стан слід було б лікувати сенситайзерами лептину. Більшість учених вважають, що відсутність лептину у гризунів і людини спричинює важке ожиріння, а підвищення рівня лептину є потужним ліпостатичним сигналом для його запобігання [315].

Окрім висвітлених вище двох позицій щодо властивостей лептину на периферії, наводяться дані про його центральні впливи. Вражає двоспрямована дія лептину щодо переключення програм насичення і голодування через аркуатне ядро гіпоталамуса [164]. Лептин пригнічує синтез орексогенних пептидів і стимулює анорексигенні [28]. Одні дослідники вважають, що за нормальних фізіологічних умов дія лептину спрямована на зменшення маси тіла [322] і не лише на активацію ліполізу, але й на апоптоз адипоцитів, що отримало назву лептинактивованого апоптозу в адипоцитах [28]. Інші вважають лептин радше метаболічним сигналом, а не “обмежувачем ожиріння”, оскільки під час голодування осіб із ожирінням його вміст у крові знижувався попри посилення апетиту і зменшення енергетичних витрат [7]. На нашу думку, останні спостереження підтверджують переважаючий центральний ефект лептину: під час переїдання лептин зростає, діє центрально і на периферії, підвищуючи ліполіз. Якщо ж людина обмежує себе в їжі, лептин, як анорексигенний чинник, стає непотрібним.

Отже, лептин виявляє плейотропні ефекти, включно з відчуттям ситості, енергетичними витратами і нейроендокринною функцією [100, 240]. Але чому в одних випадках лептин сприяє дії інсуліну, а в інших протидіє йому – поки що не з’ясовано. Ми схилиємось до думки, що лептин таки змінює поведінку залежно від місця впливу. Відомо, наприклад, що “жир” із різних ділянок тіла виявляє різні властивості. Центральне (інтраабдомінальне) ожиріння більше пов’язане з інсулінорезистентністю, розвитком ЦД та кардіоваскулярними подіями, ніж периферійне (глютеальне/підшкірне), навіть якщо індекс маси тіла однаковий.

При спробі впорядкувати дані про лептин отримуємо таке: з надмірної жирової тканини виділяється лептин, який, по-перше, пригнічує продукцію інсуліну, по-друге, блокує інсулінопосередкований транспорт глюкози у м'язи та печінку, підтримуючи таким чином енергетичну рівновагу; чутливість жирової тканини до інсуліну, завдяки “зацікавленості” лептину, до певної міри зберігається. Окрім цього, можемо констатувати, що як надмір лептину з розвитком лептинорезистентності, так і недостатність може призвести до інсулінорезистентності через гіперінсулінемію. Деякі вчені навіть висловлюють думку, що гіперлептинемія і/або лептинорезистентність, руйнуючи баланс між “позитивними” і “негативними” властивостями лептину, несприятливо впливають на можливості інсуліну, спонукаючи до розвитку інсулінорезистентності [170]. Адже відомо, наприклад, що РІЗК-шлях є спільним для інсуліну і лептину, а тому вони перешкоджають дії один одного [193].

До специфічних адипоцитокінів, тобто таких, що синтезуються виключно у жировій тканині і беруть активну участь у інсулінорезистентності при ЦД-2, відносять також адипонектин [151, 329]. Його концентрація нижча при ЦД-2 і вища при ЦД-1, що дало змогу пропонувати його як маркер для диференціальної діагностики [286]. Адипонектин циркулює в крові у трьох формах, які виконують різні біологічні функції: тримерній, гексамерній і з високою молекулярною масою (400–600 кД). Ізоформа з високою молекулярною масою – найбільш активна форма гормону через її високу здатність до зв'язування з рецептором. За деякими даними, вміст адипонектину у жінок на 40 % вищий, ніж у чоловіків [137, 458]. Рецептори до адипонектину існують у двох ізоформах: рецептор адипонектину-1 (AdipoR1), який експресується головню в скелетних м'язах (через активацію АМФ-кінази сприяє окисненню жирів) і рецептор адипонектину-2 (AdipoR2), який експресується переважно в печінці (через активацію АМФ-кінази підвищує чутливість до інсуліну, а також активує PPAR- α) [136, 497].

Резистин експресується і синтезується головню в жировій тканині щурів і меншою мірою в підшлунковій залозі, гіпофізі та гіпоталамусі. Підвищення його секреції асоціюють із меншою чутливістю тканин до інсуліну. У людини рецептори до резистину не ідентифіковані. Відомо лише, що він експресується в макрофагах і причетний до секреції прозапальних чинників, включно з ФНП- α [158]. Окрім цього, послідовність амінокислотного складу резистину людини і щурів збігається лише на 60 %. Вважають, що резистин бере участь у розвитку атеросклерозу людини, спричиняючи формування опасистих клітин, а також проліферацію і міграцію в ендотелій і гладенькі м'язи судин. Здатність резистину людини, виділеного з макрофагів, викликати інсулінорезистентність залежить від його здатності блокувати АМФ-кіназу, фосфорилювати ПК-В у м'язах та печінці [320, 439].

Таким чином, до маркерів жирової інсулінорезистентності слід віднести адипонектин, лептин, резистин, ФНП- α , ТГ, НЕЖК.

1.2.4. Маркери ендотеліальної інсулінорезистентності. Насамперед слід зазначити, що вазодилатаційна дія інсуліну опосередковується через РІЗК-шлях, сприяючи утворенню NO. Це своєю чергою забезпечує посилене кровопостачання та зростання можливості забезпечувати тканини глюкозою. Нездатність інсуліну працювати через РІЗК-шлях назвали інсулінорезистентністю ендотелію [306].

За умов інсулінорезистентності дія інсуліну на ендотелій здійснюється більшою мірою за допомогою неметаболічного MAPK-шляху, а не через РІЗК-шлях. Інсулін, наприклад, стимулює експресію VCAM-1 та E-селектину в ендотелії через активацію MAPK-шляху [170, 342].

На важливість ураження ендотелію вказують дані клінічного дослідження, за якими у родичів першої лінії хворих на ЦД-2 ендотеліальна інсулінорезистентність була найпотужніша серед здорових осіб із інсулінорезистентністю [188]. Ендотеліальна дисфункція при ЦД-2 більш виражена, ніж при ЦД-1 [268].

Ендотеліальну інсулінорезистентність пов'язують також із механізмами регуляції мікроциркуляції. Стосовно підтримання параметрів мікроциркуляції, місцеві регуляторні заходи домінують над дією центральних нейроендокринних механізмів, а гуморальна регуляція переважає над рефлекторною взаємодією [26]. Нейрогенні впливи у мікросудинах адресовані передусім артеріолам. Терміналі симпатичних вазоконстрикторів виділяють норадреналін, який діє на α_1 -рецептори, а терміналі симпатичних вазодилататорів виділяють адреналін, який зв'язується з β_2 -рецепторами гладеньком'язових клітин.

Вазодилатація після адреналінового або ацетилхолінового сигналу стимулює синтез NO під впливом NO-синтази інтактного ендотелію. Інсулін підвищує каталітичну активність ендотеліальної NO-синтази та експресію її гена, а за умов інсулінорезистентності ці рівні знижуються [373]. Ендотеліальна дисфункція при ЦД-2 характеризується приглушеною відповіддю на вазодилататор NO і підвищену продукцію вазоконстрикторів, таких як АТІІ [489].

Вивчають також інші вазоконстриктори, наприклад паракринні пептиди ендотеліни, які виробляються клітинами внутрішнього епітелію судин у відповідь на механічний вплив. Ендотелін-3 діє в судинах мозку, кишківнику та нирках, ендотелін-2 активний у нирках і кишківнику, а ендотелін-1 убіквітарний для судинного русла. Дослідження виявили, що не існує переконливої кореляції між ендотеліном-1 та ендотеліальною дисфункцією. Підвищення рівня ендотеліну-1 найімовірніше вказує на майбутні судинні ускладнення і розвиток ЦД [268].

Виявлено і судинну дію ФНП- α . Зокрема, ФНП- α вивчають як маркер діабетичної ретинопатії [172]. Вважають, що ФНП- α бере участь в ураженні ендотелію і сітківки, а також є потужним індуктором апоптозу ендотеліальних клітин при ЦД-2 [475]. Вивчаючи ФНП- α у хворих на ЦД-2, з'ясували наявність його кореляції з важкістю діабетичної хвороби нирок у вигляді як гломерулярного, так і тубулоінтерстиціального ураження, що дало

зможу авторам дослідження розцінювати ФНП- α як важливий чинник патогенезу ниркових уражень при ЦД [370, 482].

За допомогою оксиду азоту ФНП- α викликає парез мікросудин із падінням артеріального тиску і, активуючи ендотелій, сприяє ДВЗ-синдрому. Вироблений у відповідь простагландин E_2 (PgE_2) служить негативним регулятором біосинтезу ФНП- α [26]. Доведено також здатність ФНП- α активувати ендотелій до клітинної адгезії. Зокрема, ФНП- α стимулює утворення СРП, який синтезується головно в печінці й здатний приєднуватися до ЛПНГ, активувати макрофаги і прискорювати атерогенез [26]. Дані порівняльних досліджень ФНП- α і ІЛ-6 щодо їх впливу на розвиток ендотеліальної інсулінорезистентності свідчать про переважаючу роль ФНП- α [147].

Зростання СРП асоціюється зі зниженням експресії ендотеліальної NO-синтази, індукцією перекисного окиснення ліпідів і рівня інгібітора активатора плазміногену-1. СРП відіграє значну роль в утворенні атером і атеротромбозів [169]. Не випадково СРП вважають маркером і передвісником кардіоваскулярних подій [499]. Американська Асоціація Серця розробила таке ранжування кардіоваскулярного ризику за вмістом СРП: $< 1,0$ мг/л = низький ризик; $1,0-3,0$ мг/л = середній ризик; $> 3,0$ мг/л = високий ризик [352]. Якщо вміст СРП $> 3,0$ мг/л не узгоджується з рівнем ліпідів, усе ж ризик вважають близьким до високого. Але сьогодні СРП розглядають не лише як маркер серцево-судинних захворювань. Зокрема, дослідження Cardiovascular Health Study з'ясували, що впродовж 3-4 років у осіб, у яких вміст СРП був вищим від середнього, розвивався ЦД-2 [469]. У хворих на ЦД-2 і атеросклероз СРП корелював з ІМТ, інсуліном і глюкозою натще, а також із індексом НОМА [136, 228].

Висловлюються також міркування про причетність адипонектину до розвитку ендотеліальної дисфункції [93]. Вважають, зокрема, що адипонектин має протективний ефект проти атерогенезу, діючи на ендотелій і гладенькі м'язові волокна, підвищуючи рівень NO і пригнічуючи синтез

адгезивних молекул. У серці адипонектин пригнічує гіпертрофію кардіоміоцитів і міокардіальний фіброз [347], а також трансформацію макрофагів у опасисті клітини [220].

Гіперлептинемія і/або лептинорезистентність причетні до ендотеліальної інсулінорезистентності [268], адже за нормальних фізіологічних умов інсулін потенціює дію лептину в напрямі ендотелійзалежної вазодилатації через PI3K-шлях [193].

Крім адипонектину і лептину, ще один адипокін – резистин має стосунок до інсулінорезистентності ендотелію. Вважають, що резистин відіграє значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань: підвищує вміст VCAM-1, активує ендотелій до продукування ендотеліну-1, спонукає секрецію прозапальних речовин, зокрема ФНП- α , і на загал спричинює атерогенез [158, 220, 466].

Виявлено, що пригнічення ренін-ангіотензинової системи у хворих із ЦД-2 і гіпертензією або без неї поліпшує глікемічний контроль і стимулює гіпоглікемію на тлі використання препаратів сульфонілсечовини [314]. Відомо, що брадикінін, підвищуючи рівень NO, сприяє інсулінстимульованій оксидації глюкози та її транспорту. Брадикінін посилює дію інсуліну через фосфорилування IRS-1 і PI3-кіназну активність, а також транслокацію глюкозних транспортерів, наприклад GLUT-4, у м'язах. Таким чином, блокада ренін-ангіотензинової системи усуває інсулінорезистентність [314].

Вплив на ренін-ангіотензинову систему може бути не лише гемодинамічним, але й негемодинамічним. Доведено, що підшлункова залоза містить ренін-ангіотензинову систему *in situ*. Отже, її пригнічення знижує шкідливий вплив АТІІ на вазоконстрикцію, фіброз, запалення, апоптоз і загибель β -клітин у підшлунковій залозі [314]. Такий оптимізм щодо позитивного впливу блокади ренін-ангіотензинової системи *in situ* в межах острівців Лангерганса можна поставити під сумнів. Адже, як відомо, є три варіанти NO-синтази: ендотеліальна, нейрональна та індукована. Утворений

під дією першої NO впливає на тонус судин, синтезований другою бере участь у передаванні сигналів, а ось третя ізоформа відповідає за цитотоксичну і цитостатичну дію сформованого оксиду азоту. Дослідженнями виявлено, що синтез NO в острівцях Лангерганса відбувається саме індукованою NO-синтазою, що й призводить до руйнування β -клітин [301]. Виглядає на те, що блокада ренін-ангіотензинової системи, з одного боку, зменшує вміст АТІІ, що здатний викликати апоптоз β -клітин, а з іншого – призводить до їх руйнування через синтез NO індукованою NO-синтазою. Таким чином, констатація зниження в крові АТІІ із супутнім підвищенням брадикініну може свідчити як на користь утвореного NO ендотеліальною NO-синтазою (посилення дії інсуліну через фосфорилування IRS-1 та PI3-кіназу активність і транслокацію глюкозних транспортерів тощо), так і на користь активності індукованої NO-синтази (апоптоз β -клітин). Крім цього, як згадувалося вище, ФНП- α за допомогою NO призводить до парезу судин, сприяє ДВЗ-синдрому. Тому однозначне позитивне трактування блокади ренін-ангіотензинової системи – контрверсійне.

Вплив гіперінсулінемії теж вивчають. Вважають, що гіперінсулінемія призводить до активації симпатoadреналової системи, підвищення реабсорбції іонів натрію в ниркових канальцях, проліферації та спазму гладеньких м'язових клітин у артеріальних стінках, що врешті-решт сприяє розвитку артеріальної гіпертензії [76, 491]. Власне тому ЦД-2 і артеріальна гіпертензія – коморбідні захворювання, у патогенезі яких спільною рисою є інсулінорезистентність.

В умовах інсулінорезистентності підвищується вміст супероксидного аніона – одного з чинників окисного стресу. Отож, використання супероксиддисмутази за цих обставин поліпшує функцію судин [164].

Гіперглікемія також виявляє неабиякий вазоактивний вплив. Гіперглікемія активує протеїнкіназу С в клітинах судин, включаючи дві

ізоформи 1 та 2, ймовірно, через синтез діацилгліцеролу з глюкози або НЕЖК [373].

МА, а також VCAM-1 і внутрішньоклітинну адгезивну молекулу (ICAM) вважають маркерами ендотеліальної дисфункції при ЦД-2, причому судинні адгезивні молекули не лише супроводжують МА, але й передують їй [268, 298].

МА називають незалежним чинником смертності ССЗ [367]. Що більше, дослідження 645 осіб виявили, що МАУ вказує на порушений синтез NO, навіть незалежно від наявності ЦД-2 [455]. Тому гіпотезу Стено (Steno) [141], згідно з якою МАУ відображає системне транссудинне просякнення альбуміну, зокрема, сприяючи посиленому проникненню атерогенних ліпопротеїдів у артеріальну стінку, цитують, знаходячи нові аргументи на її підтвердження [231, 455].

Як відомо, ендотелій обвитий шаром глікокаліксу, який складається з протеогліканів і глікопротеїнів. Електронно-мікроскопічне вивчення виявило, що глікокалікс досить товстий (0,4–0,5 мкм), а тому внутрішній анатомічний простір судини виразно відрізняється від простору, доступного для руху еритроцитів. Що більше, в зонах, де еритроцити дотикаються ендотелію, рух плазми значно сповільнений. Окрім інших, окиснені ліпопротеїди і ФНП-α здатні зменшувати товщину глікокаліксу. Стоншення глікокаліксу призводить до підвищеної агрегації тромбоцитів, лейкоцитів, проникності ендотелію для води і розчинів, спонукаючи тканинні набряки [231].

Вважають, що ризик розвитку ССЗ з'являється при рівні МАУ від 1 мг/ммоль, а не так, як міркували раніше, тобто від 2,5 мг/ммоль для чоловіків і від 3,5 мг/мл для жінок [455].

Дослідження LIFE з'ясувало, що зниження альбумінурії під час лікування асоціювалося зі зменшенням ризику первинних кінцевих точок (смертність від ССЗ, інсульт, інфаркт міокарда) і не залежало від рівня АТ [414].

Хочемо підкреслити, що пряма асоціація МАУ з ендотеліальною NO-синтазою, яка характеризує вазодилатацію, зменшення судинної проникності, пригнічення прозапальних чинників, антитромботичну, антипроліферативну, антиадгезивну дію незалежно від наявності ЦД [455], спрощує вивчення уражень ендотелію. Адже недостатність NO-синтази аналізують сонографічно через обчислення параметрів кровоплину брахіальної артерії, що значно важче ніж визначення МАУ.

Таким чином, до маркерів ендотеліальної інсулінорезистентності слід віднести ендотелін-1, АТІІ, брадикінін, NO, ендотеліальну NO-синтазу, ФНП- α , СРП, інсулін, глюкозу в крові, адипонектин, лептин, резистин, судинні адгезивні молекули, МАУ.

1.3. Можливості поетапного патогенетичного лікування інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2

Історично склалося, що ЦД-2 завжди розглядали з точки зору осі глюкоза-інсулін і навпаки. Цим завдячуємо Оскару Мінковському, який спробувавши сечу піддослідних собак після проведеної панкреатектомії, виявив її солодкий смак. Далі Фредерік Бантінг засвідчив, що інсулін є провідним активним елементом підшлункової залози. З того часу і з'явилась ланка недостатність інсуліну-аномальний метаболізм глюкози, яка у різний спосіб, абсолютно виправдано, підтверджена величезною кількістю досліджень. Але в 1992 р. Мак Гаррі цілком слушно запитав, а що б відбулось, якби Мінковський був позбавлений смаку, але обдарований добрим нюхом. Тоді б він звернув увагу на запах ацетону і його висновок був би іншим – видалення підшлункової залози порушує жировий обмін [356]. Сьогодні ж знаємо, що підвищений рівень глюкози в крові найчастіше спостерігається за умов достатньої кількості інсуліну, а не навпаки, оскільки частота захворювання на ЦД-2 значно вища.

Поетапність патогенетичного розвитку цукрового діабету типу 2 описана різними вченими без суттєвих розбіжностей. 1994 р. Дж. Фостер виділив три стадії: початкова інсулінорезистентність і компенсація; виражена інсулінорезистентність і відносна інсулінова недостатність з порушеною толерантністю до глюкози; зниження інсулінової секреції з явним діабетом. 2000 р. І. І. Дєдов запропонував п'ять етапів: вроджена схильність до гіперінсулінемії та ожиріння; надмірне харчування, недостатнє фізичне навантаження, порушення секреції інсуліну з інсулінорезистентністю; переростання попередньої стадії в порушення толерантності до глюкози та формування метаболічного синдрому; цукровий діабет типу 2 з гіперінсулінізмом; цукровий діабет типу 2 з виснаженням функції β -клітин та екзогенною інсулінопотребою. Р. Кан 2001 р. включив таке: знижена інсулінова та глюкозна чутливість; підвищена секреція інсуліну; нечутливість β -клітин до глюкози; недостатня секреція інсуліну; явний ЦД-2. Стверджують також, що наявність гіперінсулінемії, дисліпідемії, гіпертензії, ПТГ свідчить про небезпеку розвитку ЦД-2 упродовж восьми років [405].

Отже, за будь-якого концептуального варіанта на всіх етапах патогенезу ЦД-2 невідступно присутня інсулінорезистентність. Вона розвивається від незначної до вираженої і навпаки, як і перехід трохи підвищеної інсулінемії до гіперінсулінемії, а потім до інсулінової недостатності. Відповідно зростання рівня інсуліну посилює інсулінорезистентність, а зниження інсулінової продукції характеризується зменшенням резистентності до інсуліну [50].

1.3.1. Лікування на етапі початкових змін (рівень 0). До вихідного рівня можна віднести осіб з нормальним ІМТ ($18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$) або з перехідними значеннями ($25,0\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$) та відомим переліком чинників ризику ЦД-2, які виступають самостійно чи в поєднанні: схильність до повноти, вік, гіподинамія, обтяжена спадковість, гестаційний діабет у анамнезі, АГ, дисліпідемія [384, 421].

Беручи до уваги літературні джерела та згадані вище спостереження, можна окреслити ймовірний варіант початкової картини розвитку ЦД-2. Найпростіше “порочне коло” порушень вуглеводного обміну об’єднує надмірне надходження глюкози в кров через переїдання та компенсаторну гіперінсулінемію [421], яка стимулює апетит (рис. 1.1).

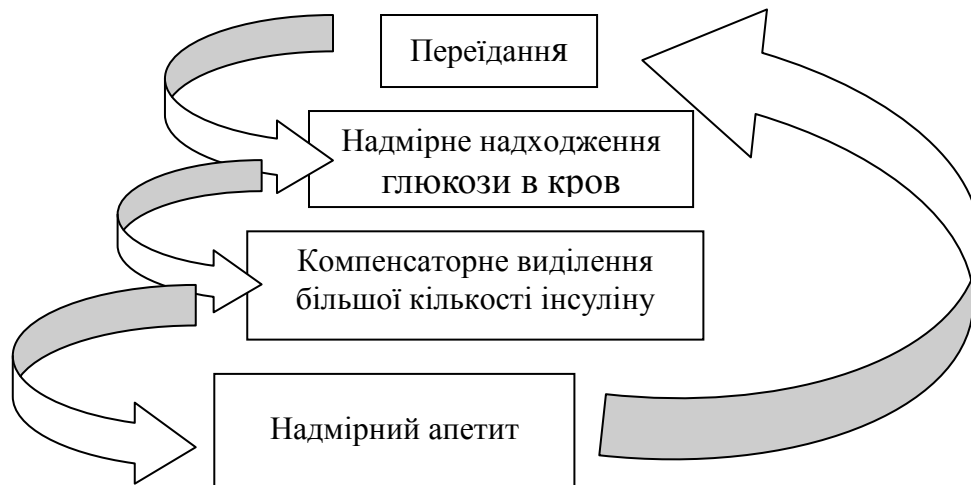


Рис. 1.1. Схема зв'язків між переїданням та гіперінсулінемією

Крім цього, існує коротший зв'язок між інсуліном та глюкозою. Присутність інсуліну в крові є необхідною умовою чутливості β -клітин до глюкози для подальшого виділення інсуліну [456]. Відповідно інсулін потрібний для проникнення глюкози в β -клітину, а глюкоза – для його виділення [139, 216].

Але тривалий надмір глюкози чинить інгібуючий вплив на коротку фазу виділення інсуліну. Ймовірно, саме на цьому нульовому рівні фіксуються ранні прояви диспропорції між двома пулами виділення інсуліну в бік зниження першого. Така диспропорція передуює ІР [212]. Окрім цього, вісцеральний варіант абдомінального типу ожиріння (навіть у межах нормального ІМТ) також призводить до появи ІР [29, 421]. Існує думка, що збільшення маси тіла більш ніж на 5 кг після 18–20 років підвищує ризик розвитку ЦД, АГ, ІХС [384].

Субклінічні запальні реакції наявні в патогенезі ЦД-2. Вважають, що поєднане підвищення запальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 свідчить про схильність до розвитку ЦД-2 в майбутньому [302].

Співвідношення проінсуліну з інсуліном та гіперпроінсулінемію також вважають потужними незалежними предикторами розвитку ЦД-2 [289].

Хоча пошук генетичних маркерів ЦД-2 триває, сьогодні відомо, що у хворих на ЦД-2 спостерігаються мутації генів KIR 6.2 та SUR 1. Поліморфізм цих двох генів, які регулюють синтез білків для субодиниць АТФ-залежних калієвих каналів, зумовлює гетерогенність ЦД-2 у вигляді відмінного реагування хворих на однотипне лікування [5].

Вважають, щоб відтермінувати або навіть уникнути подальшого розвитку ЦД-2 слід почати з дієти. Дієтотерапія має не лише переслідувати мету обмеження вуглеводів, що легко засвоюються, з контролем калоражу, але, як уже зазначалося, строго дотримуватись кратності приймання їжі відповідно до фізіологічних особливостей діяльності інсулінопродукуючого апарату. Добовий калораж (для осіб без ожиріння) обчислюється залежно від енергетичних затрат індивідуума з розрахунку: 30 ккал/кг при легкому фізичному навантаженні, 35 ккал/кг при середньому та 40 ккал/кг – при важкій фізичній праці. Дієта має бути збалансована за вуглеводами (50 %), жирами (30 %) та білками (20 %). Потрібно обмежувати вживання вуглеводів, що легко засвоюються. Натомість слід надавати перевагу злаковим культурам із високим вмістом харчових волокон [10, 11]. Пластівці на сніданок, які мають високий вміст харчових волокон, зменшують глюкозну відповідь у здорових людей і осіб з гіперінсулінемією та інсулінову відповідь останніх [278]. Серед анорексигенних середників рослинного походження можна рекомендувати валер'яну лікарську та кукурудзяні приймочки у вигляді спиртової настоянки або відвару [50].

Дозовані фізичні навантаження запобігають розвитку багатьох захворювань, зокрема ЦД-2. Відсутність фізичної активності збільшує ризик розвитку ЦД-2 до 24 %, тоді як фізичні вправи зменшують цю небезпеку на

30–50 % [407]. Такі види спорту, як плавання, біг, їзда на велосипеді, аеробіка, легка йога, мають лікувальну дію лише при їх застосуванні не менше 30–40 хв на добу [29]. Цей часовий проміжок забезпечує використання запасів жиру і, що особливо важливо, вісцерального розміщення, а не лише глікогену м'язів.

Стосовно протизапальних препаратів з'ясувалось, що призначення саліцилатів пригнічує ІкВ kinase β , яку активує ІЛ-1 β , призводячи до ІР [302].

Таким чином, патогенетичне лікування вихідних змін передбачає дотримання дієтичного режиму, дозовані фізичні навантаження, анорексигенні середники (валер'яна лікарська, кукурудзяні приймочки та ін.), засоби, що можуть впливати на активність запальних цитокінів (саліцилати).

1.3.2. Лікування інсулінорезистентності з переважаючою гіперінсулінемією (рівень 1). Вважають, що інсулінорезистентність передуює маніфестації ЦД-2 на 10–20 років [431]. Спадковий та/або набутий дефект виділення інсуліну поряд з подальшими порушеннями харчового режиму на тлі гіподинамії призводить до компенсаторної гіперінсулінемії з адаптивним підвищенням продукування глюкози печінкою (для запобігання гіпоглікемії) та наслідковим накопиченням жирової тканини [315] (рис. 1.2).

До цієї патогенетичної ланки можна віднести осіб з підвищеним ІМТ ($>30,0$ кг/м²). Ожиріння як провідна фенотипова ознака хворих з ЦД-2 часто представлена вісцеральним варіантом абдомінального типу [384]. Очевидно, що накопичення жирового прошарку можливе за умов переважання гіперінсулінемії над ІР. Але надмір жирової тканини поступово змінить цю нерівність на протилежну. Щораз далі вміст ФНП- α , резистину і лептину підвищується, адипонектину знижується [315]. ФНП- α , наприклад, блокує транспорт глюкози, лептин посилює окиснення жирів і пригнічує ліпогенез [332], а зниження рівня адипонектину асоціюється з погіршенням чутливості жирової тканини до інсуліну [265, 449].

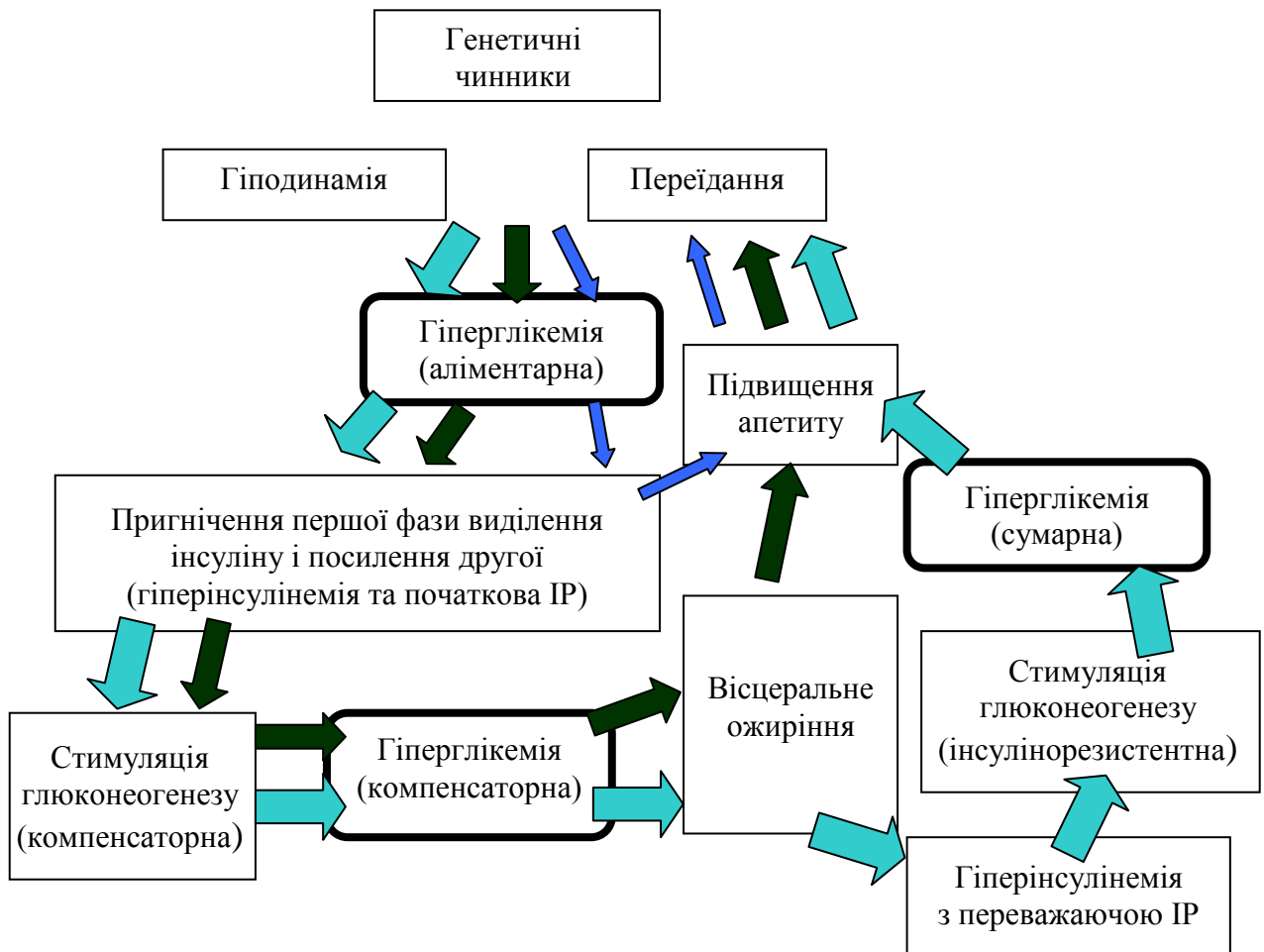


Рис. 1.2. Схема патофізіологічних механізмів співіснування гіперінсулінемії, інсулінорезистентності та гіперглікемії

На жаль, надмір маси тіла є не єдиним сумним наслідком гіперінсулінемії. Зокрема, погіршення когнітивної здатності пов'язують з підвищеним вмістом С-пептиду в крові діабетиків і недіабетиків [401]. Зазначмо, що, незважаючи на зменшення першої фази виділення інсуліну, сукупний рівень постабсорбтивної та постпрандіальної секреції підвищується.

Спостерігається ранкова гіперінсулінемія. Що вищий рівень С-пептиду, то більший ступінь абдомінального ожиріння. Рівні ІАП-1, С-реактивного білка і ФНП- α підвищуються, ІР загострюється [362]. Існує лінійна залежність між співвідношенням талія/стегно та резистентністю до інсуліну [299, 407].

Хоча рівні інсуліну та С-пептиду в крові зростають [457], вміст глюкози натще та ОГТТ перебувають у нормі або незначно підвищуються [278, 368, 407].

Найчастіше порушення толерантності до глюкози передуює порушенню глюкоз натще [212]. Носіїв цих станів відносять до “проміжної групи осіб”, яка ще не розвинула ЦД, але й не відповідає межах здорових [421].

Про початкові прояви ІР свідчить підвищення рівня АлТ навіть у межах норми. Чоловіки з базальним рівнем АлТ понад 29 Од/л мають удвічі більший ризик діабету, ніж особи, у яких цей показник нижче 17 Од/л [431]. Вважають, що рівень АлТ попереджає про розвиток ЦД-2 незалежно від інших передвісників (ПГН, збільшення ІМТ, дисліпопротеїнемія, підвищення рівня СРП, АГ), а також є передвісником розвитку серцево-судинних захворювань [164].

Ожиріння з ІР розглядають також як хронічний запальний процес, почасти й тому, що рівень ІЛ-6 та ІЛ-1 β підвищується [321].

До маркерів ризику ЦД-2 належать ендотеліальні чинники: клітинні адгезивні молекули і ТАП. Клітинні адгезивні молекули, зокрема, беруть участь у прилипанні моноцитів до ендотелію на етапах розвитку атеросклерозу, а ФНП- α посилює їх дію. Гамма-глутамілтрансферазу теж розглядають як важливий предиктор [431].

Визначають індекс ІР за двома методами НОМА: НОМА- β і НОМА-ІР [283]. Якщо після проведення ОГТТ глюкоза в крові на другу годину становить 7,8–11,0 ммоль/л, настійливо рекомендують змінити спосіб життя з обов’язковим прийманням фармакотерапевтичних засобів [431].

Під час ожиріння для створення негативного енергетичного балансу рекомендують обчислювати добовий калораж таким чином: ожиріння І ступеня – по 20 ккал/кг маси, ІІ ступеня – по 17 ккал/кг маси, ІІІ ступеня – 15 ккал/кг маси [29]. Обмежують вживання вуглеводів, що легко засвоюються, зменшують кількість жирів, включають продукти з високим вмістом харчових волокон.

Відповідне фізичне навантаження знижує базальну та постпрандіальну гіперінсулінемію, атерогенну гіперліпідемію, сприяє регресу інсулінорезистентності [29, 212, 407]. Фізичні вправи підвищують транслокацію GLUT-4 біля плазматичної мембрани. Якщо припинити фізичне навантаження хоча б на декілька днів, ця позитивна динаміка зникає [50].

Крім анорексигенних засобів рослинного походження, описаних вище, рекомендують призначати таблетковані анорексигенні препарати або препарати для лікування ожиріння [50]. До них відносять: орлістат (харчовий коректор) та сибутрамін (симпатоміметик центральної дії).

Орлістат – інгібітор всмоктування. Під його впливом пригнічується дія шлункової та панкреатичної ліпаз. Препарат не володіє системним впливом, бо не всмоктується в кишківнику. Діюча речовина сполучається з краплинами жиру і блокує активний центр молекули ліпази, запобігаючи розщепленню ТГ. Від цього знижується рівень НЕЖК, холестеролу ЛПНГ, вісцерально-абдомінальне ожиріння. Таким чином, опосередковано з'являється сприятливе тло для зменшення ІР, рівня інсуліну і, як наслідок, HbA1c [29]. Побічні ефекти з боку кишківника виникають доволі рідко: діарея, метеоризм, біль у животі. Очевидно, виникнення гіповітамінозу жиророзчинних вітамінів також можливе, оскільки максимальна тривалість курсу становить 4 роки [50]. Для корекції цього побічного наслідку призначають полівітамінні комплекси.

Сибутрамін – препарат із комбінованою адренергічно-серотонінергічною активністю. Він пригнічує зворотне захоплення норадреналіну та серотоніну, не впливаючи на дофамінергічну систему. Це породжує відчуття ситості й зменшує мотивацію голоду. Під впливом сибутраміну тривалий час вдається утримувати досягнутий ІМТ [50]. Максимальна тривалість безперервного лікування – рік.

Іншим напрямом корекції цієї патогенетичної ланки є призначення лікарських рослин, які володіють позапанкреатичною антигіперглікемічною

дією [50]. Під терміном “антигіперглікемічний” чи “евглікемічний” розуміють такий лікарський середник, який не викликає гіпоглікемічного ефекту у здорових осіб (за винятком одночасного вживання алкоголю).

До антигіперглікемічних засобів рослинного походження належать: корінь кульбаби лікарської, листя чорниці, трава полину звичайного, стручки квасолі, корінь цикорію, офіцинальний збір “Арфазетин” [50] та ін. З 1994 р. в Росії дозволено для медичного застосування препарат “галегін” з трави галеги лікарської, яка має виражену гіпоглікемічну дію [11]. Виявлено позитивний вплив на транспорт глюкози і синтез глікогену препаратів з листя *Gingo biloba*. Виділено мапроніацин, дитерпеноїд з потужною антигіперглікемічною активністю з *Maprounea africana*. Описано антигіперглікемічну дію екстрактів *Zygodphyllum gaetulum*. За приписами китайської народної медицини в Японії створено низку лікувально-профілактичних напоїв, до складу яких входять листя гуяви, женьшень, паростки кориці, кукурудзи, сої, персика, арахісові боби, хміль і т.ін. Зокрема, екстракт хмелю підвищує експресію генів, які беруть участь в окисдації жирів, та пригнічує ті, що відповідають за синтез ТГ [406]. Досліджено антидіабетичні властивості соку плодів *Monordica charantia*. Загалом лікарські рослини здатні пригнічувати глюконеогенез та глікогеноліз [50], виявляти антиатерогенну та анорексигенну дію, блокувати альдозоредуктазу [67] та ін. Водночас кожний препарат рослинного походження, як і будь-який фармпрепарат може характеризуватися індивідуальною непереносимістю пацієнта, спричинювати алергічні реакції та інші небажані наслідки [42].

З таблетованих антигіперглікемічних препаратів рекомендують інгібітори α -глюкозидаз та бігуаніди. Інгібітори α -глюкозидаз, або, інакше кажучи, інгібітори карбогідрази, застосовують також у лікуванні ожиріння (описано вище) як препарати, що здатні пригнічувати абсорбцію. До них відносять акарбозу, міглітол та воглібоз. Основна дія інгібіторів α -глюкозидаз полягає в пригніченні розщеплення діоліго- та полісахаридів до

моносахаридів та відтермінуванні всмоктування останніх у кишківнику [74]. Однак побічні прояви у кишківнику можуть погіршити лояльність хворих до лікування. До небажаних наслідків зараховують метеоризм, мальабсорбцію, діарею, хоча найчастіше вони виникають, якщо одночасно вживати напої та/або їжу, що містить вуглеводи (виноградний цукор та ін.). Крім лікування ожиріння, акарбозу рекомендують застосовувати і для профілактики ЦД-2 [432]. Плацебо-контрольовані проспективні дослідження (STOP-NIDDM) показали, що акарбоза дозою 100 мг тричі на добу зменшує ризик розвитку ЦД-2 у осіб з порушеним ОГТТ. Зниження цього ризику досягало 25 % на прикладі спостережень упродовж 3,3 року [432]. За іншими даними, довготривале лікування акарбозою (≥ 510 днів) у подвійно-сліпому дослідженні не лише поліпшувало рівень HbA1, але й достовірно знижувало підвищений АТ [341].

Деякі автори вважають, що профілактику виникнення ЦД-2 слід проводити метформіном [18, 81, 246]. Метформін як єдиний дозволений препарат із групи бігуанідів зв'язується з фосфоліпідами мітохондріальної мембрани (більшою мірою в кишківнику та печінці) і змінює її електричний потенціал на більш позитивний. Це сповільнює електронний транспорт у дихальному ланцюзі з подальшим послабленням синтезу АТФ та відповідним підвищенням внутрішньоклітинного вмісту АДФ і АМФ. Настає активація фосфофруктокінази, послаблюється глікогенез і посилюється гліколіз. Умови гіпоксії стимулюють проникнення глюкози з екстрацелюлярного простору в клітину.

Відповідно до механізму дії, фізіологічні прояви бігуанідів включають: пригнічення абсорбції глюкози в кишківнику, що значною мірою пов'язане зі зниженням моторики через недостатню продукцію АТФ ентероцитами; послаблення глюконеогенезу та зростання рівнів лактату й аланіну в крові, що теж зумовлене дефіцитом АТФ у гепатоцитах; зниження циркулюючих ТГ внаслідок менш продуктивного синтезу і посилення кліренсу з активацією ліпопротеїнази; зменшення рівня холестеролу через пригнічення синтезу в

ентероцитах і підвищене виведення через кишківник; зниження рівня ендогенного інсуліну; стимуляцію фібринолітичної активності крові та зниження рівня фібриногену; помірну анорексигенну дію; пригнічення глікування білків [40, 54, 86]. Молочнокисла кома – побічний прояв призначення метформіну, можливий за умов некоректного його застосування.

Як згадувалось вище, призначення саліцилатів може бути ефективним у боротьбі з запальними цитокінами.

Отже, на цьому етапі розвитку ЦД-2 показані дієтотерапія, дозовані фізичні навантаження для зменшення маси тіла та поліпшення утилізації глюкози, рослинні й таблетовані анорексигенні засоби (орлістат, сибутрамін, офіцінальний збір “Арфазетин” та ін.), пероральні антигіперглікемічні препарати з позапанкреатичною дією (акарбоза, метформін) (рис. 1.3).

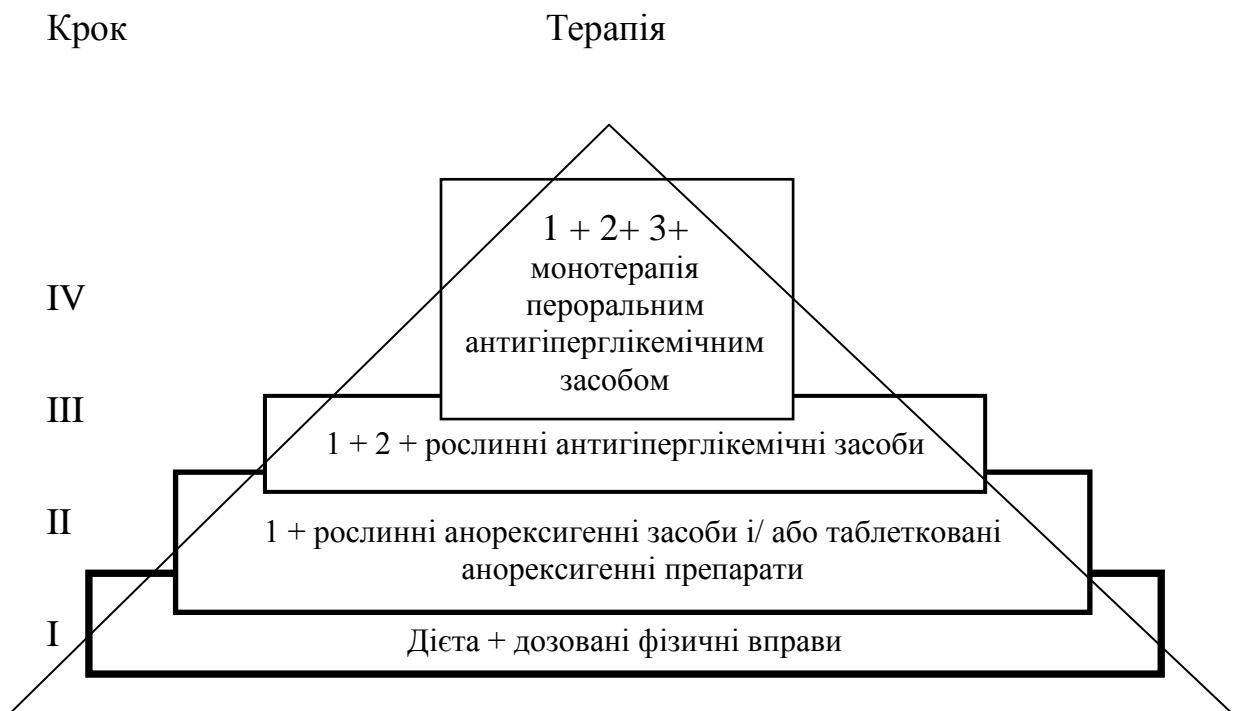


Рис. 1.3. Схема ступеневого підходу в лікуванні початкової стадії ЦД-2

1.3.3. Лікування хворих з гіперінсулінемією та переважальною інсулінорезистентністю (рівень 2). Хворі, в яких розвинулась ця

патогенетична ланка, здатні тривалий час утримувати високий ІМТ, хоча переважання ІР над гіперінсулінемією дається взнаки. Йдеться про ПТГ та ПГН, що виразно фігурують на цьому етапі. Однак важливо підкреслити, що такі проміжні стани між здоров'ям і патологією можуть бути зворотними й у ЦД-2 не розвинулись [421].

У разі прогресування гіперінсулінемія “поглинається” ІР. Рівень інсуліну може бути підвищений або в межах норми (поступово знижується до норми), але цього недостатньо для стабілізації вуглеводного обміну. ІР як складна багаторівнева система результує в негативні ефекти (рис. 1.4.).

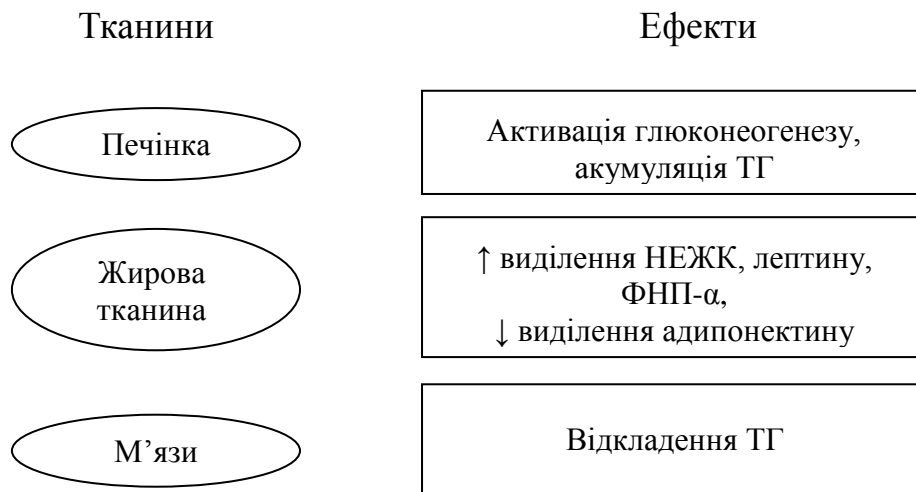


Рис. 1.4. Схема небажаних ефектів інсулінорезистентності

На тлі потужної ІР, яка вражає різні тканини, концентрація глюкози в крові поступово зростає (див. рис. 1.2). Це відбувається, по-перше, через зниження її засвоєння інсулінозалежними тканинами, а по-друге, внаслідок активації метаболічних процесів, скерованих на утворення глюкози, насамперед печінкою. Гіперглікемія посилює проникність судин для білків і їх глікування [27, 349]. Гліковані білки плазми можуть у різний спосіб взаємодіяти з клітинами судин, викликаючи їх ушкодження. Глікований гемоглобін володіє високою спорідненістю з киснем, що спонукає розвиток гіпоксії судинної стінки через його сповільнене відщеплення [27]. Приєднання залишку глюкози до молекули трансферину знижує його

здатність зв'язувати йони заліза. Глікована і зв'язана з йонами заліза молекула трансферину стає джерелом утворення O_2^- і ОН-радикалів. У місцях ушкодження ендотелію утворюється специфічний адгезивний фактор – VCAM-1. ФНП- α його активує, а ІЛ-1 β стимулює прилипання лейкоцитів.

На тлі гіперглікемії знижується антиатерогенний захист, бо гліковані ЛПВГ не можуть переносити холестерин за межі клітини [261]. Натомість гліковані ЛПНГ володіють виразною атерогенною здатністю: посилюють адгезію клітин крові (агрегацію тромбоцитів), збільшують хемотаксис моноцитів/макрофагів, індукують проліферацію гладеньком'язових волокон. Хронічна гіперінсулінемія виразно підвищує продукцію внутрішньоклітинного супероксиданіона (O_2^-) в аорті та H_2O_2 в мембранах адипоцитів [303]. Тому призначення інсулінотерапії є небезпечним у пацієнтів цієї патогенетичної стадії, оскільки призводить до швидкого розвитку ССЗ. Крім цього, інтенсивна інсулінотерапія, якщо вона скерована лише на досягнення цільових рівнів цукру в крові, має низку небажаних наслідків, а саме: важка гіпоглікемія, вища частота смертності від ускладнень ЦД-2, приріст маси [222, 253].

Отже, в міру того як розвивається ЦД-2, запускаються механізми появи діабетичної макроангіопатії (рис. 1.5).

До переліку патофізіологічних зсувів, що прискорюють розвиток атеросклерозу (гіперінсулінемія, ІР, гіперглікемія, зміни тромбоцитарного гемостазу, окисний стрес), відносять також діабетичну нефропатію. Зокрема, вважають, що хронічне захворювання нирок є незалежним чинником ризику для ССЗ [446]. Показано, що активована гіперглікемією ПК-С не лише підвищує проникність ендотелію для альбуміну, але й стимулює синтез білків мезангіальних клітин та вироблення судинорозширювальних простагландинів, які відповідають за ранню ниркову гіперперфузію і гіперфільтрацію. Окрім цього, поліурію може посилити неповноцінність взаємодії вазопресину з його глікованим рецептором [27].

Описана патофізіологічна картина (прискорений атеросклероз, ураження нирок, ІР) стає підґрунтям для підвищення АТ [2].

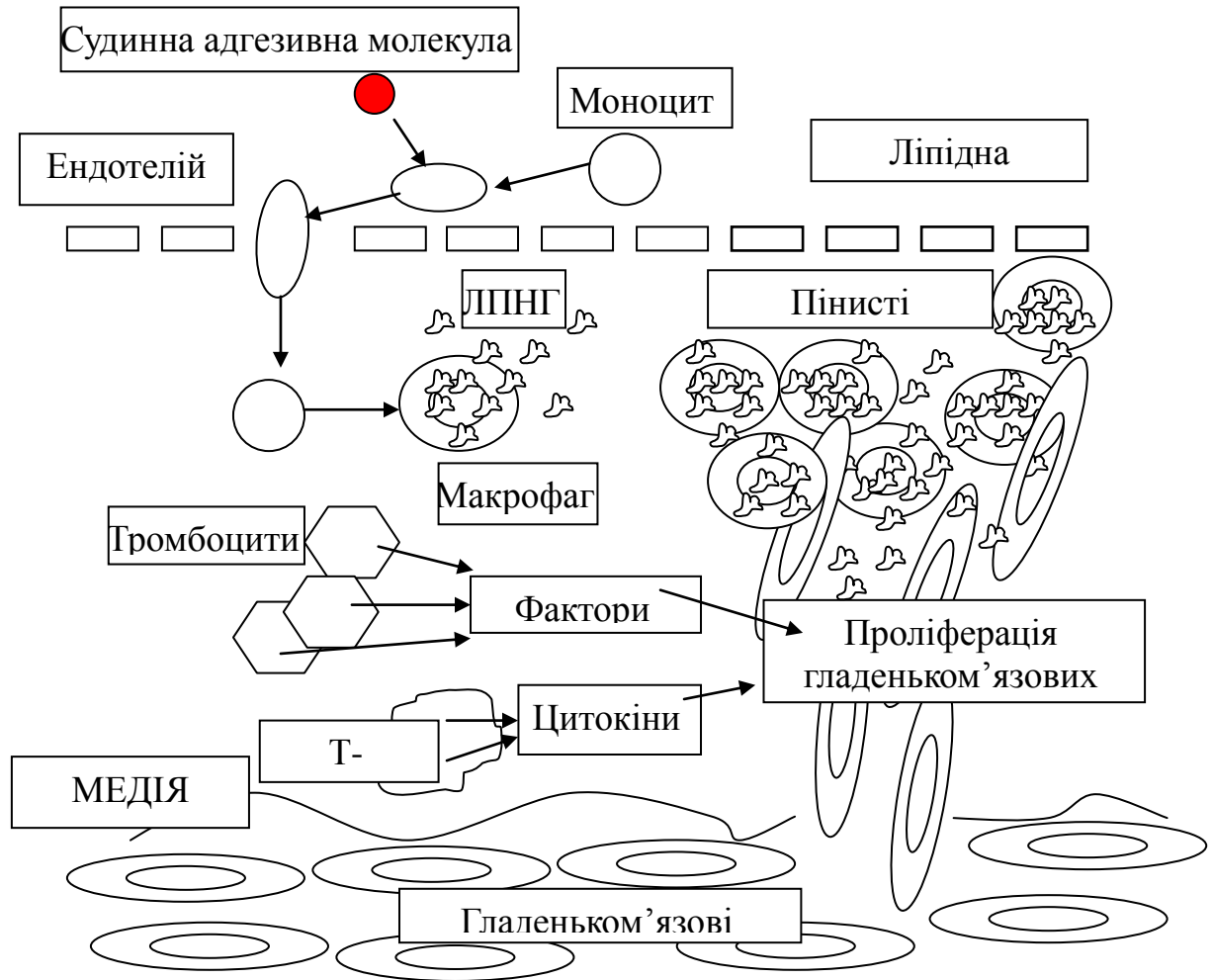


Рис.1.5. Атеро́генез

Печінкова ІР виявляється ранковим підвищенням глюкози в крові, оскільки гіперглікемія натще є показником глюконеогенезу. Тому в осіб з ПГН інсулінорезистентність виражена більше, ніж при порушенні ОГТТ [299]. Далі ранкова гіперглікемія поєднується з постпрандіальним підвищенням рівня глюкози [203]. Рівень HbA1c дає змогу зафіксувати метаболічні відхилення за попередні 3 місяці.

Коли жирова клітина збільшена, а отже, інсулінорезистентна, вона виділяє більше ІАП-1 [488], цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) і менше адипонектину [362]. Останній має здатність збільшувати чутливість клітин до інсуліну, але

за умов ожиріння його низький рівень стає додатковим ризиком подальшого порушення вуглеводного обміну в напрямі до ЦД-2 [424, 431].

Підвищений вміст ІАП-1 та знижений ТАП вказує на пригнічення фібринолізу в процесі розвитку ЦД-2 [477].

Як зазначалося вище, ІР і ожиріння асоціюються зі значною акумуляцією жиру в печінці. Тому підвищений вміст АЛТ, який корелює з печінковим жиром, є одним із маркерів вираженої печінкової ІР [431]. Підвищується вміст НЕЖК. Це пригнічує синтез і глюкозостимульовану секрецію інсуліну [486].

Водночас дослідження засвідчили, що саме, недостатність жирової тканини може призвести до розвитку діабету через надмірне відкладення жиру у м'язах, печінці та підшлунковій залозі [201]. Тому стимуляція утворення і диференціації адипоцитів набуває особливого значення в лікуванні та профілактиці ЦД-2. Стало відомо, наприклад, що великі адипоцити нечутливі до інсуліну, тоді як малі – навпаки (рис. 1.6).

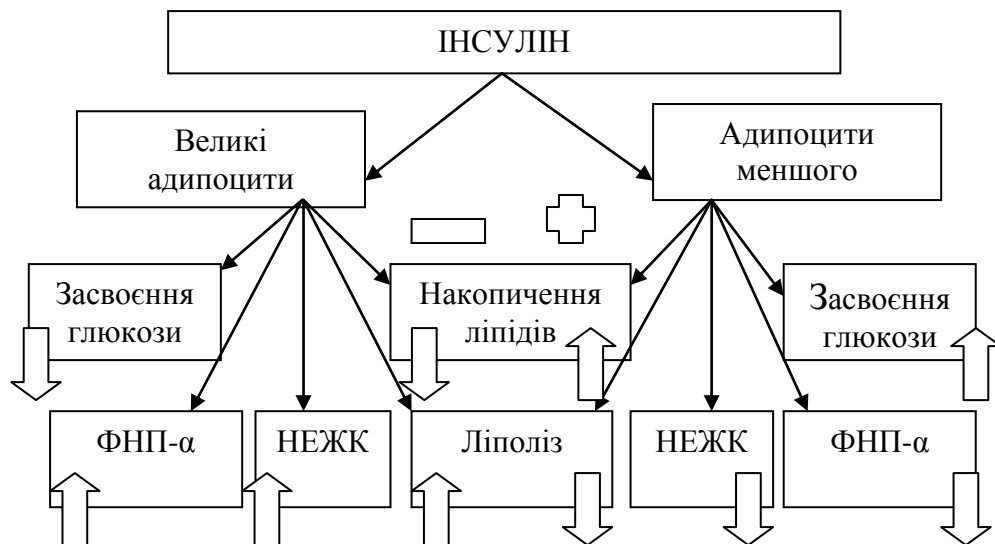


Рис.1.6. Схема характерних метаболічних особливостей великих і малих адипоцитів

Виникає дисбаланс у співвідношенні інсулін/глюкагон, оскільки за умов ЦД-2 інсулін не пригнічує дію глюкагону, який, натомість, виділяється

антициклічно. Імуногістологічні спостереження острівців Лангерганса вказують на те, що пропорція інсулінопродукуючих клітин значно знижена, тоді як глюкагонсинтезуючих виразно підвищена [457]. Причому, α -клітини захоплюють місце β -клітин, поступово їх заміщаючи.

Визначення ШКФ дає змогу вчасно призначити нефропротекторні засоби. Обчислення індексу НОМА також доречне [195, 446].

Терапевтичні кроки, названі вище, а саме дієту, фізичні навантаження, анорексигенні та евглікемічні середники рослинного походження, синтезовані анорексигенні засоби не слід випускати з уваги. Інгібітори карбогідрази, як уже згадувалося, знижують постпрандіальну гіперглікемію і відповідно гіперінсулінемію, поліпшуючи чутливість до інсуліну та пом'якшуючи навантаження на β -клітини [432].

Згідно з консенсусом 2006 р. між ADA та EASD (переглянутий 2007 р.), препаратом вибору початку терапії ЦД-2 визначається метформін у поєднанні зі зміною способу життя, куди включають контрольовану дієту і дозовані фізичні навантаження [88]. Відповідно до цього консенсусу, якщо за три місяці не вдається досягнути цільового рівня HbA_{1c}, пропонується три варіанти поєднань: метформін і базальна інсулінотерапія, метформін і ПСС, метформін і PPAR- γ -агоністи (перевага піоглітазону). Така методика призначення пов'язана з тим, що упродовж трьох років після встановлення діагнозу 50 % пацієнтів потребують комбінованої терапії [253].

PPAR- γ -агоністи – це препарати, які, зв'язуючись зі специфічними ядерними рецепторами, регулюють експресію кількох генів, що беруть участь у метаболізмі ліпідів і глюкози. PPAR- γ присутній у тканинах-мішенях інсуліну: жировій, скелетній мускулатурі та печінці. З'єднання тiazолідиндіонів з рецептором впливає на експресію генів GLUT, ліпопротеїнліпази та ФНП- β .

На молекулярному рівні PPAR- γ -агоністи в присутності інсуліну зумовлюють кілька ефектів: прискорюють диференціацію преадипоцитів у зрілі адипоцити і посилюють експресію адипозоспецифічних генів (PERCК

і aP2); посилюють експресію GLUT-4 в зрілих адипоцитах і скелетних м'язах; збільшують транслокацію GLUT-4 із внутрішньоклітинних везикул у клітинну мембрану; протидіють ефектам ФНП- β і α , підвищуючи диференціацію адипоцитів, інсуліноза-лежний транспорт глюкози, експресію GLUT-4 та зниження НЕЖК. Тіазолідиндіони стимулюють регрануляцію і підтримання β -клітинної маси острівців Лангерганса, зменшують амілоїдні депозити [486], гальмують глюконеогенез, підвищують концентрацію адипонектину [157], що призводить до зниження рівнів проінсуліну, С-пептиду та інсуліну [427].

До PPAR- γ -агоністів відносять розиглітазон та піоглітазон. Основним побічним ефектом є легке або помірне збільшення об'єму плазми. Затримання рідини може погіршити існуючу серцево-судинну недостатність або провокувати її, якщо вона була раніше. Поява набряків, хоча й трапляється рідко, може стати вагомою причиною для відміни препаратів.

Якщо не брати до уваги весь спектр дії бігуанідів і тіазолідиндіонів, а виокремити лише їх вплив на чутливість до інсуліну, то з'ясується, що їх поєднання виправдане ще й з тих міркувань, що головною мішенню бігуанідів є IP печінки, а PPAR- γ -агоністів (тіазолідиндіонів) – IP м'язів і жирової тканини [122].

До лікування хворих цієї патогенетичної ланки відносять також єдиний у своєму роді препарат телмісартан. Спочатку він був розроблений як БРАП₁ для лікування АГ. Той факт, що його молекула також здатна активувати PPAR- γ , став досконалим прикладом великого досягнення в фармсинтезі. Отже, сьогодні є реальністю одночасне блокування рецепторів АП₁ і стимуляція PPAR- γ за допомогою телмісартану в лікуванні ЦД-2 [293]. У результаті клінічного дослідження, проведеного в Японії, з'ясували, що телмісартан зменшував IP і підвищував вміст адипонектину [143], а також ліпше за інші препарати контролював підйом ранкового тиску [248].

Окрім відомих ефектів, з'ясувалось, що блокада ренін-ангіотензинової

системи сама по собі здатна запобігати розвитку ЦД-2 через поліпшення чутливості периферійних тканин до інсуліну та метаболізму глюкози [78, 492]. Але ж блокада ренін-ангіотензинової системи може здійснюватися двома шляхами: через блокаду утворення АПІ і через блокаду рецепторів до АПІ, не зменшуючи утворення самого АПІ. Остання охоплює 80 % усієї системи.

Між двома підходами у блокуванні ренін-ангіотензинової системи існує суттєва різниця. Під впливом інгібіторів АПФ синтез АПІ знижується. Внаслідок цього збільшується вироблення брадикініну, який потенціюючи NO, що безпосередньо призводить до вазодилатації, сприяє інсулін-стимульованій оксидатії глюкози та її транспорту. З іншого боку, може відбуватися стимуляція індукованої NO-синтази *in situ* у підшлунковій залозі, що має негативні наслідки у вигляді апоптозу β -клітин [301]. Коли ж блокуються рецептори до АПІ, рівень брадикініну не збільшується, а отже, вивчені вище шляхи впливу брадикініну не задіюються. Водночас АПІ, не зруйнований інгібіторами АПФ, зв'язується з підтипом рецепторів 2, стимулюючи утворення і диференціацію адипоцитів [445]. Адипогенез, як згадувалось, є важливим напрямом лікування ЦД-2.

Отже, конспективно можна наступним чином охарактеризувати вплив бігуанідів, тіазолідиндіонів та телмісартану на декілька важливих моментів у лікуванні ЦД-2 (табл. 1.1).

Найчастіше саме на цій стадії з'являються ранні скарги та клінічно окреслені ознаки діабетичних ускладнень (незначне погіршення зору, мікроальбумінурія, парестезії та ін.). Якщо перші прояви діабетичних уражень через різні причини (суб'єктивні чи об'єктивні) не діагностуються вчасно, можливість превентивного лікування втрачається. Не маючи змоги охопити всю лікувальну тактику ускладнень, виокремимо лише деякі аспекти.

Вплив окремих фармакологічних груп на важливі патогенетичні прояви ЦД-2

Фармакологічна група	ІР	ГІ	ДЛ	АГ	ВНТ	ГК	ГГ
Бігуаніди	↓	↓	+	0	0	↓	↓
PPAR-γ-агоністи	↓	↓	+	0	0	0	↓
PPAR-γ-агоністи, БРАП ₁ (телмісартан)	↓	↓	+	↓	↓	0	↓

Примітки:

1. ГІ – гіперінсулінемія
2. ДЛ – дисліпідемія
3. ВНТ – внутрішньонирковий тиск
4. ГК – гіперкоагуляція
5. ГГ – гіперглікемія
6. ↓ – зниження симптоматики
7. + – позитивний вплив
8. 0 – впливу немає

Призначення БРАП₁ або інгібіторів АПФ актуальне з огляду на нефропротекцію [72]. Доведено, що головну роль у прогресуванні діабетичної нефропатії відіграє внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка існує при нормальному та підвищеному АГ [108]. В умовах подальшого розвитку ЦД-2 прогресує діабетична нейропатія та її вкрай небезпечний прояв – діабетична стопа. В цій ситуації допомагає альфа-ліпоева кислота як засіб профілактики та лікування [21, 25]. Справді, у хворих на ЦД-2 альфа-ліпоева кислота знижує ІР, гальмує розвиток периферійної нейропатії, сприяє зниженню вмісту глюкози в крові, посилює накопичення глікогену в печінці та гальмує глюконеогенез. Констатують також гепатопротекторну, антиоксидантну і дезінтоксикаційну дію [9, 123]. Останні клінічні дослідження довели ефективність актовегіну (гемодеривату крові телят) у

лікуванні діабетичної полінейропатії [476]. Не слід відкидати й призначення ацетилсаліцилової кислоти як нестероїдного протизапального препарату (вплив на цитокіни) та визнаного антиагреганта. Друга властивість не менш важлива, ніж перша, оскільки, за деякими даними, у хворих на ЦД-2 із захворюванням нирок смерть від ускладнень ССЗ настає значно частіше, ніж від ниркової недостатності [110, 111, 446].

1.3.4. Лікування хворих з нормоінсулінемією та інсулінорезистентністю (рівень 3). Посилена секреція інсуліну супроводжується одночасним виділенням острівцевого амілоїдного поліпептиду (аміліну), відкладення якого призводять до загибелі β -клітин. Акумуляція в інсулярному апараті НЕЖК та глюкози також причетна до цього фатального наслідку. Найчастіше саме ця патогенетична ланка виявляється в клінічній картині як ЦД-2 через очевидність симптомів і скарг хворих. Секреторна реакція острівців Лангерганса на глюкозний стимул зменшується на 54 % [99, 253]. Поступовість розвитку патологічного процесу зображено на рис.1.7.

Оскільки анаболічні процеси занепадають, маса тіла хворого поступово знижується. Недостатній рівень інсуліну не забезпечує нормального перебігу гліколізу, тому глюкоза перетворюється на сорбітол під впливом альдозоредуктази. Вважають, що для мікроангіопатій характерний саме поліоловий шлях перетворення глюкози, чи сорбітологенез. Сорбітолдегідрогеназа (інсулінозалежний фермент) перетворює сорбітол на фруктозу, але за відсутності дії інсуліну СБ відкладається в кришталіку, нервових волокнах, нирках, судинах. Багатоатомний спирт СБ збільшує осмолярність стінок судин, накопичення Na^+ та води із втратою іонів K^+ [27]. Розвиваються набряк стінки та гіпоксія, а потовщення базальної мембрани капілярів, поява аневризм капілярів і венул, вазоспазм стають причиною ішемії [349]. СБ зменшує вміст NO, порушує функцію шванівських клітин через вплив на іонну помпу. Інсулінопенія спонукає підвищення глюкози в крові, зростає небезпека кетоацидозу [339].

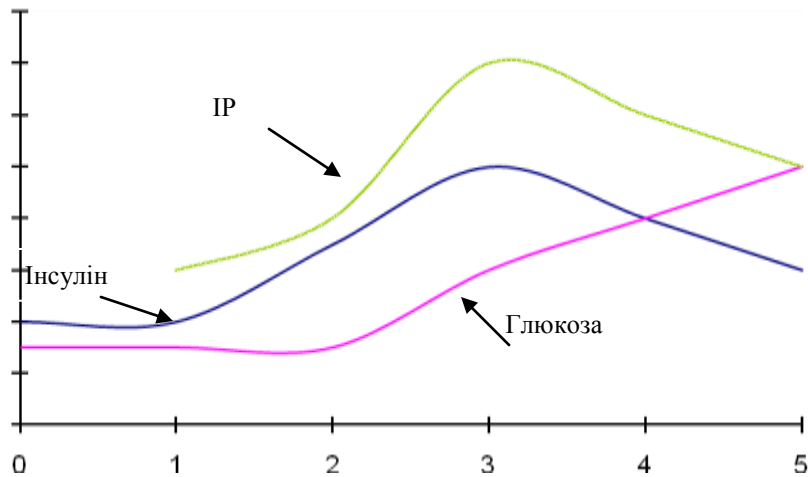


Рис. 1.7. Поступова втрата контролю над вуглеводним обміном

0 – норма;

1, 2 – початкова (1) і виражена (2) гіперінсулінемія (за рахунок другої фази секреції інсуліну);

3 – ПТГ;

4 – поява гіперглікемії;

5 – недостатність β -клітин, втрата контролю глікемії, маніфестація ЦД-2.

Згідно зі згадуваним вище консенсусом ADA та EASD (2006–2007), якщо після другого кроку з комбінацією двох препаратів після трьох місяців не вдається досягнути цільового рівня HbA1c, переходять до комбінації трьох засобів (метформін, ПСС, PPAR- γ -агоніст) або проводять інтенсивну інсулінотерапію [88, 94].

Мішенню дії препаратів сульфонілсечовини є АТФ-чутливі калієві канали. Це октамерний комплекс, утворений двома білковими субодинамиціями: рецептором до сульфонілсечовини (SUR1) і специфічним білком KIR 6.2. Останній формує пору для селективного перенесення іонів калію. Власне з цією субодинамицею зв'язується АТФ під час закриття калієвого каналу [150].

Загалом процес секреції інсуліну залежить від кількох моментів. Достатній рівень GLUT-1 забезпечує транспортування глюкози в β -клітину й дає змогу досягнути швидкої рівноваги між зовнішньою та внутрішньоклітинною концентрацією глюкози. Після її проникнення

відбувається гліколіз, детермінований глюкокіназою. Утворений піруват потрапляє в мітохондрію і змінює співвідношення АТФ до АДФ на користь першого. Через блокування АТФ-чутливих калієвих каналів (закриття калієвих каналів) відбувається деполяризація плазматичної мембрани, що відкриває Ca^{2+} -канали. Підвищена концентрація Ca^{2+} в клітині та активація фосфоліпази С (фосфоінозитидна система) стимулюють вихід внутрішньоклітинного Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму. Подальше зростання інозитулу трифосфату та ПК-С запускають процес екзоцитозу [168]. У деяких працях уточнюється, що вхід Ca^{2+} через Ca_v 2.3 канали регулює лише другу, повільну фазу інсулінової секреції [375, 448, 498].

Похідні сульфонілсечовини поділяються на три генерації. Препарати першої практично не використовуються, окрім хлорпропаміду, який призначають при нецукровому діабеті та його поєднанні з ЦД-2. З другої найбільш відомі глібенкламід, гліпізид, гліклазид, гліквідон. Глімепірид відносять до третьої генерації.

Фармакокінетичні показники препаратів сульфонілсечовини наведені в табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Фармакокінетичні параметри похідних сульфонілсечовини

Препарат	Початок дії, год	Максимальна концентрація, год	$T_{1/2}$, год	Тривалість дії, год
Глібенкламід	0,4	2–6	10	12–24
Гліпізид	0,1–0,3	1–3	7	12–24
Гліквідон	0,4	1,5–2	5–6	8
Гліклазид	0,3	2–6	8–11	12–14
Глімепірид	0,3	2–3	5–8	16–24

Глібенкламід вважають “золотим стандартом гіпоглікемічної дії”, але, як тепер відомо, в лікуванні ЦД-2 це не є самоціллю. Крім цього, глібенкламід стимулює перманентне виділення інсуліну, що не відповідає картині фізіологічних коливань ендогенного інсуліну впродовж доби. Гліпізид повністю метаболізується і виводиться з сечею у вигляді неактивних

метаболітів. Препарат не акумулюється і має найнижчий ризик розвитку гіпоглікемії. Гліклазид, окрім притаманних йому гіпоглікемічних властивостей, протидіє розвитку діабетичних судинних ускладнень, включаючи мікроангіопатії та макроангіопатії. Його антиатерогенний ефект реалізується через зменшення адгезії та агрегації тромбоцитів, посилення судинної фібринолітичної активності та нормалізації метаболізму простагландинів (при ЦД їх баланс порушений). З'ясувалось також, що гліклазид є потужним акцептором вільних радикалів і здатний нормалізувати проникність судин та протидіяти розвитку тромбоутворення й атерогенезу. Гліклазид нормалізує ліпідний метаболізм: зменшує вміст холестеролу, ТГ та НЕЖК у плазмі крові [249, 348]. Препаратом вибору для пацієнтів із захворюваннями нирок є гліквідон, оскільки 95 % препарату виводиться через кишківник.

Важливою перевагою глімепіриду над іншими похідними сульфонілсечовни є тривалість дії, що зберігається 24 год (призначають раз на добу). Окрім цього, йому притаманні інсуліноміметична та інсуліносенситивна властивість. Остання полягає в поліпшенні чутливості периферичних тканин до інсуліну. Отже, лише глімепірид серед секретогогів має властивість знижувати ІР. Зокрема, з'ясували, що глімепірид підвищує рівень адипонектину, знижує НОМА-ІР, вміст ФНП- α і не впливає на концентрацію С-пептиду у хворих з ЦД-2 [93, 400]. Отже, глімепірид здатний досягати гіпоглікемічної дії з меншим стимулювальним ефектом на інсулінопродукуючі островці Лангерганса [5]. По-перше, це зберігає резерви β -клітин, а по-друге, запобігає розвитку гіпоглікемії та гіперінсулінемії без кардіоваскулярного ризику [92].

До побічних ефектів похідних сульфонілсечовини зараховують гіпоглікемію, дискразію крові (лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія), алергічні реакції, рідко антабусний ефект (припливи, біль у животі, діарея).

Меглітиніди називають постпрандіальними стимуляторами, які поділяються на похідні бензоєвої кислоти (репаглінід) та фенілаланіну

(натеглінід). Меглітиніди – це короткодійчі інсулінові секретагоги, які посилюють виділення гормону після їди, стимулюючи коротку фазу постпрандіальної секреції. Ефект, наприклад, натеглініду на інсулінову секрецію є синергічним до приймання їжі. Його інсулінотропний ефект значно швидший, ніж репаглініду, а також швидший та сильніший, ніж глібенкламід. Ощадність дії меглітинідів дає змогу подовжити робочий ресурс інсулінопродукуючого апарату [357]. Пропускання їжі передбачає їх одночасну відміну з метою запобігти гіпоглікемії.

Оскільки зміни ліпідного обміну мусять завжди перебувати в полі зору, в табл. 1.3 подаємо загальні тенденції впливу пероральних цукрознижувальних препаратів на ліпідний обмін, за даними [122].

Таблиця 1.3

Вплив пероральних цукрознижувальних препаратів на ліпідний обмін.

Фармакологічна група	Холестерин загальний	Холестерин ЛПНГ	Холестерин ЛПВГ	ТГ
Тіазолідиндіони (розіглітазон)	↑	↑	↑	↓
Бігуаніди	↓	↓	↔	↓
Меглітиніди	↔	↔	↔	↔
Похідні сульфонілсечовини	↔	↔	↔	↔

Примітки:

1. ↑ – підвищення.
2. ↓ – зниження
3. ↔ – без змін.

Для корекції дисліпідемії слід обміркувати також доцільність призначення безпосередніх гіполіпідемічних препаратів. До них належать тригліцеридзнижувальні та холестеринзнижувальні препарати. До засобів, що більшою мірою впливають на рівень ТГ, відносять фібрати та препарати нікотинової кислоти, до холестеринзнижувальних – ГМГ-КоА-редуктази, або статини [19, 23, 108].

Ніацин (із групи нікотинової кислоти) найбільш ефективний для зростання ЛПВГ, але також може суттєво підвищити рівень цукру в крові. Призначення фенофібрату поєднується з ризиком підвищення креатиніну плазми [454].

За наявності показань та нездатності БРАП₁ досягати цільового зниження АТ (<130/80 мм рт. ст.) рекомендують комбінувати їх з інгібіторами АПФ. Застосування БРАП₁ та/або інгібіторів АПФ відтерміновує перехід мікро- в макроальбумінурію [454].

Загалом ранжування препаратів для лікування АГ при ЦД-2 виглядає так: інгібітори АПФ < БРАП₁ < інгібітори АПФ + БРАП₁ / + діуретик. Стосовно сечогінних слід зауважити, що призначення тіазидних діуретиків протипоказане передусім через специфічну властивість спричиняти гіперглікемію. Крім цього, у пацієнтів-недіабетиків на тлі лікування тіазидами з роками розвивається ЦД [421].

Із групи інгібіторів альдозоредуктази на фармацевтичному ринку України є лише Ізодибут[®]. Цей препарат знижує активність альдозоредуктази у кришталику, нирках, мозку, сідничному нерві, аорті, нормалізує співвідношення процесів збудження і гальмування в корі головного мозку та активність ацетилхолінестерази, К, Na-АТФ-ази нейронів головного мозку. Тому Ізодибут[®] ефективний для профілактики та лікування діабетичних нефропатій і енцефалопатій, ретинопатій, зокрема катаракти. В Японії триває дослідження препаратів цієї групи (зенарестат, зонопрестат). Ізодибут[®] рекомендують комбінувати з препаратами альфа-ліпоєвої кислоти [22].

З антиагрегантів передусім показана ацетилсаліцилова кислота [454]. Терапія аспірином не запобігає розвитку ретинопатії, але й не підвищує ризик геморагій. Зазначмо також, що використання аспірину хворими в молодому віці (до 30 років) у лікуванні ЦД-2 не вивчено. Інший антиагрегант – клопідогрел (блокатор рецепторів АДФ) засвідчив свою ефективність у зниженні рівня серцево-судинних захворювань у діабетиків [146].

Отже, важливим прийомом у лікуванні цієї стадії є призначення інсулінових секретогогів, до яких належать меглітиніди та похідні сульфонілсечовини. Для пригнічення сорбітолоутворення призначають інгібітори альдозоредуктази. Блокаду ренін-ангіотензинової системи здійснюють за допомогою інгібіторів АПФ та БРАП₁. Для поліпшення антиагрегантних властивостей крові призначають антиагреганти різних груп.

Часткова інсулінотерапія може застосовуватись у комбінації з різними пероральними цукрознижувальними препаратами залежно від конкретних показань.

1.3.5. Лікування хворих зі зниженою секрецією інсуліну та інсулінорезистентністю (рівень 4). Розгорнута клінічна картина ЦД-2 мало чим відрізняється від ЦД-1. У хворих на ЦД-2 поступово настає виснаження інсулярного апарату. β -Клітини не в змозі тривалий час протидіяти гіперглікемії [431].

Різна міра недостатності β -клітин і апоптоз присутні як при ЦД-1, так і при ЦД-2. Донедавна вважалось, що глюкозоіндукований апоптоз при ЦД-2 не відрізняється від фінальних процесів смерті клітини при ЦД-1, а саме: продукування β -клітинами ІЛ-1 β , активація NF- κ B (нуклеарний фактор κ B) та смерть через Fas-FasL. Сьогодні відомо, що ізольовані острівці Лангерганса миші, які не мають рецепторів до ІЛ-1 або Fas, не захищені від β -клітинної дисфункції та загибелі, індукованої тривалою експозицією до високого рівня глюкози [313].

Згідно з відомим дослідженням DCCT, хворі, що отримують інсулінотерапію, мусять визначати вміст глюкози в крові від трьох разів на добу і більше, оскільки лише прискіпливий контроль дає змогу досягнути цільових значень глікемії. HbA_{1c} слід визначати через кожні три місяці [407, 454].

На цьому етапі засади дієтичного харчування суттєво відрізняються від попередніх. По-перше, вуглеводи з дієти не вилучають, а призначають обсягом 50 % добового калоражу. Крім цього, хворі, які отримують

інсулінотерапію, мусять мати при собі солодкі цукерки, цукор у кубиках тощо для швидкого вживання при появі перших ознак гіпоглікемії. По-друге, потребу в інсуліні слід обчислювати через хлібні одиниці (ХО), які своєю чергою визначаються з вуглеводів (1 ХО = 10–12 г вуглеводів). По-третє, частота вживання їжі має збігатись із початком та піком дії інсуліну, що вводиться.

До побічних ефектів інсулінотерапії зараховують: гіпоглікемію, постгіпоглікемічну гіперглікемію (феномен Сомоджі), інсуліновий набряк, ліпоатрофію, ліпогіпертрофію, ортостатичну гіпотензію, алергію до інсуліну.

Доцільно застосувати препарати для блокади ренін-ангіотензинової системи, пригнічення сорбітолоутворення та поліпшення антиагрегантних властивостей.

Лікування коморбідних захворювань (ішемічна хвороба серця, хронічний пієлонефрит, артеріальна гіпертензія та ін.) потрібно здійснювати під наглядом суміжних спеціалістів з урахуванням взаємодії лікарських препаратів, їх впливу на різні метаболічні процеси, що спостерігаються чи переважають на цей час у хворого, та багатьох інших моментів .

Оскільки стадії патогенезу ЦД-2 відрізняються, тактика лікування кожної стадії має бути специфічною (табл. 1.4).

Таблиця 1.4

Лабораторні дослідження та засоби корекції патогенетичних ланок ЦД-2

Патогенетична ланка	Лабораторні дослідження	Засоби корекції
Рівень 0 Початкові зміни	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ІЛ-1β, ІЛ-6 • ↑ЛПДНГ, ↓ЛПВГ • Гіперпроінсулінемія • Проінсулін/інсулін на користь першого 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Адекватний калораж і кратність приймання їжі 2. Обмеження вуглеводів, що легко засвоюються 3. Харчові волокна і дієта 4. Дозовані фізичні навантаження 5. Ацетилсаліцилова кислота 6. Галенові форми фітоанорексигенних засобів

Продовж. табл. 1.4.

Рівень 1 ІР з переважаючою гіперінсулінемією	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ІЛ-1β, ІЛ-6 • ↑ЛПДНГ, ↓ЛПВГ • ↑Інсулін, С-пептид • ↑ІАП-1, ↓ТАП • ↑АлТ, НОМА-ІР • ↑СРП, ФНП-α • ↑Резистин, лептин • ↓Адипонектин • ПТГ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. п.1–5 рівня 0 2. Анорексигенні фармпрепарати 3. Антигіперглікемічні галенові фітопрепарати 4. Інгібітори карбогідрази 5. Бігуаніди
Рівень 2 Гіперінсулінемія з переважаючою ІР	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α • ↑ЛПДНГ, ↓ЛПВГ • Інсулін/глюкагон на користь другого • ↓ТАП, ↑ІАП-1 • ↑АлТ, НОМА-ІР • ↑СРП, ФНП-α • ↑Резистин, лептин • ↓Адипонектин • ПТГ + ПГН • ↑VCAM-1, НЕЖК • ↑HbA1c, ШКФ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. п.1-5 рівня 0 2. Бігуаніди + PPAR-γ-агоністи 3. БРАП₁ (телмісартан) 4. α-Ліпоєва кислота, актовегін
Рівень 3 Нормоінсулінемія та ІР	<ul style="list-style-type: none"> • ↓інсулін, ↓С-пептид • ↓ТАП, ↑ІАП-1 • ↑АлТ, НОМА-ІР • ↓НОМА-β • ↑СРП, ФНП-α • ↑Резистин, лептин • ↓Адипонектин • ↑HbA1c, гіперглікемія • ↑VCAM-1, НЕЖК • МА 	<ol style="list-style-type: none"> 1. PPAR-γ-агоністи 2. Меглітиніди 3. Похідні сульфонілсечовини 4. Часткова інсулінотерапія 5. БРАП₁ + інгібітори АПФ 6. Інгібітори альдозоредуктази 7. Препарати ГМГ-КоА-редуктази 8. α-Ліпоєва кислота, актовегін 9. Ацетилсаліцилова кислота
Рівень 4 Знижена секреція інсуліну та ІР	<ul style="list-style-type: none"> • Гіперглікемія • ↑HbA1c • Глюкозурія • Протеїнурія • Кетоацидоз 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Інсулінотерапія +/- ПЦЗП 2. БРАП₁ + інгібітори АПФ + діуретик 3. Інгібітори альдозоредуктази 4. Препарати ГМГ-КоА-редуктази 5. α-Ліпоєва кислота, актовегін 6. Ацетилсаліцилова кислота

Примітка. ↑ – підвищення рівня, ↓ – зниження рівня, ПЦЗП – пероральні цукрознижувальні препарати

Отже, патогенез ЦД-2 є надзвичайно складним процесом, який потребує подальшого вивчення. Інсулінорезистентність, як провідна складова патогенезу ЦД-2, тісно зв'язана з багатьма внутрішньоклітинними механізмами як на периферії, так і в межах ЦНС. Поєднання різних уражень при інсулінорезистентності створює розмаїття можливих її проявів.

Проаналізувавши значну кількість літературних джерел, бачимо, що для вивчення інсулінорезистентності різних тканин (печінки, м'язів, жирової тканини і ендотелію) часто використовують одні й ті ж лабораторні показники, називаючи їх маркерами.

Звідси виникають закономірні запитання: “Щодо якої тканини ідентифікувати певну речовину як маркер? Чи стосовно тієї, з якої він виділяється, чи з тією, на яку він діє?”

Наприклад, адипонектин виділяється з жирової тканини, але діє на печінку і м'язи, бо саме там експресуються його рецептори. Чи слід вважати зниження виділення адипонектину маркером інсулінорезистентності жирової тканини чи маркером інсулінорезистентності печінки і м'язів? Де за умов його недостатності виникає інсулінорезистентність? Чи, візьмемо наприклад, НЕЖК. Виділившись із жирової тканини, НЕЖК зменшують захоплення глюкози м'язами, пригнічують дію інсуліну на печінку, знижують чутливість β -клітин до інсуліну.

У цьому напрямі нашу стурбованість розділили й деякі вчені, коли на прикладі ліпоцитокінів звернули увагу на необхідність урахування їх прямої та непрямой дії в патогенезі ЦД-2 [71].

Наші міркування ґрунтуються на тому, що на початковому етапі розвитку інсулінорезистентності знаходяться печінка, ендотелій, м'язи, жирова тканина. Отже, вони є патогенетичними мішенями інсулінорезистентності першого порядку. За умов інсулінорезистентності неподібність кожної з цих тканин зумовлює виділення з них різних специфічних речовин, інакше кажучи, маркерів інсулінорезистентності

мішеней першого порядку. А ось інсулінорезистентну дію виділених речовин стосовно низки інших тканин вирішили називати неспецифічною щодо мішеней другого порядку. Із попереднього прикладу випливає, що адипонектин – специфічний маркер інсулінорезистентності першого порядку щодо жирової тканини і неспецифічний маркер інсулінорезистентності другого порядку стосовно печінки і м'язів.

Щоб з'ясувати профіль інсулінорезистентності у конкретного хворого, слід навчитись виявляти маркери інсулінорезистентності тканин-мішеней. Такий підхід дозволить застосовувати патогенетично обґрунтовані ліки і підняти терапію ЦД-2 на якісно вищий рівень.

На нашу думку, вивчення кореляційних зв'язків та їх зіставлення з літературними джерелами допоможе наблизитись до глибшого розуміння місця та ролі маркерів інсулінорезистентності при ЦД-2.

Здійснений нами огляд літературних джерел дає змогу зробити такі висновки:

1. До периферійних механізмів інсулінорезистентності відносять зниження АМФК як вторинного переносника. До активаторів АМФК, зокрема, належать метформін, тіазолідиндіони, адипонектин.

2. ФНП- α вважають не лише центральним, але й периферійним чинником, який блокує інформаційні наслідки взаємодії інсуліну з поверхневим рецептором у міо- і ліпоцитах. Надмір ФНП- α порушує чутливість м'язової і жирової тканини до інсуліну через вплив на тирозинкіназу з подальшим пригніченням транслокації GLUT-4. Як наслідок, у м'язовій тканині зменшується рівень відкладення глікогену, а в жировій – посилюється ліполіз із викидом НЕЖК, ТГ і лептину в кров.

3. Надмір НЕЖК у крові пригнічує дію інсуліну в печінці та м'язах. На тлі зменшення захоплення глюкози в печінці посилюється глюконеогенез, а в м'язах збільшується відкладення ТГ. ФНП- α і НЕЖК виявляють контрінсулярну властивість, нівелюючи чутливість β -клітин острівців

Лангерганса до виділення інсуліну. ФНП- α за допомогою NO призводить до парезу судин, а також активує синтез СРП, який своєю чергою сприяє атерогенезу, індукуючи ЛПНГ і макрофаги.

4. Лептин – гормон, що відіграє роль сигналу негативного зворотного зв'язку з жирової тканини у підшлункову залозу і створює так звану адипозоінсулярну вісь: що більше виробляється лептину адипоцитами, що менше виділяється інсуліну, і навпаки. Лептин заважає фосфорилуванню інсулінових рецепторів, знижує акумуляцію тригліцеридів у м'язах та печінці, мінімізує утворення видимого жирового прошарку. За умов недостатності лептину або лептинорезистентності секреція інсуліну підвищується, збільшується жировий прошарок, а відтак розвивається інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність призводить до гіперлептинемії. За умов інсулінорезистентності лептин може знижувати глюконеогенез у печінці, стимулювати ліпогенез у жировій тканині, відновлювати чутливість м'язової тканини до інсуліну.

5. Вміст АлТ в крові корелює з кількістю жирових відкладень у печінці та вказує на її інсулінорезистентність.

6. Адипонектин поліпшує чутливість до інсуліну в печінці та скелетних м'язах, має певний вплив на ендотелій судин.

7. Судинні адгезивні молекули передують розвитку мікроальбумінурії і супроводжують її як маркери ендотеліальної дисфункції при ЦД-2.

Складові аналізу вивчених літературних джерел, що ввійшли до цього розділу, опубліковані в працях [1, 32, 35, 38, 41, 43, 48, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 62, 103].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методика клінічного дослідження

Не існує єдиного протоколу адекватної оцінки нових фармацевтичних препаратів для всіх відомих захворювань і діючих терапевтичних режимів [82]. Найчастіше використовують три варіанти дизайну дослідження: спостереження без контрольної групи (неконтрольоване дослідження), паралельне групове і перехресне дослідження (дві останні схеми стосуються контрольованих методів дослідження) [80].

Для демонстрації ефективності лікування найбільш зручною на практиці є схема паралельного групового аналізу, оскільки тут діють мінімальні обмеження стосовно основної патології і менше проблем, пов'язаних із організацією та моніторингом. Дослідження дає можливість диференціювати ефекти терапії, обумовлені її тривалістю або дозуванням препарату, і є особливо інформативним під час визначення мінімальної ефективної дози і дози, що викликає небажані реакції. Такий дизайн має низку недоліків, а саме: неможливість вивчити реальні умови застосування препарату, потенційна переоцінка дійсної частоти небажаних реакцій (груповий аналіз із фіксованою дозою), ефект перенесення дози (груповий аналіз із титруванням дози) [82].

Перехресне дослідження застосовується досить широко, зокрема, для вивчення біоеквівалентності. Цей варіант трудомісткий, вимагає підвищеної уваги та прецизійного індивідуального контролю лікаря. Але оскільки йдеться про виокремлення лабораторних критеріїв з метою оптимального індивідуального призначення препаратів для конкретного хворого, такий дизайн дослідження більш органічний і виправданий.

Його перевага полягає в тому, що для зменшення імовірності помилки можна використовувати внутрішньогрупову кореляцію, оскільки розкид даних зменшується при зміні параметрів у одного й того ж пацієнта в різний час порівняно з одномоментними даними у різних пацієнтів. Такий підхід забезпечує більш надійний аналіз терапевтичного ефекту при меншій кількості пацієнтів, ніж у паралельному дослідженні. Щоб уникнути ефекту перенесення, рекомендують влаштовувати тривалі перерви (періоди виведення препаратів), що не відповідає етичним нормам. Із огляду на це, розроблено варіант перехресного дослідження з повторенням наступного етапу за принципом “АББ”. Таким чином можна досягнути достовірних оцінок терапевтичного ефекту [80, 82]. Із патогенетичної точки зору цей підхід має безумовну перевагу, оскільки не доведено, що у хворих із ЦД-2 та надміром маси уражаються всі механізми інсулінової дії [315]. Отож, різні ураження інсулінової дії, які формують відмінні картини інсулінорезистентності у хворих, будуть по-різному реагувати на однотипне лікування. Така тактика дає змогу спостерігати за змінами структури патогенетичного тла, щоб виокремити специфічні маркери інсулінорезистентності для адекватного вибору терапії.

Зауважмо також, що сучасні дизайни досліджень роблять можливим порівняння препаратів різних фармакологічних груп, що виявляють якусь спільну властивість через різні механізми. Серед прикладів такого вивчення виокремимо нещодавнє проведення сіткового перехресного метааналізу антигіпертензивних препаратів [230], перехресне дослідження розиглітазону і піоглітазону [208], метформіну і акарбози [343], подвійно-сліпе рандомізоване перехресне дослідження глібенкламіду, глімепіриду і метформіну [483].

Отже, оскільки мета нашої роботи – з’ясувати патогенетичну картину у конкретного пацієнта з подальшим впровадженням у практику, а не лише закономірність змін обраних маркерів під впливом того чи іншого лікування, ми обрали структуру перехресного дослідження, суть якого полягає не в

розширенні бази спостереження (кількість хворих), а в збільшенні обсягу та ускладненні досліджень. Крім цього, перехресне дослідження дає можливість уникнути проблеми неоднорідності статистичних груп (пацієнтів). Для порівняння препаратів не виникало проблем щодо відбору хворих з однаковими характеристиками (вік, маса, АТ, АлТ, ШКФ, спосіб життя, харчування тощо), як для паралельного дослідження. Саме тому було обрано такий дизайн: активно контрольоване перехресне дослідження з кратними визначеннями, варіант вибірки з подальшою ротацією. За таких умов 40 хворих у перехресному дослідженні (три серії досліджень) прирівнюються до 120 у паралельному.

У дослідженні взяло участь 85 осіб, із них 17 здорових. Хворим визначали такі показники: АлТ, ЛДГ, лактат, глюкозу в крові натще, загальний холестерин, ТГ, ЛПНГ, ЛПВГ, HbA1c, ФНП- α , СРП, С-пептид, інсулін, НОМА- β , НОМА-IR, сечову кислоту, тестостерон, кортизол, SHBG, лептин, адипонектин, глюкагон, резистин, VСAM-1, НЕЖК, МА, ШКФ, ІМТ. Кількість хворих на ЦД-2, що отримали перехресне лікування, становила 47 осіб (18 чоловіків, 29 жінок) і була розподілена таким чином: до першої групи увійшло 15 хворих, до другої – 18, до третьої – 14. Слід зазначити, що не в усіх випадках хворий отримував три варіанти лікування. По-перше, це не завжди було доцільно з етичної точки зору, оскільки хворі досягали компенсації вже на другому препараті, а по-друге, траплялися випадки неорганізованості пацієнтів (наприклад, невчасна явка), що вимагало виключення із дослідження. Отже, 27 пацієнтів отримали потрійне, 20 – подвійне лікування. Перелічені вище 28 параметрів аналізували у кожного з 27 хворих до лікування і тричі після лікування, що становило 108 визначень для одного пацієнта, а у 20 хворих з подвійним лікуванням ці параметри визначали тричі, що становило 83 визначення для одного пацієнта.

Окрім цього, до обов'язкового набору обстежень перед включенням у наукову програму увійшли загальні та біохімічні дослідження крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі на цукор і ацетон, аналіз сечі за

Нечипоренком, а під час огляду в усіх пацієнтів вивчали неврологічний статус (використовували циліндр Тіп-Термер, монофіламент, градуйований камертон), вимірювали АТ, пульс. До інструментальних обстежень включили ЕКГ, Ехо-КГ, УЗД внутрішніх органів, за необхідності УЗД щитоподібної залози, Rб-графію грудної клітки, при потребі залучали до консультації суміжних спеціалістів (кардіолога, невролога, офтальмолога, нефролога).

Таким чином, у дослідження рандомізували хворих на ЦД-2 середнього ступеня важкості без діабетичних ускладнень або за наявності початкових стадій ускладнень: діабетична ретинопатія (непрولیферативна стадія); діабетична нефропатія на стадії МА; діабетична полінейропатія. Для ідентифікації ступеня важкості користувались офіційним протоколом надання медичної допомоги хворим на ЦД-2, затвердженим Наказом МОЗ України № 356 від 22.05.2009 р. Застосовували два препарати-сенситайзери (метформін, піоглітазон) та один інсуліновий секретогог (глімепірид). Усі три препарати по-різному впливають на інсулінорезистентність, але мають однаковий відсоток очікуваного зниження HbA1c (1,0–1,5 % для бігуанідів, тіазолідиндіонів і похідних сульфонілсечовини) [460].

Після відбору за низкою критеріїв (2 тижні) пацієнтів розподілили до однієї з трьох груп (1, 2, або 3). Відтак 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 такі фармацевтичні препарати: П (Піоглар[®]), Г (Глюкофаж[®]), А (Амарил[®]) у такій послідовності:

Група 1 – П, Г, А.

Група 2 – Г, П, А.

Група 3 – П, А, Г.

Тривалість лікування становила 36–38 тижнів. Щодо різних варіантів початку лікування ми керувались обґрунтованими міркуваннями. Варіант, запропонований у групі 1, продиктований низкою досліджень, де стверджується, що піоглітазон (препарат із групи тіазолідиндіонів) можна

розглядати як препарат першої лінії [225, 227], а також як перший варіант монотерапії відповідно до даних [98, 255, 316] і консенсусу ААСЕ/АСЕ (2009) [423]. Отже, першим препаратом для групи 1 став піоглітазон, далі послідовно призначали метформін і глімепірид.

Послідовність, обрана для групи 2, пояснюється зокрема тим, що за консенсусами ADA й EASD від 2006 та 2009 рр. [408] препаратом першої лінії для терапії ЦД-2 вважають метформін, а також згідно Наказу МОЗ України (№ 356 від 22.05.2009) і протоколів надання медичної допомоги за спеціалізацією “Ендокринологія”, якщо ІМТ перевищує 30 кг/м^2 [88]. Тому в групі 2 хворі отримували спочатку метформін, потім піоглітазон і на завершення – глімепірид. Отже, у перших двох групах на початку перехресного дослідження призначали послідовно два сенситайзери, залишаючи стимулятор виділення інсуліну на завершення.

Глімепірид не призначали першим, виходячи з рекомендацій більшості міжнародних інституцій, а саме: ААСЕ, АСЕ, ADA, EASD, IDF. Винятком є Міжнародна діабетична федерація (IDF), яка виділяє ситуацію, в якій похідні сульфонілсечовини можуть бути препаратами першого вибору. Зокрема, похідні сульфонілсечовини призначають пацієнтам, що не мають надміру маси, тобто до 25 кг/м^2 , хоча пріоритетним все-таки є метформін [294]. Такий варіант тактики лікування з вітчизняною поправкою на більший ІМТ (до 30 кг/м^2) включений до Наказу МОЗ України (№ 356 від 22.05.2009) у протоколах надання медичної допомоги за спеціалізацією “Ендокринологія”. У групі 3 призначали глімепірид у другу чергу після піоглітазону. Вважали некоректним призначати посеред дослідження глімепірид після метформіну через протилежність їх дії на апетит, на противагу спільній рисі глімепіриду і піоглітазону щодо набуття маси. Тому дослідження в групі 3 завершили метформіном.

Тривалість дослідження – три місяці – обрали не випадково. Передусім це відповідає міжнародним стандартам. Саме згідно з консенсусами ADA й EASD від 2005 і 2009 рр.), ААСЕ/АСЕ від 2009 р., наступний вид лікування

добирають після періоду, що становить 2-3 місяці. Крім цього, за літературними джерелами, власне такий термін виправданий для аналізу лікування. У цілій низці досліджень тiazолідиндіони, зокрема піоглітазон, призначали 12 тижнів [208, 389]. Вивчення ефектів метформіну тривало 8–12 тижнів [343, 483]. Термін, достатній для вивчення впливу глімепіриду, також становив 8–12 тижнів [400, 415].

Зауважмо, що хоча офіційні інстанції, такі як ADA, EASD, розробляють алгоритми ведення хворих після діагностування ЦД, у науковій літературі не припиняється дискусія щодо препаратів чи їх комбінацій, які слід призначати під час ініціації лікування. Деякі дослідники наполягають на одночасному призначенні глібенкламіду та метформіну [242]. Інші після подвійно-сліпого рандомізованого контрольованого дослідження розиглітазону, метформіну та глібенкламіду продовжують аналіз пошуку початкового лікування [254].

Якщо в процесі лікування вдавалося досягнути компенсації ЦД, хворого з дослідження виводили, він продовжував отримувати той препарат, що йому підійшов. За відсутності позитивних зрушень, при браку прихильності до терапії, за наявності побічних ефектів приймали рішення конкретно в кожному випадку, керуючись інтересами хворого. Йдеться, зокрема, про виведення з дослідження на будь-якому етапі, припинення вживання обраного препарату, збільшення або зменшення дозування, призначення комбінованого лікування, переведення на інсулінотерапію. Могли бути й інші варіанти. Лише ті хворі, у яких не вдалось досягнути рівня компенсації, але була констатована позитивна динаміка (без нормалізації) продовжували лікування за схемою. Адже у звичній практиці лікаря використовується саме такий підхід: якщо певний початково обраний препарат не допомагає, лікар призначає інший, беручи до уваги низку умов: дотримання необхідного періоду розвитку терапевтичної дії, титрація препарату і т. ін.

Після завершення дослідження усі хворі отримали конкретні рекомендації щодо оптимального лікування (монотерапія певним

гіпоглікемічним препаратом чи певна комбінація), що й було з'ясовано під час аналізу дослідження.

Параметри визначали до і після кожного типу лікування. Дизайн перехресного дослідження дає змогу не лише проаналізувати маркери інсулінорезистентності, що змінюватимуться під впливом різних медикаментів, але й врахувати характер цих змін у конкретного пацієнта з певними вихідними значеннями.

Обрані для вивчення лабораторні маркери закуповували через офіційну дистрибуторську мережу, що працює в Україні, у вигляді наборів. Лабораторні дослідження проводили в лабораторному центрі MeDіc (водночас MeDіc – регіональний представник Німецького медично-діагностичного інституту в Берліні під назвою “Лабораторія д-ра Редгера”, акредитованому Держстандартом України (ліцензія МОЗ України №216123), а також у лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Під час клінічного дослідження дотримувались заходів безпеки щодо здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм, передбачених Гельсінською декларацією прав людини, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідними законами України.

2.2. Загальна характеристика обстежених хворих

У нашому дослідженні взяло участь 68 хворих на ЦД-2 віком $48,3 \pm 5,2$ роки. Кількість хворих на ЦД-2, що отримала перехресне лікування, становила 47 осіб (18 чоловіків, 29 жінок) і розподілилась таким чином: у першу групу ввійшло 15 хворих, у другу – 18, у третю – 14.

У дослідження рандомізували хворих на ЦД-2 середнього ступеня важкості без діабетичних ускладнень або з початковими стадіями ускладнень:

діабетична ретинопатія (непроліферативна стадія); діабетична нефропатія на стадії МАУ; діабетична полінейропатія.

Розподіл обстежених хворих за ускладненнями ЦД-2 і за супутньою патологією подано в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за ускладненнями та супутньою патологією

Ускладнення, супутні захворювання	I група	II група	III група
Діабетична препро-, непроліферативна ретинопатія обох очей	6	8	7
Діабетична нефропатія I-II (за Могенсенем). ХХН стадія 1. ХНН 1	10	11	9
Діабетична нефропатія III (за Могенсенем). ХХН стадія 2. ХНН 1	3	6	4
Дистальна діабетична полінейропатія I-II	8	10	9
Дистальна діабетична полінейропатія III	1	2	1
Метаболічний гепатоз	3	2	2
ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз. Стабільна стенокардія навантаження, ФК I-II. СН I ступеня	5	7	6
ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз. Стабільна стенокардія навантаження, ФК III. СН II А ступеня	3	2	1
Гіпертонічна хвороба I ступеня	-	2	1
Гіпертонічна хвороба II ступеня	13	12	10
Гіпертонічна хвороба III ступеня	-	1	-
Ожиріння I ступеня (ІМТ 30-34,9 кг/м ²)	7	3	4
Ожиріння II ступеня (ІМТ 35-39,9 кг/м ²)	1	3	2
Ожиріння III ступеня (ІМТ >40 кг/м ²)	-	2	-
Остеохондроз хребта	1	1	1
Хронічний неатрофічний гастрит у стадії ремісії	1	-	-
Хронічний пієлонефрит	2	2	3
Ревматизм, неактивна фаза	1	-	-
Бронхіальна астма в стадії ремісії	1	-	-

АГ оцінювали за критеріями Національного комітету США [471] з використанням вітчизняних методичних рекомендацій [8]. Нормальним вважали АТ 120/80 мм рт. ст., передгіпертензією – 120–130/80–90 мм рт. ст. АТ в межах 140–159/90–99 мм рт.ст. відповідав 1-у ступеню гіпертензії, понад 160/100 мм рт. ст. – 2-у ступеню та понад 180/110 мм рт. ст. – 3-у ступеню гіпертензії. Усім пацієнтам вимірювали зріст і масу для обчислення

індексу маси тіла. Ступінь ожиріння та надмір маси визначали згідно з рекомендаціями 2000 р. [467]. Стадію діабетичної нефропатії вивчали за класифікацією Могенсена, стадію діабетичної ретинопатії та полінейропатії – за класифікаціями, рекомендованими українськими стандартами діагностики та лікування [113]. Діагностику серцево-судинних захворювань проводили згідно з методичними рекомендаціями, затвердженими вченою радою Інституту кардіології ім. М. Д. Стражеска (протокол № 31 від 28.01.2005 р.) [106], користувались допомогою суміжних спеціалістів, зокрема, терапевтів, нефрологів, кардіологів, офтальмологів.

Здійснено чотири серії досліджень у хворих у межах рандомізованого, активно контрольованого перехресного дослідження. Оскільки хворі за своїм бажанням або через інші причини могли припинити участь у дослідженні, зафіксовано таке: один хворий 1 групи, двоє хворих 2 групи і троє хворих 3 групи вийшли з дослідження після призначення другого препарату, двоє хворих 1 групи, троє хворих 2 і 3 груп – після призначення першого препарату.

Після завершення клінічного вивчення ми проаналізували показники лікування певним препаратом усіх хворих, які брали участь у дослідженні, та окремо по групах. Опрацювали отримані дані щодо впливу обраних послідовностей медикаментів на вислід лікування, здійснили пошук корелятивних зв'язків між показниками, з'ясували особливості лабораторних змін на тлі терапії певним препаратом, провели регресійний аналіз даних.

2.3. Методика експериментального дослідження

Для моделювання ЦД на тваринах можна послуговуватися такою етіопатогенетичною класифікацією: 1) спонтанний, або есенціальний діабет, представлений масовою формою патології, в патогенезі якого первинний

чинник не з'ясований; 2) ЦД, спричинений деструкцією β -клітин острівців, тотальним або субтотальним видаленням підшлункової залози; 3) діабет, пов'язаний із захворюваннями, що перебігають з високою продукцією гормонів-антагоністів інсуліну: соматотропний гормон при акромегалії, кортизол при синдромі Іценка–Кушинга і т. ін. В експериментальних дослідженнях відтворені всі перелічені форми діабету.

Прикладом моделі, де абсолютна недостатність інсуліну виступає первинним чинником патогенезу, є діабет, викликаний видаленням підшлункової залози, введенням алоксану, стрептозотоцину, дитизону, ванадію [462]. Третя група моделей представлена експериментальним діабетом, отриманим через введення екстракту гіпофіза, соматотропного гормону, глюкагону, кортизолу та інших гормонів-антагоністів інсуліну. Спонтанний діабет отримували розведенням “чистих” ліній тварин, схильних до діабету, зокрема, у потомства самок щурів з алоксановим діабетом [297]. Сьогодні відомі також варіанти ЦД у тварин викликаних багаторазовим введенням дрібних доз спеціальних речовин. Наприклад, використовують п'ятиденне поспіль введення низьких доз STZ (40 мг/кг) інтраперитонеально [149].

У 2000 р. в журналі “Metabolism” з'явилася публікація, яка започаткувала новий етап у експериментальній діабетології. Суть методу отримання моделі ЦД-2 за допомогою комбінації дієти і стрептозотоцину у щурів [127] полягає в дотриманні спеціального режиму харчування (40 % жирів, мінімум білків) упродовж двох тижнів із подальшим внутрішньовенним вприскуванням 50 мг/кг/добу стрептозотоцину. Для експерименту відбирали семитижневих самців лінії Sprague-Dawley.

Дослідники з'ясували, що до введення STZ рівень глюкози у щурів нової моделі, вигодованих жирною дієтою (Fat-Fed rats), порівняно з контрольною групою щурів на звичайному вигодовуванні (Chow-Fed rats), не змінився, на відміну від вмісту інсуліну, вільних жирних кислот і тригліцеридів, які виразно зросли. У відповідь на стимуляцію глюкозою

концентрація інсуліну в крові щурів Fat-Fed, яким потім ввели STZ (Fat-Fed/STZ), зросла вдвічі, а кліренс глюкози в адипоцитах на тлі максимальної інсулінової стимуляції достовірно занепав. Після ін'єкції STZ рівень глюкози, інсуліну, вільних жирних кислот, тригліцеридів достовірно зріс у групі щурів Fat-Fed/STZ порівняно з групою Chow-Fed, яким також ввели STZ (Chow-Fed/STZ). Щури Fat-Fed/STZ не мали інсулінопенії, але характеризувались виразною гіперглікемією і вищою інсуліновою відповіддю на глюкозну стимуляцію порівняно зі щурами Chow-Fed/STZ. Ця модель виявилась також придатною для тестування антидіабетичних засобів на прикладі метформіну і троглітазону.

Запропоновану модель стали використовувати для вивчення дії не лише сенситайзерів, але й секретогогів, вносячи незначні корективи в дизайн [189, 241]. Різниця між прототипом (описаним дизайном) полягає в зміні відсотка жирів і вуглеводів у добовому раціоні та дози STZ. Сьогодні існує спеціально розроблене харчування для щурів (наприклад, компанії Labo MR-DBT; Norson Corp.), яке призводить до розвитку ЦД [178]. Загальний калораж дієти містить 60 % вуглеводів, 26 % жирів і 14 % білків. Тривалість вигодовування різна: від тижня до місяця, а інколи й довше [47, 101].

Розрізняють низькодозовий, або субдіабетогенний (30–40 мг/кг), високодозовий (40–65 мг/кг) і неонатальний стрептозотоциновий цукровий діабет (STZ-ЦД) [149, 178, 189]. Останній варіант діабету (5-денним щуриям вводять стрептозотцин, а в 2-місячному віці у них розвивається ЦД) нас не влаштовує, бо при ньому немає гіперінсулінемії.

При відтворенні високодозового (до 65 мг/кг) стрептозотоцинового діабету спостерігається ураження не лише β -клітин, а й α -клітин, які синтезують глюкагон [388, 412]. Цей ефект для нас був небажаним, оскільки при ЦД типу 2 α -клітини продовжують виділяти глюкагон, часто у підвищеній кількості. Крім цього, під час відтворення високодозового діабету, щоб уникнути важкого кетоацидозу, щурам призначають додатково

підшкірно інсулін – 2,5 до 4 МО/добу, а для запобігання гіпоглікемії ще й цукор [287].

Ми вирішили відтворювати низькодозовий стрептозотоциновий діабет [394]. Використовуючи модель стрептозотоцинового діабету, можна спостерігати за проявами макроангіопатії [270], індукованої ожирінням, за елевацією АТ, посиленням окисного стресу [209, 396].

Дієтично індуковане ожиріння тварин було обране з метою відтворити значний сегмент хворих, у яких ЦД-2 розвивається на тлі переїдання та ожиріння [102, 189]. Слід зазначити, що виразне ожиріння у дорослих щурів не розвивається [100, 102]. Однак, надмір ваги у щурів все ж дає змогу вивчати АТ, окисний стрес [396], активність PPAR- γ [209], рівень лептину [365] та багато інших показників [101]. Поєднання низькодозового стрептозотоцинового діабету (30 мг/кг) з дієтою, багатою на вуглеводи та жири, ще й допомагає відтворити присутність низки маркерів IP [394].

У експериментальних дослідженнях застосовують різні дозування метформіну (100, 250, 300, 500, 750 мг/кг), шляхи його введення (пероральний, внутрішньовенний), тривалість курсу лікування (від одного дня до двох місяців), а також інтервал між прийманням препарату і забором крові для дослідження (60–120 хв) [364, 433, 462]. Інколи, навмисно, з метою порівняння беруть однакові дози метформіну в різних моделях експериментального ЦД [175, 331].

Зазначають, що призначення щурам метформіну дозою 850 мг/кг не давало вираженого гіпоглікемічного ефекту порівняно з низьким і середнім дозуванням. Що більше, результати високодозового лікування метформіном не відрізнялися від лабораторних показників групи нелікованих щурів [223]. Такі тенденції простежуються в клінічних дослідженнях, коли низькі дози метформіну більш доцільні з огляду на побічні ефекти, серцево-судинні ризики і навіть ефективніші з точки зору гіпоглікемічного ефекту [343, 425].

У експериментальних дослідженнях використовують пероральне введення метформіну, попередньо розчиненого у дистильованій воді, з їжею

або безпосередньо в шлунок. При оральному введенні тваринам метформіну в дозі 100 мг/кг досягається плато його концентрації в крові на 60 хв і триває понад 120 хв [380].

При лікуванні щурів зі стрептозотоциновим діабетом використовували й піоглітазон у дозі 10 мг/кг упродовж 4 тижнів, попередньо витримавши їх 8 тижнів до розвитку повної картини ЦД [359]. Такого дозування і тривалості лікування вистачило для статистично значущих змін показників, що вивчалися. В інших дослідах дозування піоглітазону збільшували до 30 мг/кг, а найменший термін лікування становив 14 днів [181].

Глімепірид зазвичай призначають щурам дозою 1 мг/кг маси перорально [206, 224].

Отже, важливого значення у вивченні дії ліків при експериментальному ЦД набувають як спосіб його відтворення, так і деталі лікування. Що правдоподібніша стосовно патогенетичних проявів модель, то достовірніші результати експерименту.

Для розв'язання поставлених завдань у експерименті обрано дизайн контрольованого паралельного дослідження. Експериментальну частину роботи проводили на базі ЦНДЛ Донецького національного медичного університету імені Максима Горького за заявкою про проведення спільних наукових досліджень від 19 травня 2009 р.

Використані у науковій експериментальній роботі протоколи дослідження розроблені відповідно до положень міжнародних принципів гуманного поводження з тваринами, викладених у Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press Washington, D.C. 1996), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 “Про захист тварин від жорстокого ставлення” і ухвалених Комісією з біоетики Донецького національного медичного університету імені Максима Горького.

В експериментальне дослідження включено 167 статевозрілих щурів-самців лінії Wistar масою 250–300 г (вік щурів $20,1 \pm 2,4$ міс.), отриманих із розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України (м. Київ).

Тварин утримували по 5 у зручних клітках, у стандартних умовах віварію з 12-годинним циклом день/ніч, при сталій температурі й вологості, забезпечивши цілодобовий доступ до їжі (стандартний раціон годування) та води, що відповідає міжнародній практиці досліджень на щурах [326].

Стан здоров'я щурів і об'єм спожитої води контролювали кожного дня у ранкові години. Раз на тиждень тварин зважували на спеціальних механічних лабораторних вагах (Томськ, Російська Федерація) із похибкою вимірювань $\pm 5,0$ г. Група контролю здорових налічувала 15 особин (КЗ), 152 щурам вводили стрептозотоцин. До початку експерименту, а саме перед навантаженням стрептозотоцином і щотижня до виведення щурів із досліду брали кров для визначення глюкози, роблячи поверхневі насічки на кінчику хвоста у стерильних умовах. Після забору крові рану підсушували й обробляли 1% водно-спиртовим розчином брильянтового зеленого. Для визначення рівня глюкози в периферійній крові використовували електронний глюкометр "Accu-Chek Active" (Rouche Group, Німеччина) з відповідними тест-смужками; похибка вимірювання ± 1 % (свідоцтво про державну реєстрацію № 6922/2007 від 04.09.2007).

До і на 15-й, 30-й і 45-й день після інтраперитонеального навантаження стрептозотоцином у крові щурів визначали низку лабораторних показників. На спектрофотометрі "Specord" (Німеччина) вивчали такі біохімічні показники у крові: вміст загального холестерину, ЛПВГ, ЛПНГ, ТГ, НbA1c, активність АлТ. Імуноферментним методом із застосуванням відповідних комерційних наборів у плазмі крові (використовували пробірки, що містять EDTA) визначали інсулін (Rat Insulin Elisa – EIA-2048), С-пептид (C-Peptide (Rat) Elisa – EIA-4767) і лептин (Rat Leptin – EIA-3115). Кров для проведення біохімічних й імуноферментних досліджень брали в момент виведення тварин з експерименту декапітацією під ефірним наркозом (об'єм отриманої крові після декапітації становив близько 4-5 мл).

Моделювання ЦД-2 здійснювали у два етапи. На першому етапі всі 152 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 рівень глюкози в периферійній крові.

Після 4 тижнів розпочинали другий етап дослідження. Щурі не отримували їжі впродовж 8–12 год. Рівень глюкози визначали натще в периферійній крові; він коливався від 3,5 до 6,1 (ммоль/л), середнє значення становило $4,64 \pm 0,10$ ммоль/л (середнє арифметичне \pm похибка середнього).

Опісля всім тваринам у стані пильнування інтраперитонеально одноразово вводили свіжоприготовлений розчин стрептозотоцину ("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 ЦД-2 підтверджували на сьому добу після навантаження стрептозотоцином, визначаючи концентрацію глюкози натще у периферійній крові (після попереднього утримання від їжі впродовж 8–12 год). Із експерименту виключили 17 щурів, у яких на сьомий день вміст глюкози був нижче 10 ммоль/л і ЦД не розвинувся. Ефективність моделювання ЦД-2 становила 88,8 %. У 135 щурів, що залишились, вміст глюкози натще становив $23,5 \pm 1,7$ ммоль/л і коливався в межах 11,2–33,3 ммоль/л (33,3 – верхня межа показника глюкометра).

Упродовж двох тижнів після навантаження стрептозотоцином загинуло 16 тварин. У останніх 119, що залишились, рівень глюкози в крові коливався від 10,6 до 25,4 ммоль/л; середнє значення по групі становило $18,5 \pm 1,4$ ммоль/л. Цих 119 щурів довільно розподілили у 4 серії досліджень. У виділених серіях середні показники маси тіла і рівень глюкози натще статистично не відрізнялися.

До першої серії (контроль, 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 стрептозотоцином із цієї серії вивели 19 щурів для контролю стану гомеостазу (біохімічні дослідження) і факторів регуляції обміну вуглеводів (імуноферментні аналізи) на позначці “до початку лікування”.

Щурам трьох останніх експериментальних серій, починаючи з 15-ї доби після навантаження стрептозотоцином, проводили спеціальне протидіабетичне лікування.

Тварини другої серії (ЦД-Г, 20 щурів) упродовж 30 діб отримували Глюкофаж[®] (Nuscomed, Австрія), одноразово перорально дозою 500 мг/кг/добу, 20 щурів третьої серії (ЦД-П) отримували Піоглар[®] (Ranbaxy, Індія) дозою 30 мг/кг/добу, а 20 щурів четвертої серії (ЦД-А) – Амарил[®] (Sanofi-Aventis S.p.A, Італія) дозою 1 мг/кг/добу. Обрані дозування препаратів у експериментальних дослідженнях не випадкові, оскільки саме такі співвідношення дози до маси щурів використовуються в цілій низці наукових праць [209, 366].

Таблетовані форми лікарських засобів розчиняли в теплій воді, додавали до теплої запареної вівсяної каші й згодовували з ранковою порцією. Догодовування тварин до стандартного об'єму добового раціону проводили через 3-4 год після повного споживання ними порції каші, що містила лікарський препарат.

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

2.4. Загальна характеристика статистичної обробки отриманих результатів

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення “Excel” (“Microsoft”, США) та “STATISTICA” 6.0 (“Statsoft”, США), що ґрунтувалось на літературних джерелах [68, 69].

Нормальність розподілу параметричної змінної у вибірці оцінювали з використанням тесту Шапіро–Уїлка. Для порівняння змінних із нормальним розподілом використовували t-тест для залежних (порівняння показників до і після лікування (впливу) в одній групі за умови однакової кількості випадків) і незалежних змінних для всіх інших випадків (порівняння між групами в разі неоднакової кількості спостережень тощо) [68].

Кореляційний аналіз проводили між досліджуваними показниками. Обчислили коефіцієнт лінійної кореляції r та його достовірність p , що відповідно позначалося в таблицях (кореляційних матрицях). Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при $p < 0,05$ [68].

У межах багатофакторного регресійного аналізу створено програму в середовищі Delphi7. Під час розробки програми користувались допомогою працівників кафедри теоретичної і прикладної статистики механіко-математичного факультету Львівського національного університету ім. Івана Франка (завідувач кафедри Ярослав Іванович Єлейко). Результатом програми є прогноз стану пацієнта після лікування кожним із препаратів, що дає змогу обрати препарат для лікування ЦД-2.

Різницю між порівнюваними вибірками за відповідним параметром оцінювали як достовірну при $p \leq 0,05$. Для опису отриманих результатів також використовували тенденцію до достовірних змін – $0,05 < p < 0,1$ [68].

2.5. Медикаментозні засоби впливу на інсулінорезистентність у клінічній практиці та експерименті

2.5.1. Піоглітазон (Піоглар[®]) – представник PPAR- γ -агоністів. У патогенезі ЦД-2 фігурують чотири патогенетичні складові: інсулінорезистентність, знижена секреція інсуліну, підвищена продукція глюкози печінкою, знижений вміст глюкагоноподібного пептиду 1. Якщо метформін, похідні сульфонілсечовини та інсулін скеровані на один чи два дефекти, то PPAR- γ -агоністи покривають три мішені [351]. З'ясовано також, що додавання тiazолідиндіонів до інших препаратів або використання в монотерапії можуть зберегти функцію β -клітин упродовж 3–5 років і довше, підтримуючи зниження HbA1c в межах 0,5–1,5 % [213, 351].

Проривом у розумінні механізму дії тiazолідиндіонів стало з'ясування того, що рецептором для діючої речовини цих ліків є ядерний транскрипційний фактор PPAR- γ , який раніше був відомий як ключовий для адипогенезу. Тiazолідиндіони приєднуються до лігандзв'язувального домену і посилюють транскрипцію цільових генів. Найбільша експресія PPAR- γ спостерігається в жировій тканині, хоча може бути суттєвою і в інших тканинах, таких як імунні клітини, клітини судинної стінки, та менш вираженою у м'язах і печінці [315, 386]. Незважаючи на те, що PPAR- γ експресуються головним чином у жировій тканині, принциповою здатністю їх агоністів є транспорт глюкози у м'язи [132].

Хоча тiazолідиндіони були введені в клінічну практику для лікування гіперглікемії при ЦД-2 недавно (IDF, 2005) [13], за короткий час стало очевидним, що ці препарати змінюють цілу низку метаболічних шляхів, особливо тих, що стосуються судин. Останні дослідження показали, що цей клас лікарських засобів поліпшує ендотеліальні судинорухові реакції, пригнічує запальні та прокоагулянтні процеси й володіє потужним антипроліферативним і антиоксидантним ефектом. Тiazолідиндіони також

мають здатність незначно знижувати АТ, зменшувати мікроальбумінурію, відтерміновувати потовщення стінок сонних артерій та їх ригідність [256, 269]. Зокрема, піоглітазон, виразно знижуючи рівень ТГ, ліпопротеїдів дуже низької густини, С-реактивного білка, підвищуючи вміст ЛПВГ, чутливість до інсуліну, збільшує кількість і відновлює функціональну здатність ендотеліальних стовбурових клітин у хворих на ЦД-2. Ендотеліальні стовбурові клітини циркулюють у периферійній крові та сприяють постнатальному ангиогенезу. При ЦД-2 їх кількість і якість функцій порушуються [395].

У щурів тiazолідиндіони збільшують кількість адипоцитів, зменшуючи їх у розмірі. Перша властивість пов'язана з їх здатністю стимулювати адипогенез, а друга, ймовірно, зі зниженням рівня інсуліну, пригніченням засвоєння жирів та антиліполізу. Малі адипоцити більш інсуліночутливі, менше виділяють ФНП- α й інші молекули, характерні для інсулінорезистентності, поліпшуючи таким чином загальну чутливість до інсуліну. Пацієнти з серйозною інсулінорезистентністю мають виразну домінантно-негативну мутацію PPAR- γ [315].

Призначення тiazолідиндіонів щурам після панкреатектомії обсягом 60 % сприяло диференціації і дозріванню β -клітин острівців Лангерганса з одночасним захистом від апоптозу [391].

До тiazолідиндіонів відносять розиглітазон і піоглітазон. Виявлено різницю між цими препаратами щодо їх впливу на ліпідний статус [351]. На тлі призначення піоглітазону рівень тригліцеридів знижувався, тоді як розиглітазон їх підвищував. Крім цього, зростання рівня холестерину ЛПВГ було вищим, а холестерину ЛПНГ – нижчим у групі хворих, які отримували піоглітазон, а не розиглітазон [125]. Констатовано також, що при лікуванні піоглітазоном виразніше підвищувалась кількість А субкласу ЛПНГ з діаметром <255 мкм [125, 157]. Навіть лікування піоглітазоном пацієнтів з АГ без ЦД-2 підвищило вміст малих часточок ЛПНГ і зменшило великі ЛПНГ з високим рівнем достовірності [324].

Відомо, що особи із субкласом В мають вищий рівень ТГ, нижчий вміст ЛПВГ та вищий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [324]. Під час проведення проспективного рандомізованого перехресного дослідження також було виявлено різницю між розиглітазоном і піоглітазоном [208]. Піоглітазон знижував ТГ, загальний холестерин та ЛПДНГ як натще, так і за даними постпрандіального дослідження, тоді як розиглітазон не мав такого впливу, хоча дія останнього на вуглеводний обмін не відрізнялася від дії піоглітазону [208]. Зниження рівня ТГ під впливом піоглітазону, а не розиглітазону, констатовано і в інших працях [157, 256, 328]. Пілотне дослідження 12 хворих на ЦД-2 показало, що піоглітазон, на відміну від розиглітазону, знижував печінковий глюконеогенез і ліпогенез *de novo* та підвищував кліренс ліпопротеїдів дуже низької густини і тригліцеридів [130].

За іншими даними, піоглітазон чітко сповільнював прогресування потовщення інтими/медії коронарних артерій (маркер атеросклерозу) порівняно з глімепіридом під час усього періоду лікування хворих на ЦД-2 (18 місяців) [218]. Піоглітазон також зменшував обсяг інфаркту у щурів, позитивно впливаючи на ішемічне прекодиціювання [387]. Крім цього, з'ясувалося, що призначення піоглітазону щурам зі стрептозотоциновим діабетом поліпшує ендотеліязалежну релаксацію, окисний стрес через підвищення супероксиддисмутази і зниження ендотеліну 1 [359].

Перелічені ефекти виявляються без впливу на глікемію і на багатьох прикладах навіть не у діабетиків. Після початкового аналізу дослідження з додаванням піоглітазону до лікування хворих на ЦД-2 виявлено, що препарат може знижувати ризик ССЗ, а отже, має кардіопротекторні властивості [164, 429]. Коли ж піоглітазон додали до вже успішного лікування статинами хворих з ІХС без ЦД-2, через 6 місяців настали достовірні позитивні зміни багатьох чинників. Констатували зниження індексу НОМА-IR, С-реактивного білка, підвищення високомолекулярного адипонектину і ЛПВГ. Стан ішемічної хвороби серця, як засвідчив якісний

ультрасонографічний аналіз (індекс бляшки, потовщення інтими/медії і т. ін.), також виразно поліпшувався [159]. Таким чином вважають, що PPAR- γ -агоніст піоглітазон виявляє позитивний кардіопротекторний ефект навіть у хворих без ЦД-2 [328].

Як бачимо, PPAR- γ -агоністи все-таки відрізняються. Існує відмінність між ними і стосовно побічних ефектів, зокрема набряків. Деякі науковці вивчали набряковий індекс аналізатором InBody 3.0 та рівень натрійуретичного пептиду у хворих із погано контрольованим ЦД-2 упродовж усього періоду лікування. Тривалість захворювання до початку спостереження становила $15,8 \pm 2,1$ року. Виявили не лише відсутність будь-яких набряків (індекс набряків (%) $< 0,346 \pm 0,005$ при рекомендованій нормі $< 0,350$ %), але й низку інших позитивних ефектів щодо серцево-судинної системи. Піоглітазон знижував вміст ФНП- α , інгібітора активатора плазміногену-1, С-реактивного білка, індекс НОМА-IR, з тенденцією до достовірності знижував рівень інсуліну, ТГ, ЛПНГ і підвищував адипонектин, ЛПВГ. Через чотири місяці спостерігали зниження HbA1c, рівнів глікемії (натще і постпрандіальної) [397]. Багатоцентрове (41 центр) дослідження також не виявило жодної різниці з плацебо щодо набряків після 16 тижнів лікування піоглітазоном [131].

Незважаючи на оптимістичні результати цих та багатьох інших спостережень, все ж більшість дослідників констатують появу набрякового синдрому як під час монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами чи з інсуліном [353]. Це положення було відображене в спільному консенсусі ADA (American Diabetes Association) і АНА (American Heart Association) [376].

Що більше, на прикладі дослідження 3713 хворих на ЦД-2 з'ясувалося, що піоглітазон виявляє нефропротективний ефект [163]. Співвідношення альбумін/креатинін зменшилося на 19 % порівняно з підвищенням на 1 % на тлі метформіну і зменшилось на 20 % порівняно зі зменшенням на 17 % під дією гліклазиду. Після комбінації піоглітазону з

похідним сульфонілсечовини співвідношення альбумін/креатинін зменшилося на 15 % порівняно з підвищенням на 2 % з метформіном, а також зменшилося на 10 % у комбінації піоглітазон–метформін порівняно з монотерапією метформіном і підвищилося на 6 % у комбінації метформін–гліклазид [163].

Згідно з даними IDF за 2005 р. [294], агоністи PPAR-γ рекомендують додавати як альтернативні похідним сульфонілсечовини до похідних сульфонілсечовини при непереносимості метформіну, а також до комбінації метформіну з похідними сульфонілсечовини. Із огляду на дані цілої низки наукових праць [98, 255, 316], а також консенсус ААСЕ/АСЕ (2009), піоглітазон вважають коректним варіантом монотерапії [423].

2.5.2. Метформін (Глюкофаж®) – із групи бігуанідів. Ще в середні віки в Європі застосовували французьку лілію, або козлятник лікарський (*Galega officinalis*), яка, як пізніше з'ясувалося, містить гуанідин, здатний зменшувати вміст глюкози в крові. У 1918–1920 рр. були розроблені перші бігуаніди (синталін А та В), які через токсичну дію на печінку невдовзі були заборонені. У 1956–1957 рр. з'явилися сучасні бігуаніди, з яких лише метформін застосовують сьогодні [3, 97].

Метформін (диметилбігуанід) сповільнює електронний транспорт у дихальному ланцюзі з послабленням синтезу АТФ та відповідним підвищенням внутрішньоклітинного вмісту АДФ і АМФ. Відбувається пригнічення глікогенезу, глюконеогенезу і посилення гліколізу. Умови гіпоксії стимулюють проникнення глюкози з екстрацелюлярного простору в клітину.

Відповідно до механізму дії, фізіологічні прояви бігуанідів включають [40, 328]:

- 1) пригнічення абсорбції глюкози в кишківнику, що значною мірою пов'язане зі зниженням моторики через недостатню продукцію АТФ ентероцитами та підвищення утилізації глюкози ентероцитами;

- 2) послаблення глюконеогенезу та зростання рівнів лактату й аланіну в крові, що теж зумовлено дефіцитом АТФ у гепатоцитах;
- 3) підвищення кількості GLUT-1, GLUT-3 і GLUT-4, активацію транспорту глюкози в ендотелії, гладких м'язах судин і серцевому м'язі;
- 4) зниження циркулюючих ТГ внаслідок менш продуктивного синтезу і посилення кліренсу з активацією ліпопротеїналіпази;
- 5) зменшення рівня холестеролу через пригнічення синтезу в ентероцитах і підвищене виведення через кишківник;
- 6) зниження рівня ендогенного інсуліну;
- 7) стимуляцію фібринолітичної активності крові, зниження рівня фібриногену;
- 8) помірну анорексигенну дію;
- 9) пригнічення глікування білків.

Властивості метформіну систематизують як прямі та непрямі. До прямих відносять поліпшення фібринолізу, гемореологічні показники, підвищення сітки мікросудин із поліпшенням перфузії, зниження швидкості розвитку атеросклерозу, неоваскуляризації і тромбоутворення, глікування білків і послаблення окисного стресу. Непрямими вважають зниження глікемії, інсулінемії та інсулінорезистентності [87].

Водночас деякі дослідники зауважують, що оскільки метформін знижує мітохондріальний синтез АТФ у панкреатичних β -клітинах, це призводить до їх зниженої глюкозної чутливості, пригнічення виділення інсуліну з β -клітин і ймовірного апоптозу [337].

Метформін виводиться нирками в незміненому вигляді, не піддаючись трансформації чи інактивації печінкою. Тому навіть вважають, що його властивість пригнічувати продукцію глюкози печінкою не є наслідком пригнічення окисної функції мітохондрій, а пригніченням окиснення ліпідів печінкою. Період напіввиведення метформіну становить 1,5–3 год, терапевтичні дози – 1–2 г/добу (максимум – 2,5–3,0 г/добу). Метформін

рекомендують вживати з останньою порцією їжі або відразу після їди, зважаючи на глюконеогенез, що активується вночі [3].

У дослідженні UKPDS, що проводилося з 1977 по 1997 рр. й охопило 5102 пацієнтів, використовували оригінальний препарат метформіну Глюкофаж[®]. Як наслідок, було виявлено, що Глюкофаж[®] володіє додатковими позитивними проявами, незалежно від антигіперглікемічної дії. До них відносять послаблення атерогенезу, тромбоутворення та неоангіогенезу, зниження проникності судин, посилення фібринолізу та капілярного кровоплину. Ангіопротективний ефект Глюкофажу[®] не залежить від його здатності знижувати рівень глюкози. Володіючи антиатерогенними і реологічними властивостями, Глюкофаж[®], крім цього, позитивно впливає на дисліпідемію. Тривалість життя пацієнтів на Глюкофажі[®] була вища, порівняно з тими, які отримували інсулін чи похідний сульфонілсечовини. Зокрема, за рік смертність на 1000 пацієнтів знизилась на 36 %, порівняно з використанням іншого лікування [222, 311].

З'ясувалося також, що метформін знижує проліферацію гладеньком'язових клітин у судинній стінці *in vitro* і швидкість атерогенезу у тварин, посилює мікроциркуляцію в різних органах, включно з печінкою і скелетними м'язами. Така дія метформіну виявляється на рівні капілярів, а також артеріол (збільшує сітку мікросудин), супроводжується посиленням перфузії та відновленням функції пейсмейкерних клітин, які регулюють циклічну вазорухову активність (скорочення/дилятація). Скорочення або дилятація судин відбувається з періодичністю 5–10 циклів за хвилину. У хворих на ЦД-2 порушується вазорухова функція артеріол, що є однією з причин втягнення нижніх кінцівок у патологічний процес із розвитком діабетичної стопи. Порівняння метформіну з секретагогами, інгібіторами α -глюкозидаз, тiazолідиндіонами та інсуліном підтвердило сприятливий ефект метформіну щодо зниження маси хворих на ЦД-2 [276]. Метформін знижує вміст лептину у хворих на ЦД-2 з надміром маси [225, 372].

Якийсь час застосування Глюкофажу® пов'язували з ризиком виникнення молочнокислої коми, яка є найбільш небезпечним побічним проявом призначення бігуанідів. Найчастіше причина цього ускладнення полягає в некоректному застосуванні метформіну, наприклад, при серйозному ураженні нирок. Може також погіршуватися засвоєння вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти, ускладнюватися перебіг діабетичної нейропатії.

Згодом з'ясувалося, що поява лактатацидозу можлива у трьох хворих на 100000 пацієнтів, або у 0,01–0,08 випадку на 1000 хворих, а отже, є дуже рідкісним явищем [502]. Фатальні наслідки можливі за умови порушення функції нирок [294]. Саме через ці побоювання у США метформін дозволений FDA лише в 1995 р., хоча в країнах Європи його використовують із 50-х років минулого століття. Сьогодні препарати метформіну зареєстровані в 100 країнах світу. Окрім цього, поява лактатацидозу, з біохімічної точки зору, імовірна, коли метформін призначають за умов серйозної недостатності інсуліну. Останні дві обставини є базовим протипоказанням для призначення антигіперлікемічних засобів.

Існують чіткі протипоказання до призначення метформіну: фракція систолічного викиду – нижче 40 %, ШКФ – нижче 60 мл/хв, підвищення показників печінкових ферментів – утричі вище норми, наявність цирозу печінки. Водночас призначення метформіну нормалізує активність трансаміназ, знижує гіперхолестеринемію і гіпертригліцеридемію, сприяє зменшенню розмірів печінки, зниженню гістологічної активності неалкогольного стеатогепатиту [40, 54].

Згідно з рекомендаціями IDF з лікування ЦД-2, метформін є препаратом першого вибору, який рекомендують не лише особам з надмірною масою чи ожирінням, але й хворим з нормальною масою [294].

2.5.3. Глімепірид (Амарил®) – похідне сульфонілсечовини.

Глімепірид належить до препаратів сульфонілсечовини III покоління, що з'явився на фармацевтичному ринку в другій половині 90-х років минулого

століття [114]. Механізм дії похідних сульфонілсечовини полягає в їх здатності закривати АТФ-залежні калієві канали, відкривати у відповідь кальцієві, спонукаючи виділення інсуліну з β -клітин острівців Лангерганса. Оскільки АТФ-залежні калієві канали наявні й у серцево-судинній системі, а дія похідних сульфонілсечовини поширюється і на них, це призводить до усунення кардіопротекторного ефекту. Відомий сьогодні феномен ішемічного прекодиціювання має на увазі стан, при якому попередні короткотривалі повторні періоди ішемії зменшують розміри інфаркту міокарда, викликаного натомість тривалою ішемією. Ефект загартування ішемією можливий тоді, коли кардіоміоцити відкривають свої АТФ-залежні калієві канали – поведуться як своєрідні датчики кисню (у спокої АТФ-залежні калієві канали закриті) [93]. На тлі лікування глібенкламідом кардіоміоцити не здатні відкрити свої АТФ-залежні калієві канали, коли виникає потреба в загартуванні ішемією. Саме тому сьогодні накопичилось достатньо доказів негативного дозозалежного впливу похідних сульфонілсечовини I і II генерацій на розвиток ССЗ, особливо при ішемії [73, 430].

На тлі призначення піоглітазону, який здатний зменшувати обсяг інфаркту у щурів, вивчали різницю впливу глімепіриду та глібенкламіду. З'ясувалося, що глімепірид не усував протективний ефект піоглітазону щодо загартування ішемією, на противагу глібенкламіду [387]. Натомість під час проведення 8-тижневого перехресного дослідження з використанням глібенкламіду, метформіну і глімепіриду не виявили жодної різниці між препаратами щодо впливу на АТФ-залежні калієві канали в судинній стінці [483].

Глімепірид здатний селективно закривати АТФ-залежні калієві канали у β -клітинах острівців Лангерганса і не взаємодіяти з рецепторами інших клітин, у тому числі й з кардіоміоцитами. Завдяки цьому, глімепірид супроводжується більш низькою секрецією інсуліну, ніж при вживанні інших похідних сульфонілсечовини [77]. Така селективність досягається взаємодією

глімепіриду з рецептором SUR-X, що міститься лише в β -клітинах острівців Лангерганса, на відміну від глібенкламіду, який взаємодіє із рецептором SUR-1, що міститься в β -клітинах і в кардіоміоцитах [93].

Інший механізм антидіабетичного ефекту глімепіриду ґрунтується на його здатності використовувати кавеоліновий рецептор, активація якого стимулює фосфорилування рецепторної тирозинкінази інсулінового рецептора, безпосередньо на нього не діючи. Цей механізм забезпечує глімепіриду можливість досягати підвищення захоплення глюкози периферійними інсулінозалежними клітинами й підвищувати чутливість β -клітин для виділення інсуліну [171]. Вважають, що глімепірид дозволяє ощадно діяти на β -клітини острівців Лангерганса, збільшує число інсулінових рецепторів у тканинах та їх афінність, посилює активність глікогенсинтетази в м'язах, знижує кліренс інсуліну в печінці, збільшуючи його у крові [33]. Зокрема, глімепірид підвищує експресію GLUT-4, що своєю чергою посилює утилізацію глюкози м'язами і відкладення глікогену в печінці. Це дало право вченим назвати глімепірид інсуліновим сенситайзером із вираженими екстрапанкреатичними властивостями [250].

У відділенні клініки Наукового центру радіаційної медицини АМН України обстежували хворих на ЦД-2 із ожирінням та високим рівнем С-пептиду, які отримували Амарил[®]. У результаті досліджень було з'ясовано, що через 12–18 місяців після початку лікування гіперінсулінемія зменшилась [34]. Інше дослідження показало нейтральний вплив глімепіриду на лептин, тоді як глібенкламід підвищував його вміст [415]. Під впливом глімепіриду достовірно знижується ТГ, зростає активність антиоксидантних систем (глютатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза), рівень ендogenous α -токоферолу [4]. Глімепірид підвищує вміст адипонектину, знижує НОМА-IR, ФНП- α і не впливає на концентрацію С-пептиду у хворих на ЦД-2 [328, 400]. Саме ці властивості глімепіриду й стали причиною включення його до нашого клінічного дослідження.

Розмаїття властивостей глімепіриду навіть заохотило вчених створити його нову форму у вигляді шкірних пластирів для трансдермального проникнення [204].

Глімепірид не взаємодіє з інгібіторами АТФ, блокаторами кальцієвих каналів. Глімепірид (Амарил[®]) призначають зранку за 30 хв до або безпосередньо перед їдою. Час досягнення піка концентрації в крові для глімепіриду становить 2–4 год, 60 % активного метаболіту виводиться через нирки, 40 % – із жовчю [77, 264].

Згідно з рекомендаціями ААСЕ, АСЕ, АДА, ЕАСД, похідні сульфонілсечовини загалом і глімепірид включно призначають у комбінації з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами. IDF рекомендує призначення похідних сульфонілсечовини пацієнтам, які не мають надміру маси, тобто до 25 кг/м² [294]. Українські стандарти роблять поправку на більший ІМТ (до 30 кг/м²), що включено в Наказ МОЗ України (№ 356 від 22.05.2009).

2.5.4. Порівняльні результати монотерапій і комбінованого лікування. Учені різних країн розробляють дизайни клінічних досліджень для порівняння препаратів між собою. Зокрема, в Японії провели однорічне дослідження хворих на ЦД-2, яким у паралельних групах призначали піоглітазон, метформін і глімепірид [190]. При аналізі даних з'ясувалося, що всі препарати однаково знижують вміст глюкози в крові у пацієнтів із уперше виявленим ЦД-2. Однак найвища швидкість зниження HbA1c зафіксована в групі вживання глімепіриду, а найнижча – у групі піоглітазону. Дослідники зробили висновок, що специфічні характеристики препаратів, такі як швидке досягнення HbA1c для глімепіриду і сприятливий вплив на вміст глюкози натще і НЕЖК для піоглітазону, слід враховувати, обираючи терапію.

У подвійному сліпому багатоцентровому річному дослідженні обстежили 1199 хворих на ЦД-2 з поганим контролем HbA1c (7,5–11%) [227].

Хворим призначали або піоглітазон (45 мг/добу) або метформін (850 мг тричі на добу). Як з'ясувалося, АлТ більшою мірою знизилась на тлі приймання піоглітазону, ніж метформіну, водночас під впливом метформінк частіше констатували зростання АлТ. Піоглітазон знижував вміст ТГ і підвищував рівень ЛПВГ майже вдвічі сильніше, ніж метформін. На тлі піоглітазону теж краще знижувалися НЕЖК. У групі Піоглару[®] констатували незначний приріст маси тіла, тоді як у групі метформіну – виразне зниження. Піоглітазон характеризувався еквівалентною порівняно з метформіном здатністю знижувати HbA1c, але рівень глюкози натще знижував ефективніше. Проведений у цих хворих оральний ГТТ виявив, що піоглітазон сильніше знижував інсулінорезистентність, ніж метформін. Співвідношення альбумін/креатинін знижувалося лише під впливом піоглітазону. Експертна оцінка після аналізу цього дослідження вказала на обґрунтовану можливість використання піоглітазону як препарату першої лінії на зразок метформіну, враховуючи при цьому їхні побічні ефекти, або в комбінації, оскільки препарати комплементарні.

Подвійне сліпе рандомізоване дослідження піоглітазону і метформіну з поступовим підвищенням доз (тривалість 12 тижнів) з'ясувало, що піоглітазон має переваги щодо глікемічного контролю порівняно з метформіном у хворих з уперше виявленим ЦД-2 [225].

Є дані й про те, що поєднане призначення піоглітазону і метформіну юнакам з гіпоталамічним синдромом та абдомінальним типом ожиріння ефективніше за монотерапію [86]. При цьому виявили, що у таких хворих були підвищені рівні пролактину, тиреотропного гормону і кортизолу, а крім цього, порушення глюкозотолерантного тесту, збільшення коефіцієнта відношення окружності талії до окружності стегон, концентрації інсуліну, тригліцеридів, індексу НОМА інсулінорезистентності та зменшення НОМА індексу функції β-клітин. Таке ж поєднання для лікування ЦД-2 пропонується і в інших працях [157]. Зокрема, констатують, що комбінування цих препаратів одночасно впливає на цілу низку проявів:

зниження ІАП-1, агрегацію тромбоцитів, певних судинних адгезивних молекул, С-реактивного білка [132]. Зазначають, що паралельне вживання цих препаратів не характеризується фармакокінетичною взаємодією, що свідчить про безпечність їх поєднання [157].

У дослідженні PERISCOPE порівнювали вплив піоглітазону та глімепіриду на коронарний атеросклероз у хворих на ЦД-2 [191]. Було доведено позитивний вплив піоглітазону на зниження прогресування атеросклерозу коронарних артерій, на відміну від глімепіриду, який ці процеси прискорював. Вміст інсуліну натще знижувався під впливом піоглітазону й підвищувався при лікуванні глімепіридом. Крім цього, виявлено більший відсоток гіпоглікемій на тлі глімепіриду, хоча кінцевий середній рівень HbA1c по групах не відрізнявся. Аналіз результатів показав також, що кількість набряків, переломів і зниження гемоглобіну частіше спостерігалися в групі піоглітазону.

Аналіз ретроспективного дослідження (4,7±2,2 року) охопив 5631 хворого на ЦД-2. Як з'ясувалося, великі дози метформіну рідше викликали синдром серцевої недостатності, ніж великі дозування похідних сульфонілсечовини [355].

Інші автори підкреслили кращий ефект від поєданого призначення піоглітазону з глімепіридом та піоглітазону в комбінації з метформіном [12]. Констатували, що від приєднання піоглітазону до стабільної цукрознижувальної терапії підвищується чутливість тканин до інсуліну, поліпшуються показники вуглеводного обміну та відсутній негативний вплив на функцію печінки (за даними АлТ, АСТ, лужної фосфатази). Але при цьому не знайшли жодних позитивних змін ліпідного обміну (за даними ЛПВГ, загального холестерину, β -ліпопротеїнів).

Системний огляд ефективності й безпечності призначення пероральних цукрознижувальних препаратів, який об'єднав 216 контрольованих клінічних досліджень, виявив, що більшість антидіабетичних засобів, зокрема тiazолідиндіони, метформін і похідні сульфонілсечовини, однаково

поліпшують глікемічний контроль (до 1 % знижують HbA1c) [460]. Різниця була лише в тому, що тiazолідиндіони були ефективніші щодо підвищення ЛПВГ, але незадовільні щодо підвищення ЛПНГ, а метформін знижував ЛПНГ, тоді як інші препарати не мали жодного впливу на дисліпидемію. Більшість засобів підвищувала масу, метформін її знижував. Похідні сульфонілсечовини асоціювалися з вищим ризиком гіпоглікемій, тiazолідиндіони – з більшою кількістю переломів і серцевою недостатністю, метформін – із переважанням шлунково-кишкових розладів. Лактатацидоз не був характерний для метформіну у хворих без супутньої патології.

Отже, порівняння препаратів проводили й раніше. Такі дослідження дали змогу з'ясувати відмінності між препаратами щодо впливу на різні порушення при ЦД-2. Але, на жаль, до сьогодні не розроблено лабораторних критеріїв для вибору того чи іншого препарату.

2.6. Речовини і процеси у клінічній практиці та експерименті

У клінічному дослідженні вивчали такі показники: АлТ, ЛДГ, лактат, глюкоза в крові, загальний холестерин, ТГ, ЛПНГ, ЛПВГ, HbA1c, сечова кислота, загальний тестостерон, SHBG, кортизол, ФНП- α , СРП, інсулін, С-пептид, лептин, адипонектин, глюкагон, резистин, VCAM-1, НЕЖК, МА, ШКФ, НОМА- β , НОМА-IR.

Вміст глюкози, HbA1c, загального холестерину, ТГ, холестерину ЛПВГ і холестерину ЛПНГ, АлТ, сечову кислоту, СРП визначали на біохімічному аналізаторі "COBAS INTEGRA 400 plus". Вміст ФНП- α , SHBG, С-пептиду, інсуліну, тестостерону, кортизолу визначали імунохемилюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі Immulite 1000, лептин, адипонектин, глюкагон, резистин, VCAM-1 – імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі Sunrise Tecan. Неетерифіковані

жирні кислоти визначали ензиматичним методом. НОМА-індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) знаходили за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5. НОМА-індекс функції β-клітин острівців Лангерганса (НОМА-β) обчислюють за формулою: $\text{НОМА-}\beta = 20 \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} - 3,5)$.

Імуноферментний метод включав конкурентний та сандвіч-аналіз.

Принцип виконання методу за типом конкурентного аналізу складається з декількох етапів. Тверда фаза – полістиролова кулька, яка вміщена в тест-одиницю IMMULITE, вкрита моноклональними або поліклональними антитілами, специфічними для даного аналіта. Сироватка пацієнта і аналіт, зв'язані з лужною фосфатазою, інкубуються 30 або 60 хв у тест-одиниці при температурі 37 °С. У цей час аналіт із проби змагається з аналітом, міченим лужною фосфатазою, за обмежену кількість місць для зв'язування на кульці. Незв'язаний кон'югат видаляється під час центрифугованого промивання, після чого додають субстрат, і тест-одиниця інкубується додатково 10 хв. Кількість зв'язаних комплексів і відповідно вихід фотонів, виміряний люменометром, прямо пропорційні концентрації аналіта в пробі.

Принцип виконання методу за типом сандвіч-аналізу складається з декількох етапів. Тверда фаза – полістиролова кулька, яка вміщена в тест-одиницю IMMULITE, вкрита моноклональними або поліклональними антитілами, специфічними для даного аналіта. Тоді як сироватка пацієнта і моно- або поліклональні антитіла, зв'язані з лужною фосфатазою, інкубуються 30 або 60 хв у тест-одиниці при температурі 37 °С, аналіт із проби зв'язується з антитілами на кульці та з міченими антитілами з реактиву, утворюючи комплекс за типом сандвіча. Незв'язаний кон'югат видаляється під час центрифугованого промивання, після чого додають субстрат, і тест-одиниця інкубується додатково 10 хв. Кількість зв'язаних комплексів і відповідно вихід фотонів, виміряний люменометром, прямо

пропорційні концентрації аналіта в пробі. Деякі деталі визначення лабораторних показників подаються нижче.

2.6.1. Визначення вмісту адипонектину в сироватці крові.

Вважають, що вміст адипонектину в крові стабільний, менше піддається коливанням упродовж доби, на відміну від інсуліну, а тому більш показовий для вивчення інсулінорезистентності [197]. Зниження рівня адипонектину спостерігають при ожирінні, ССЗ і ЦД-2 [417].

Середні рівні адипонектину в плазмі коливаються в межах 5–10 мкг/мл [137] чи 3–30 мкг/мл [318], або $13,5 \pm 1,3$ пг/мл [296]. Деякі дослідження доводять, що вміст адипонектину у чоловіків вищий, ніж у жінок, а також знижується зі старінням [273, 344], водночас інші вказують на підвищення адипонектину з віком [417]. Із огляду на ці та інші літературні джерела, було вирішено провести статистичні обчислення адипонектину загалом і окремо по статях, як прийнято у більшості досліджень.

У дослідженні використовували адипонектин Elisa КІТ 104-RD195023100 виробництва BioVendor (Німеччина), що визначається в сироватці крові. В основі методу лежить конкурентний імуоферментний аналіз. У наборі BioVendor Human Adiponectin Elisa стандарти, контролю та зразки сироватки інкубуються в мікротитраційних луночках, що вкриті рекомбінантом людського адипонектину. Після ретельного промивання зв'язаний кон'югат з адипонектином реагує з тетраметилбензидином субстрату. Реакція призупиняється після додавання розчину сірчаної кислоти, і вимірюється абсорбція продукту жовтого кольору спектрофотометром при 450 нм. Абсорбція обернено пропорційна концентрації адипонектину. Будується стандартну криву, позначаючи значення абсорбції навпроти концентрації адипонектину стандартних сироваток, і концентрація невідомих зразків визначається (мкг/мл) із застосуванням стандартної кривої [472]. Орієнтовні середні показники і

середнє відхилення рівня адипонектину у чоловіків та жінок залежно від ІМТ, визначені виробником, подані в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Орієнтовні середні показники і середнє відхилення рівня адипонектину для чоловіків і жінок залежно від ІМТ, визначені виробником BioVendor

Стать	ІМТ, кг/м ²	n	Середнє значення, мкг/мл	Середнє відхилення, мкг/мл
Чоловіки	<25	41	10,9	4,0
	25–30	52	8,8	4,0
	>30	23	8,3	2,8
Жінки	<25	92	13,6	5,4
	25–30	56	13,9	8,6
	>30	57	11,4	3,8

2.6.2. Визначення вмісту лептину в сироватці та у плазмі крові.

Середній рівень лептину в плазмі, як вважають, дорівнює $20,2 \pm 2,2$ нг/мл [296]. Вміст лептину у жінок вищий, ніж у чоловіків, тому у низці досліджень проводять аналіз лептину по статях і обов'язково загальний, що включає обидві статі, оскільки не завжди різниця між статями достовірна [344, 436], хоча інші клінічні дослідження доводять відсутність зв'язку лептину зі статтю [415]. Вважають, що вивчення вмісту лептину для аналізу інсулінорезистентності більш вдале, ніж інсуліну, завдяки його стабільності [197]. Із огляду на ці та інші літературні джерела, було вирішено провести статистичне визначення лептину загалом і окремо по статях, як це прийнято у більшості досліджень.

Як відомо, вміст лептину зранку натще відображає вміст лептину упродовж доби [402], тому не було потреби у визначенні постпрандіального лептину.

Набір DRG Leptin Elisa є твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним аналізом Elisa, що базується на принципі сандвіча.

Мікропланшетні луночки вкриті моноклональним антилептин-антитілом. Аліквот сироватки пацієнта, що містить ендогени лептину, інкубується в луночках, вкритих специфічним кролячим антилептин-антитілом. Формується комплекс сандвіча. Після інкубації незв'язаний матеріал вимивається і кон'югат антикролячої пероксидази додається для визначення зв'язаного лептину. Після додавання субстрату інтенсивність забарвлення, що розвинулось, пропорційна концентрації лептину в зразку пацієнта при 450 нм. Рекомендована виробником DRG (США) норма лептину становить для чоловіків $3,84 \pm 1,79$, для жінок – $7,36 \pm 3,73$ нг/мл.

У експерименті імуноферментним методом із використанням відповідних комерційних наборів брали пробірки, що містять EDTA, у плазмі крові щурів визначали лептин (Rat Leptin – EIA-3115). Реакції проводили відповідно до інструкції виробника DRG International Inc. (Німеччина) [179, 472]. Результати імуноферментної реакції реєстрували на планшетному рідері виробництва Sanofi Diagnostic Pasteur (Франція).

2.6.3. Визначення вмісту резистину в сироватці крові. Середній рівень резистину в плазмі, як вважають, становить $3,1 \pm 0,3$ нг/мл [296]. З віком експресія резистину зростає [422].

Звернули увагу й на те, що загалом у важких хворих відділень невідкладної допомоги резистин більш ніж удвічі перевищує середній рівень для здорових осіб, а вміст >10 нг/мл асоціюється з несприятливим прогнозом [439]. У результаті деяких досліджень виявлено, що резистин викликає інсулінорезистентність і сприяє печінковому синтезу глюкози [337].

Кількісне визначення резистину здійснювали імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі Sunrise Tecan. Використовували набір Human Resistin виробника BioVendor (Німечина), призначений для імуноферментного аналізу за принципом сандвіча для кількісного визначення резистину людини. Для дослідження використовували сироватку людини. Сироватка стабільна протягом

тривалого зберігання при 20 °С. Перед застосуванням зразки сироватки розводять буфером 1:3. У наборі BioVendor Human Resistin Elisa стандарти, контролі або зразки інкубуються в мікропланшетних луночках, вкритих поліклональним антитілом до резистину людини. Після інкубації впродовж 1 год і промивання додається мічене біотином поліклональне резистинове антитіло сироватки людини та інкубується із захопленням резистином. Після промивання додається кон'югат стрептавідин-пероксидаза хрому. Через 1 год після інкубації і останнього промивання незв'язаний кон'югат реагує із субстратом (тетраметилбензидином). Реакція призупиняється після додавання кислого розчину, і вимірюється абсорбція продукту жовтого кольору при 450 нм. Абсорбція пропорційна концентрації резистину. Концентрація невідомих зразків визначається за стандартною кривою (значення абсорбції навпроти концентрації резистину стандартних сироваток) [472].

2.6.4. Визначення вмісту ФНП- α в сироватці крові. ФНП належить до фізіологічно активних сполук, що синтезуються головним чином в імунній системі й відіграють роль міжклітинних комунікаторів. У сучасній термінології фактором некрозу пухлин α називають ФНП- α , або кахексин (за старою класифікацією). ФНП є прототипом суперсім'ї, що включає 19 різних білків, які служать лігандами 29 рецепторів. Загальна назва таких речовин – цитокіни, або лімфокіни. Виділяючись із клітин крові та сполучної тканини, цитокіни беруть участь у реакціях імунітету та неспецифічної резистентності організму в процесі запалення. ФНП- α секретується й жировими клітинами.

У дослідженні використовували набір IMMULITE[®]/IMMULITE 1000 TNF- α . В основі тесту лежить метод твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (сандвіч).

У процесі проведення аналізу досліджувана сироватка і поліклональні антитіла (кролика) до ФНП- α , мічені лужною фосфатазою, одночасно вводяться в тест-одиночку, яка містить кульку, вкриту моноклональними

антитілами (мишачі) до ФНП- α . Під час циклу інкубації (60 хв) ФНП- α з досліджуваної проби зв'язується з антитілами на полістироловій кульці і з міченими антитілами з реактиву, утворюючи комплекс за принципом сандвіча. Незв'язаний кон'югат вимивається при центрифугуваному промиванні. Потім додається субстрат, і тест-одиниця інкубується 10 хв. Кількість зв'язаних комплексів і відповідно вихід фотонів, вимірюний люменометром, прямо пропорційні концентрації ФНП- α у досліджуваній сироватці [472]. ФНП- α визначається у пг/мл (норма від 0,0 до 8,1).

2.6.5. Визначення вмісту глюкагону в плазмі крові. Рецептори до глюкагону в дослідженнях на щурах виявили в печінці й нирках і в значно меншій кількості у серці, жировій тканині, підшлунковій залозі та ін. [312].

За деякими даними, базальний вміст глюкагону натще у здорових осіб коливається в межах $66,5 \pm 7,7$ пг/мл, що позначають проміжок 50–70 пг/мл [296]. За іншими даними, глюкагон може коливатися від 30 до 210 пг/мл або від 20 до 100 пг/мл для здорових дорослих, а при ЦД зростати до 1525 ± 578 пг/мл [63]. Ми визначали глюкагон у нг/мл (щоб перевести нг/мл у пг/мл, треба показник у нг/мл помножити на 1000).

Кількісне визначення глюкагону здійснювали імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі Sunrise Tecan. Використовували конкурентний ІФА набір Glucagon виробника Peninsula Laboratories (USA), призначений для кількісного вимірювання рівня глюкагону.

Для дослідження використовували плазму людини. Плазму отримували, поміщаючи кров у поліпропіленову пробірку з ЕДТА (1 мг на 1 мл крові) і аprotинін (500 КЕд на 1 мл крові), центрифугуючи при 1600 g упродовж 15 хв при 0 °C. Відокремлена плазма стабільна тривалий час при – 70 °C.

Антитіла до глюкагону, небіотинізований глюкагон або стандарт вносять у лунку плашки і перемішують. Антитіла до глюкагону зв'язуються з

попередньо обробленими стінками лунок. Небіотинізований глюкагон зв'язується з антитілом глюкагону. Після преінкубації цих компонентів додається біотинізований глюкагон. Він конкурує за місце зв'язування на антитілах з неміченим глюкагоном зразків і стандартів. Після інкубації незв'язаний глюкагон вимивається, в лунки вносять пероксидазу хрону, кон'юговану зі стрептавідином; при цьому утворюється комплекс з іммобілізованими в лунках антитілами та біотинізованим глюкагоном.

Після промивання, під час якого видаляється надлишок кон'югату пероксидази хрону зі стрептавідином, у лунки вносять хромогенний субстрат ТМБ (тетраметилбензидин), який реагує з пероксидазою у складі сандвіч-комплексу з появою забарвлення. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості біотинізованого глюкагону, зв'язаного з іммобілізованими в плащі антитілами. Що більша кількість небіотинізованого глюкагону конкурує за певну кількість антитіл, то менша кількість біотинізованої пептидпероксидази хрону, кон'югованої зі стрептавідином, може бути іммобілізована, й інтенсивність забарвлення буде слабко виражена [472].

2.6.6. Визначення вмісту тригліцеридів у сироватці крові. Понад 30 років тому Рівен (Reaven) помітив виразний зв'язок між рівнем тригліцеридів (ТГ) плазми та інсуліном. Згодом з'ясувалося, що інсулінорезистентність, компенсаторна гіперінсулінемія та рівень ТГ плазми справді пов'язані. Що вищий рівень резистентності до інсуліну та відповідно вищий вміст інсуліну в крові, то значнішим буде синтез ТГ та їх секреція печінкою. Така ж тенденція спостерігається для постпрандіального рівня ТГ. Виявлено, що постпрандіальне підвищення рівня ТГ виразно корелює з постпрандіальним вмістом інсуліну, а отже, з рівнем інсулінорезистентності [407].

Згідно з рекомендаціями IDF [294], цільовими рівнями ТГ слід вважати показник $<2,3$ ммоль/л. Він відрізняється від рівнів, передбачених для осіб

без ЦД, і пояснюється спробою уникнути кардіоваскулярного ризику, який значно вищий у хворих на ЦД.

Вміст ТГ визначали на біохімічному аналізаторі “COBAS INTEGRA 400 plus”. Використовували ферментний колориметричний метод з гліцеролфосфатоксидазою і 4-амінофеназоном [129, 239]. ТГ гідролізуються під впливом ліпопротеїнліпази до гліцеролу і жирних кислот. Далі гліцерол фосфорилується до гліцерол-3-фосфату за допомогою АТФ у реакції, яка каталізується гліцерилкіназою. Окиснення гліцерол-3-фосфату каталізується гліцеролфосфатоксидазою до формування дигідроксиацетону фосфату і перекису водню.

Рівень ТГ в сироватці крові визначали ферментним методом за допомогою комерційного набору реактивів (PLIVA-Lachema, Чеська Республіка) по накопиченню в реакційній суміші перекису водню. Відтворюваність методу становить $\pm 5\%$. Реєстрацію зафарбованого продукту проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 546 нм у кюветі 1 см. Рівень ТГ визначали в ммоль/л.

2.6.7. Визначення активності аланінамінотрансферази в сироватці крові. Аланінамінотрансфераза – фермент, який каталізує перенесення аміногрупи аланіну на α -кетоглутарову кислоту з утворенням піровиноградної і глютамінової кислот. Переамінування відбувається в присутності коферменту – піридоксальфосфату – похідного вітаміну В₆. Найвища активність АлТ виявляється в клітинах печінки, менша – в нирках, підшлунковій залозі, у серці та скелетних м'язах. АлТ – внутрішньоклітинний фермент, його вміст у сироватці крові здорових людей невеликий. Активність залежить від багатьох демографічних чинників, зокрема, статі (у жінок трохи нижчий, ніж у чоловіків), маси тіла (вищий при ожирінні) і раси (у європейців АлТ на 15% нижчий, ніж у азійців і осіб негроїдної раси).

Через переважне розміщення АлТ в гепатоцитах його підвищення вважають більш специфічним для захворювань печінки [327]. На відміну від АЛТ, 80 % аспартатамінотрансферази міститься в мітохондріях, які пошкоджуються мало, а тому значне підвищення її в крові відбувається лише за умов важкого ураження гепатоцитів. Під час руйнування клітин відбувається викид АлТ з цитозолу в кров, що й призводить до його зростання. При гострих станах активність ферменту в крові може перевищувати нормальні значення у 5–10 разів і більше [247].

У спеціальному огляді Американської гастроентерологічної асоціації наголошується, що рівень АлТ може змінюватися впродовж дня, упродовж тижня і під впливом фізичних навантажень [259]. Таким чином, дуже важливо враховувати всі чинники, що впливають на рівень АлТ в крові.

Метод визначення базувався на рекомендаціях Міжнародної федерації клінічної хімії [161, 215], але без піридоксал-5'-фосфату, відповідно до вимог виробника. АлТ каталізує реакцію між L-аланіном і 2-оксиглутаратом. Утворений піруват пригнічується NADH у реакції, що каталізується ЛДГ до утворення L-лактату і NAD^+ . Величина окиснення NADH прямо пропорційна каталітичній активності АлТ і визначається вимірюванням при довжині хвилі 340 нм.

2.6.8. Визначення вмісту загального холестерину, ліпопротеїнів високої та низької густини в сироватці крові. Загальний холестерин, ЛПВГ і ЛПНГ визначали на автоматичному аналізаторі “COBAS INTEGRA 400 plus” із використанням спеціальних касет: COBAS INTEGRA Cholesterol Gen.2 для кількісного визначення загального холестерину в сироватці крові, COBAS INTEGRA HDL-Cholesterol для кількісного визначення ЛПВГ в сироватці крові, COBAS INTEGRA LDL-Cholesterol для кількісного визначення ЛПНГ в сироватці крові.

Загальний холестерин, ЛПВГ і ЛПНГ визначають ензиматичним колориметричним методом. Ефіри холестерину розщеплюються

холестеролестеразою до утворення вільного холестеролу і жирних кислот. Пізніше холестеролоксидаза каталізує окиснення холестеролу з утворенням перекису водню. У присутності пероксидази перекис водню формує ефекти окисної сполуки фенолу і 4-аміноантипірину з утворенням червоного забарвлення. Інтенсивність кольору прямо пропорційна концентрації холестеролу, яка визначається при довжині хвилі 512 нм [413].

Концентрація холестеролу ЛПВГ визначається ензиматично через холестеролестеразу і оксид холестеролу. У присутності кисню холестерол окиснюється холестеролоксидазою до 4-холестеролу і перекису водню. Інтенсивність синього кольору, отримана в результаті реакцій, прямо пропорційна концентрації ЛПВГ, що визначається при довжині хвилі 583 нм [210, 434]. Автоматичний метод прямого визначення ЛПНГ передбачає, що комбінація цукрових складових із детергентом сприяє селективному визначенню ЛПНГ [284, 330].

Згідно з рекомендаціями IDF, цільовими рівнями холестерину ЛПВГ слід вважати значення $>1,0$ ммоль/л (для захисту від кардіоваскулярного ризику) [294].

Згідно з рекомендаціями IDF, цільовими рівнями холестерину ЛПНГ слід вважати показник $<2,5$ ммоль/л [294]. Більш жорсткі вимоги пов'язані з прагненням захистити хворих від кардіоваскулярного ризику.

Рівень загального холестерину в сироватці крові шурів визначали за допомогою комерційного набору реактивів CHOL-150 (PLIVA-Lachema, Чеська Республіка). Після пригнічення інтерференції білків реєстрували утворення продукту реакції холестерину с ацетангідридом у присутності сірчаної кислоти. Інтенсивність зафарбовування сполуки визначали при довжині хвилі 570 нм у кюветі 1 см. Відтворюваність методу становить близько ± 3 %. Значення показника виражали в ммоль/л.

Рівень холестерину ЛПВГ в сироватці крові визначали після осадження антитілами ліпопротеїдів іншої густини за допомогою комерційного набору реактивів (PLIVA-Lachema, Чеська Республіка). Відтворюваність методу

становить близько $\pm 10-12\%$. Реєстрацію здійснювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 498 нм у кюветі 1 см. Значення показника виражали в ммоль/л.

Знаючи рівень холестерину ЛПВГ, обчислювали частку холестерину в ЛПНГ. Відтворюваність методики й одиниці вимірювання змін такі ж, як і для холестерину ЛПВГ.

2.6.9. Визначення вмісту глюкози в сироватці та у плазмі крові.

Згідно з вимогами WHO [495] та ADA [454], ЦД діагностується тоді, коли рівень глюкози в крові натще становить $\geq 7,0$ ммоль/л, а після проведення ОГТТ ≥ 11 ммоль/л.

Глюкозу визначали на біохімічному аналізаторі “COBAS INTEGRA 400 plus”. Касета COBAS INTEGRA GLUCOSE містить діагностичну систему реагентів *in vitro*, пристосованих для використання на аналізаторі “COBAS INTEGRA” для кількісного визначення глюкози в плазмі, сироватці, сечі та лікворі. Метод референтний ензиматичний (з гексокіназою): гексокіназа каталізує фосфорилування глюкози, в результаті чого утворюється глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, що, взаємодіючи з NAD, утворює NADH. Концентрація NADH прямо пропорційна концентрації глюкози. Система “COBAS INTEGRA” автоматично визначає концентрацію для кожного зразка. Референтні величини: вміст глюкози сироватки (плазми) в нормі натще становить 3,05–6,38 ммоль/л.

2.6.10. Визначення вмісту глікованого гемоглобіну в гемолізаті крові.

Об'єднана комісія з біохімічної номенклатури (IUPAC) пропонує використовувати термін “glycation” (глікування) для позначення процесу приєднання глюкози до білків, ліпопротеїнів, гормонів, але в Україні, на жаль, закріпився термін “глікозилювання” (від англ. glycosylation) [15, 107].

Гемоглобін – це білок, який має четвертинну структуру і складається з чотирьох субодиниць, представлених поліпептидними ланцюгами.

Розрізняють три варіанти Hb: HbP (primitive), HbF (faetal) і HbA (adult). HbA своєю чергою поділяється на три варіанти: HbA1, HbA2, HbA3. HbA1 становить найбільший інтерес, оскільки виявляється у здорових людей і також поділяється на три мінорні фракції: HbA1a, HbA1b, HbA1c у співвідношенні 1:1:3 [15]. Усі мінорні фракції містять моносахарид у молекулі Hb, тому вважаються глікопротеїдами. За клінічним ефектом методи визначення HbA1c поділяються на високоточні – хроматографічні, особливо хроматографія під високим тиском (HPLC), афінна хроматографія, йонообмінна хроматографія, ізоелектрофокусування (ІЕФ); середньоефективні – електрофорез у поліакриламідному агаровому гелі, імунохімічний метод; низькоточні – колориметричні методи, які ґрунтуються на неповному гідролізі [15]. Світовим лідером у визначенні HbA1c вважають HPLC: потрібно лише 1 мл крові та 9 хв для отримання результату. Останнім часом виникли сумніви щодо безальтернативності цієї методики, особливо у хворих на ЦД-2 за наявності гемоглобінопатії (в тому числі латентної), в умовах недостатнього фракціонування білка, і як наслідок – обмеженої можливості HPLC для моніторингу [15, 85]. За цих умов на передньому плані опиняється метод ІЕФ, який дає змогу з високим ступенем достовірності відокремлювати мінорну фракцію A1c від основної HbA1. Імунохімічний метод незначною мірою поступається за точністю HPLC [15]. Згідно з рекомендаціями IDF, бажано використовувати кількісний аналіз на основі високоефективної рідинної хроматографії для визначення фракцій гемоглобіну [294]. ADA рекомендує використовувати показник HbA1c лише для контролю за глікемією кожного кварталу. Відповідно до розроблених нею стандартів рівень HbA1c не повинен перевищувати 7 % у хворих на ЦД-2 [454]. Британський національний інститут лікарської майстерності (National Institute for Clinical Excellence – NICE) у 2002 р. рекомендував рівень HbA1c у межах 6,5–7,5 %, а за умови макросудинних уражень він мав би досягати рівня норми здорових осіб [350]. Згідно з принципами European Diabetes Policy Group від 1999 р. рівень HbA1c у хворих на ЦД має становити

≤6,5 %. У дослідженні DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) була продемонстрована кількісна залежність між середнім рівнем глюкози плазми крові та середнім рівнем HbA1c (табл. 2.3) [464].

Таблиця 2.3

Кореляція між HbA1c та середнім рівнем глюкози плазми крові людини

HbA1c, %	Середній рівень глюкози в плазмі	
	мг/дл	ммоль/л
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

Зв'язок глюкози з гемоглобіном є незворотним; гемоглобін не здатний виконувати функцію перенесення глюкози. Тому незважаючи на видиму відсутність зниження загального гемоглобіну, він недієздатний. Отже, з одного боку, підвищення HbA1c свідчить про підвищення рівня глюкози в крові, а з іншого – про гіпоксію.

Глікований гемоглобін у хворих визначали на автоматичному аналізаторі “COBAS INTEGRA 400 plus” із використанням спеціальних касет COBAS INTEGRA HbA1c згідно з інструкцією виробника [501].

Набір COBAS INTEGRA HbA1c містить систему реагентів для діагностики *in vitro*, пристосованої для використання на аналізаторі “COBAS INTEGRA” для кількісного імунологічного визначення HbA1c (у %) у гемолізаті крові людини. Окремо визначають концентрацію Hb і HbA1c в одній і тій же гемолізованій пробі. Метод визначення Hb – колориметричний, HbA1c – турбодиметричний. Кров пацієнта, взяту з антикоагулянтом, попередньо обробляють лізуючим розчином. При цьому відбувається руйнування і окиснення молекул Hb. У гемолізаті визначається гемоглобін

(ціанідним колориметричним методом). Метод визначення HbA_{1c} у цьому гемолізаті ґрунтується на зміні оптичної густини середовища, зв'язаної з утворенням великих комплексів із фрагментів HbA_{1c} і прикріплених до них антитіл до HbA_{1c}. Антитіла закріплені на латексних часточках. Оскільки вони в надлишку, то ті, що залишилися вільними, зв'язуються з синтетичним полімером, подібним за структурою до справжнього HbA_{1c}. Що більший вміст HbA_{1c} у гемолізаті, то менше вільних антитіл залишається в розчині, нижча концентрація “штучних” комплексів, менша каламутність розчину.

У експерименті частку глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в еритроцитах оцінювали колориметричним методом Данилова-Лопатіна [16]. Гемолізат еритроцитів піддавали кислотному гідролізу, що призводило до утворення в реакційній суміші 5-оксиметилфурфуролу. Рівень останнього визначали спектрофотометрично за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Під час декапітації кров щурів збирали в пробірку з цитратом натрію, центрифугували, відокремлювали плазму, еритроцити тричі промивали фізіологічним розчином. Отриману еритроцитарну масу гемолізували додаванням бідистильованої води (1 об'єм еритроцитів: 9 об'ємів води) і ретельно перемішували. До 2 мл гемолізату додавали 1 мл розчину щавлевої кислоти, поміщали в центрифуговану пробірку з притертим корком та інкубували 1 год в киплячій водянній бані. Охолоджували до кімнатної температури, додавали 1 мл 40% розчину трихлороцтової кислоти, ретельно збовтували й центрифугували 10 хв при 3000 об./хв. До 2 мл надосадової рідини додавали 0,5 мл розчину ТБК, перемішували й інкубували 40 хв при 40 °С. Екстинкцію зафарбованого розчину вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 443 нм у кюветі 1 см. Концентрацію глікованого гемоглобіну виражали у відсотках.

2.6.11. Визначення вмісту С-пептиду в сироватці та у плазмі крові.

Як відомо, в процесі синтезу інсуліну утворюється С-пептид. Тривалий час його вважали баластовою речовиною, яка не має гормонального та

метаболічного значення. Тепер з'явилися дані, які це заперечують. Зокрема, можливі клінічні приклади гіпер-С-пептидемії поряд із нормальним рівнем інсуліну [115]. Сьогодні почали вивчати самостійну роль С-пептиду [104]. Зокрема, з'являються твердження, що С-пептид є біоактивним пептидом, здатним зменшувати гломерулярну гіперфільтрацію і позитивно впливати на масу, сприяючи її зменшенню [200, 379, 484].

Особливо важливо завчасно підготуватися до визначення С-пептиду, щоб уникнути його деградації внаслідок гемолізу чи замороження [485].

Визначення С-пептиду у хворих здійснювали на автоматичному апараті IMMULITE[®] 1000 з використанням спеціальних наборів IMMULITE[®]/IMMULITE 1000 C-peptide, ретельно дотримуючись інструкції виробника [165].

У експерименті імуноферментним методом із використанням відповідних комерційних наборів щурів використовували пробірки, що містять EDTA, визначали С-пептид у плазмі крові (C-Peptide (Rat) Elisa – EIA-4767). Реакції проводили строго за інструкцією виробника DRG International Inc. (Німеччина) [179, 472]. Результати імуноферментної реакції реєстрували на планшетному рідері виробництва Sanofi Diagnostic Pasteur (Франція).

2.6.12. Визначення вмісту інсуліну в сироватці та у плазмі крові.

Визначення вмісту інсуліну натще більш показове, ніж у будь-який інший час доби, оскільки після нічного голодування він стабільний [197].

Визначення інсуліну у сироватці крові хворих здійснювали на автоматичному апараті IMMULITE[®] 1000 з використанням спеціальних наборів IMMULITE[®]/IMMULITE 1000 Insulin, ретельно дотримуючись інструкції виробника.

У експерименті імуноферментним методом з використанням відповідних комерційних наборів у плазмі крові щурів використовували пробірки, що містять EDTA, визначали інсулін (Rat Insulin Elisa – EIA-2048).

Реакції проводили строго за інструкцією виробника DRG International Inc. (Німеччина) [179, 472]. Результати імуноферментної реакції реєстрували на планшетному рідері виробництва Sanofi Diagnostic Pasteur (Франція).

2.6.13. Визначення вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові. Дослідники вважають СРП передвісником і маркером не лише кардіоваскулярних подій, але й ЦД-2 [469]. Водночас звертають увагу на те, що СРП є незалежним показником, оскільки його зниження супроводжувалось зменшенням кардіоваскулярних подій навіть у тих хворих, у яких дисліпідемія була відсутня або не виражена [140]. Значна кількість досліджень все ж констатує прямий зв'язок СРП з ІМТ, глюкозою та інсуліном натще [136, 169], НОМА-ІР [291], а також кореляцію з ЛПНГ [361].

Для визначення С-реактивного протеїну в сироватці крові використовували спеціальні касети COBAS INTEGRA C-Reactive Protein (Latex) для автоматичного аналізатора “COBAS INTEGRA 400 plus”. В основі методу лежить турбодиметричний аналіз. СРП людини аглютинуює з латексними часточками, вкритими моноклональними анти-СРП-антитілами. Преципітат визначають турбодиметричним методом при довжині хвилі 552 нм [205, 468].

2.6.14. Визначення вмісту лактату і активності лактатдегідрогенази в сироватці крові. Печінка – головний орган, у якому відбувається утворення глюкози і кліренс лактату. Натще піруват і лактат утилізуються в процесі глюконеогенезу через підвищення активності мітохондріальної піруват-декарбоксилази. Лактат видаляється після їди через окиснення пірувату в ацетил-КоА. Ця реакція контролюється активністю мітохондріального піруватдегідрогеназного комплексу. Лактатдегідрогеназа каталізує зворотне відновлення пірувату до лактату в процесі гліколізу. ЛДГ плазми може бути поділена на 5 ізоензимів (ізоформ). Кожна ізоформа є тетрамером, що

складається з двох різних субодиниць. Ці субодиниці різняться за поліпептидними ланцюгами. Є два гомотетрамери – ЛДГ-1 (характерний для серця), ЛДГ-5 (характерний для м'язів) і три гібридні ізоензими. ЛДГ-1 бере участь в окисненні лактату в піруват і переважає у тканинах з аеробним типом метаболізму (міокард, нирки, мозок, еритроцити, тромбоцити). ЛДГ-5, навпаки, сприяє перетворенню пірувату на лактат і активна в тканинах із високим рівнем гліколізу (печінка, скелетні м'язи). Головна роль загальної ЛДГ полягає у виявленні тканинного пошкодження. Вважають, що її визначення високо специфічне насамперед для печінки, а також для міокарда, скелетних м'язів, нирок і еритроцитів. Активність ЛДГ підвищується при цирозі, пухлинах різної етіології, травмах, лікарській інтоксикації. У діабетології прийнято визначати лактат і загальний вміст ЛДГ як показники впливу лікування на можливість виникнення лактатацидозу [418].

Для визначення лактату використовували спеціальні касети COBAS INTEGRA Lactate, а для визначення ЛДГ – спеціальні касети COBAS INTEGRA Lactate Dehydrogenase ass. IFCC ver.2 для автоматичного аналізатора “COBAS INTEGRA 400 plus”.

Про активність ЛДГ у сироватці крові щурів судили за ступенем відновлення НАД у збагаченій лактатом літію реакційній суміші. Рівень НАДН реєстрували за накопиченням відновленого червоного формагану; кювета – 1 см, довжина хвилі спектрофотометра 510 нм. Використовували комерційний набір LD-50 (PLIVA-Lachema, Чеська Республіка). Відтворюваність методу становить близько 10 %. Активність ферменту виражали в ммкат/л.

2.6.15. Визначення вмісту тестостерону в сироватці крові. Тестостерон – основний чоловічий статевий гормон, андроген. Секретується клітинами Лейдіга сім'яників у чоловіків, а також у невеликих кількостях яйниками жінок і корою надниркових залоз обох статей. У загальній практиці використовують визначення загального холестерину для діагностики

порушень статевої функції, а у науковій у тому числі й з метою вивчення інсулінорезистентності.

У нашій роботі тестостерон визначали імунохемілюмінесцентним методом кількісного визначення загального тестостерону на імунологічному аналізаторі IMMULITE 1000 [472].

У процесі проведення аналізу проба і кон'югована із тестостероном лужна фосфатаза одночасно вводяться в тест-одиницю, яка містить кульку, вкриту поліклональними антитілами кролика до тестостерону. Під час циклу інкубації (60 хв) тестостерон проби конкурує з тестостероном, міченим лужною фосфатазою за зв'язування з антитілами на полістироловій кульці. Незв'язаний кон'югат вимивається при центрифугуваному промиванні. Потім додається субстрат і відбувається реакція, типова для імуоферментного конкурентного аналізу.

Виробником подаються референтні величини для вмісту загального тестостерону в крові (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Референтні величини для вмісту загального тестостерону в крові людини

Стать	Тестостерон, нмоль/л
Здорові чоловіки	6,93–28,0
Жінки (овулюючі)	<0,697–2,77
Жінки (постменопауза)	<0,697–2,15

2.6.16. Визначення вмісту кортизолу в сироватці крові. Кортизол секретується корою надниркових залоз. Для кортизолу характерний добовий ритм секреції: максимальна концентрація спостерігається у ранкові години (6–8 години), мінімальна – у вечірні (20-21 години).

Виділившись у кров, кортизол досягає клітин-мішеней (зокрема, клітин печінки) завдяки своїй ліпофільній природі, легко проникає крізь клітинну мембрану в цитоплазму, де зв'язується зі специфічними рецепторами. Гормон-рецепторний комплекс є транскрипційним чинником, тобто активує

транскрипцію певних ділянок ДНК. Як наслідок, синтез глюкози в гепатоцитах посилюється, тоді як у м'язах знижується розпад глюкози. Отже, ефект кортизолу полягає у збереженні енергетичних ресурсів організму.

Кількісне визначення кортизолу проводили імунохемілюмінесцентним методом (конкурентним аналізом) кількісного визначення на імунологічному аналізаторі IMMULITE 1000 [472].

У процесі проведення аналізу досліджувана проба (сироватка) і кон'югована з кортизолом лужна фосфатаза одночасно вводяться в тест-одиницю, яка містить кульку, вкриту поліклональними антитілами кролика до кортизолу. Під час циклу інкубації (30 хв) кортизол проби конкурує з кортизолом, міченим лужною фосфатазою, за зв'язування з антитілами на полістироловій кульці. Незв'язаний кон'югат вимивається при центрифугуваному промиванні. Потім додається субстрат, і відбувається реакція, типова для імуноферментного конкурентного аналізу.

Виробником подаються референтні величини для вмісту кортизолу в крові (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Референтні величини для вмісту кортизолу в крові людини

Добові зміни	Кортизол, нмоль/л
До 12 години	138–690
Після 12 години	69–345

2.6.17. Визначення вмісту судинної адгезивної молекули 1 в сироватці крові. Початковим етапом у патогенезі атеросклерозу є адгезія моноцита циркулюючої крові до ендотеліальної клітини з міграцією в інтиму. При цьому індуктори атеросклерозу, окиснені ЛПНГ, діючи на лейкоцити циркулюючої крові та ендотеліальні клітини, викликають експресію на їх поверхні адгезивних молекул. Так, лізофосфатидилхолін – елемент молекули окиснених атерогенних ліпопротеїнів – індукує експресію міжклітинної адгезивної молекули 1 на поверхні ендотеліальних клітин. Підвищення

вмісту адгезивних молекул вважають маркером ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті [262].

Кількісне визначення розчинної людської судинної молекули адгезії (VCAM-1) здійснювали імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі Sunrise Tecan. Для цього застосовували набір Human sVCAM-1 ELISA компанії Bender MedSystems (Австрія) [472].

Для дослідження використовували сироватку людини. Досліджувані зразки, стандарти і контрольні зразки вносяться в лунки планшетки, після чого додають суміш кон'югату біотин-моноклональні анти-sVCAM-1-антитіла з кон'югатом стрептавідин-пероксидаза. Біотиновий кон'югат зв'язує sVCAM-1, уже захоплені першими антитілами. Стрептавідиновий кон'югат зв'язує біотинізований кон'югат. Після інкубації і промивання із лунок вимиваються незв'язані кон'югати, і в лунки додається субстратний розчин, який взаємодіє з ферментним комплексом із утворенням забарвленого розчину. Інтенсивність забарвлення, виміряна при довжині хвилі 450 нм, прямо пропорційна концентрації sVCAM-1 у досліджуваному матеріалі. Концентрація sVCAM-1 визначається за стандартною кривою, яка побудована по 6 розведеннях стандарту sVCAM-1.

Референтні значення sVCAM-1 подаються в межах 675–1693 нг/мл.

2.6.18. Визначення вмісту сечової кислоти в сироватці крові.

Кінцевим продуктом обміну пуринів є сечова кислота. Пурини синтезуються і деградують у кожній клітині, але для того щоб утворилась сечова кислота, потрібний фермент ксантинооксидаза, яка синтезується лише в печінці та ентероцитах, де й відбувається перетворення [27]. При певних порушеннях обміну речовин в організмі накопичуються сечова кислота і її кислі солі – урати (камені в нирках і сечовому міхурі, подагричні відкладення, гіперурикемія). Зокрема, за деякими даними, визначення вмісту сечової кислоти рекомендують проводити у жінок, а не у чоловіків, оскільки вважають, що при інсулінорезистентності сечова кислота має більшу

тенденцію до зростання саме у жінок [470, 480]. Дехто вважає, що підвищення вмісту сечової кислоти є передвісником ССЗ, порушення толерантності до глюкози і ЦД-2, а також маркером інсулінорезистентності як для чоловіків, так і для жінок [440, 441, 479].

Для визначення вмісту сечової кислоти у крові використовували ензиматичний, фотометричний метод визначення сечової кислоти на біохімічному аналізаторі “COBAS INTEGRA 400 plus”. Касета Cobas Integra Uric Acid містить систему реагентів для діагностики *in vitro* і пристосована для використання на аналізаторі “Cobas Integra” з метою кількісного визначення концентрації сечової кислоти в сироватці, плазмі та сечі ензиматичним колориметричним методом. Принцип методу: уриказа розщеплює сечову кислоту, при цьому утворюються алантоїн і перекис водню, що вступає в реакцію з 4-амінофеназоном, в результаті якої утворюється пофарбований комплекс. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації сечової кислоти і реєструється при 552 нм.

Референтні значення норми сечової кислоти для чоловіків до 65 років < 420 мкмоль/л, після 65 років <500 мкмоль/л, для жінок – до 340 мкмоль/л.

2.6.19. Визначення вмісту неетерифікованих жирних кислот в сироватці крові. Ненасичені жирні кислоти за числом подвійних зв'язків поділяються на моно-, ди-, три-, тетра-, пента-, гексаєнові. НЕЖК є структурними елементами фосфоліпідів мембран. Так звані незамінні жирні кислоти – лінолева, ліноленова та арахідонова – надходять в організм з їжею.

У складі мембран НЕЖК рідко є у вільному стані. Збільшення кількості холестерину та насиченість жирнокислотних радикалів у фосфоліпідах мембран знижує її рідинність. НЕЖК впливають на властивості фосфоліпідів, мембрано-зв'язаних ферментів, білок-ліпідні та ліпід-ліпідні взаємодії, стан та функцію рецепторів, реакцію на токсини тощо. Оновлення фосфоліпідів залежить від швидкості синтезу ДНК у клітині. Насичені жирні кислоти гальмують синтез ДНК. Неетерифіковані жирні кислоти, виділені з жирової

тканини, пригнічують вуглеводний обмін через вплив на внутрішньоклітинні інсулінові сигнали та конкуренцію субстратів [354].

Для визначення неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові використовували ензиматичний метод. Неестерифіковані жирні кислоти і коензим А реагують у присутності ацилкоензим-А-синтетази з ацильованим-коензимом-А. Ацильований коензим А окиснюється ацилкоензим-А-оксидазою з утворенням H_2O_2 . H_2O_2 перетворюється на зафарбований продукт із використанням речовин Тріндера у присутності пероксидази. При 546 нм інтенсивність червоного барвника прямо пропорційна концентрації вільних жирних кислот у зразку.

Виробником подаються референтні величини для вмісту неестерифікованих жирних кислот у крові (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Референтні величини для вмісту неестерифікованих жирних кислот у крові людини

Одиниця вимірювання	Жінки	Чоловіки
мг/дл	2,80–12,70	2,80–16,90
ммоль/л	0,10–0,45	0,10–0,60

2.6.20. Визначення вмісту сексстероїдз'язувального глобуліну в сироватці крові. Сексстероїдз'язувальний глобулін синтезується в печінці. Рівень його синтезу залежить від статевих гормонів: естрогени збільшують, а андрогени знижують його продукцію. Тому вміст SHBG у жінок удвічі вищий, ніж у чоловіків [267]. При зниженні продукції естрадіолу вміст гормону і концентрація вільного гормону в крові знижуються паралельно [118, 267].

При зниженні продукції андрогенів збільшення продукції SHBG зумовлює збереження сталим загального тестостерону, хоча концентрація

вільного гормону знижується. Зниження вмісту SHBG часто супроводжує гіперандрогенію.

Індекс вільного тестостерону (Free androgen index, FAI) обчислюється як відношення загального тестостерону до SHBG (у %), який корелює з вмістом біологічно доступного вільного тестостерону і застосовується корисний індикатор патологічного статусу андрогенів.

Сексстероїдзв'язувальний глобулін визначали імунохемілюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі "IMMULITE 1000" згідно з рекомендаціями виробника [472]. Тест "SHBG" використовується для досліджень *in vitro* при диференційній діагностиці гіперандрогенного статусу.

Принцип проведення тесту: в основі тесту IMMULITE SHBG лежить твердофазовий хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (сандвіч). Досліджувану сироватку та поліклональні антитіла (кролика) до SHBG, мічені лужною фосфатазою, одночасно вводять у тест-одиницю, яка містить кульку, вкриту моноклональними антитілами (миші) до SHBG. Під час циклу інкубації (60 хв) SHBG з досліджуваної проби зв'язується з антитілами на полістироловій кульці і з міченими антитілами з реактиву, утворюючи комплекс за принципом сандвіча. Незв'язаний кон'югат вимивається при центрифугуваному промиванні. Потім додається субстрат, і тест-одиниця інкубується 10 хв. Кількість зв'язаних комплексів і відповідно вихід фотонів, який вимірюється люменометром, прямо пропорційні до концентрації SHBG в досліджуваній сироватці.

Виробником подаються референтні величини для вмісту сексстероїдзв'язувального глобуліну в крові: чоловіки – 13-71 нмоль/л; жінки (не вагітні) – 18-114 нмоль/л.

2.6.21. Визначення рівня мікроальбумінурії. Мікроальбумінурія – це екскреція альбуміну з сечею в межах 20–200 мкг/хв. Цей проміжок вказує, як прийнято вважати, на підвищений ризик ниркових і ССЗ [428]. Але останнім

часом дійшли висновку, що визначати МАУ для чоловіків навіть від 2,5 мг/ммоль, а для жінок від 3,5 мг/мл неправильно; визначення слід починати від 1 мг/ммоль [455]. Водночас з'явилися докази того, що ризик ниркових і ССЗ починається не з 20, а з 2–5 мкг/хв [428]. Пропонується замінити термін “мікроальбумінурія” на “альбумінурія”, на противагу протеїнурії, яка й надалі визначається після 200 мкг/хв.

Звуження виносної артеріоли в результаті прямої дії на ендотелій або гіперактивність симпатичної системи призводить до підвищення внутрішньогломерулярного тиску. Як наслідок, посилюються процеси фільтрації – гіперфільтрація і збільшення надходження альбумінів у первинну сечу [30].

Кількісне визначення мікроальбуміну сечі проводили на біохімічному фотометр-аналізаторі “ВА-88”.

2.6.22. Обчислення гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності. На відміну від багатьох складних методик визначення ІР [91, 371], гомеостатична модель (НОМА) – метод визначення функції β-клітин та інсулінорезистентності на основі базальних рівнів глюкози, інсуліну або С-пептиду [282]. Уперше гомеостатична модель оцінки функції β-клітин та інсулінорезистентності була описана в 1985 р. [283].

Обчислюють два варіанти індексу НОМА: НОМА-β і НОМА-ІР. Індекс НОМА функції β клітин (НОМА-β) визначають за формулою:

НОМА-β = 20 × інсулін натще (мкОд/мл) / (глюкоза натще (ммоль/л) – 3,5).

НОМА-індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР) знаходять за формулою:

НОМА-ІР = глюкоза натще (ммоль/л) × інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5

(у нормі не перевищує 2,77).

Індекс НОМА-ІР вважають виразним показником ІР, оскільки причетність певного лабораторного показника до ІР визначають через з'ясування кореляційної взаємодії з ним. Наприклад, японські вчені виявили

виразну пряму кореляцію між індексом HOMA-IR та *Helicobacter pylori*. Це дало змогу стверджувати, що позитивний тест на *Helicobacter pylori* – маркер IP [274].

Деякі дослідники вважають, що зв'язок між базальним рівнем глюкози в крові та інсуліном натще віддзеркалює баланс між печінковою продукцією глюкози та секрецією інсуліну, тобто індекс HOMA-IR вказує на печінкову IP [371, 485]. Вважають, що наявність IP, визначена за допомогою індексу HOMA-IR, супроводжує ранні прояви хронічної хвороби нирок [487], ендотеліальну дисфункцію [277] у осіб, що не мають ЦД.

Тест гіперінсулінемічного евглікемічного затискача (hyperinsulinemic-euglycemic clamp) часто називають “золотим стандартом”, що може навести на думку, що цей тест досконаліший або точніший за інші [485]. Насправді кожний тест дає трохи іншу інформацію про різні аспекти функції β-клітин та інсулінорезистентність.

Наприклад, дослідження 2008 р. дали змогу авторам стверджувати, що HOMA-β слід використовувати як маркер вибору інсулінотерапії. Як з'ясувалося, зниження його показника виразно вказує на необхідність призначення інсуліну хворим на ЦД-2 [281].

2.6.23. Визначення швидкості клубочкової фільтрації. IP з'являється у хворих з ранніми проявами хронічної хвороби нирок, навіть якщо вони не страждають на ЦД-2. У таких пацієнтів IP прямо корелює зі зниженням функції нирок [487].

Для оцінки функції нирок визначають креатинін сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), оцінку екскреції альбуміну з сечею. Оцінка екскреції альбуміну з сечею дає уявлення про стан гломерулярного фільтра і дисфункції ендотелію ниркових капілярів. Дослідження концентрації креатиніну сироватки є обов'язковим методом лабораторного дослідження. Але через перелік чинників, які впливають на це

визначення, креатинін крові є недостатнім для оцінки функції нирок (табл. 2.7) [31].

Таблиця 2.7

Чинники, що впливають на концентрацію креатиніну в сироватці

Чинник	Ефект	Механізм/коментар
Вік	↓	Зменшене утворення креатиніну внаслідок вікового зниження м'язової маси
Жіноча стать	↓	Більш низька м'язова маса порівняно з чоловіками
Вегетаріанська дієта	↓	Зменшення утворення креатиніну
Вживання м'яса	↑	Транзиторне збільшення утворення креатиніну, як правило, нівелюється транзиторним збільшенням ШКФ
Розвинута мускулатура	↑	Велика м'язова маса ± збільшене вживання білка з їжею
Недостатнє харчування, нерозвинена мускулатура, ампутації	↓	Зменшена м'язова маса ± низьке надходження білка з їжею
Ожиріння	↔	Надмірна кількість жирової тканини без збільшення м'язової маси не збільшує продукцію креатиніну
Триметоприм, циметидин, фібрати (за винятком гемфіброзилу, фенофібрату), цефалоспорини	↑	Зниження каналцевої екскреції креатиніну

Примітки:

1. ↑ – збільшується концентрація у сироватці крові
2. ↓ – зменшується концентрація у сироватці крові
3. ↔ впливу на концентрацію креатиніну немає

Креатинін – це ангідрид креатину, що утворюється в результаті відщеплення залишку фосфорної кислоти від креатинфосфату і є одним із кінцевих продуктів азотистого обміну і постійною складовою сечі.

Утворення креатиніну, що циркулює в крові, відбувається в м'язовій тканині. Середня швидкість утворення креатиніну у чоловіків вища, ніж у жінок.

Найбільш точним показником, що відображає функціональний стан нирок, є ШКФ. Формули для обчислення ШКФ враховують різні впливи на продукцію креатиніну, прості в застосуванні, валідні і їх значення досить точно збігаються зі значеннями еталонних методів оцінки ШКФ. Для дорослих використовують формулу Кокрофта–Гаулта (Cockcroft–Gault) і формулу, отриману в дослідженні MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) (табл. 2.8) [377]. Слід пам'ятати, що формула Кокрофта–Гаулта була розроблена не для визначення ШКФ, а для вивчення кліренсу креатиніну. Переваги формули MDRD полягають у тому, що вона виведена на основі визначення ниркового кліренсу іоталамата у великій групі пацієнтів як білої, так і негроїдної рас, із широким діапазоном захворювань нирок. Формула дозволяє оцінити ШКФ, стандартизовану по площі поверхні тіла [235, 377].

Таблиця 2.8

Порівняльна характеристика формул Кокрофта–Гаулта і MDRD

Характеристика	Формула Кокрофта–Гаулта	Формула MDRD
Публікації, кількість спостережень	1976 р. (n=249)	1999 р. (n=1628)
Характеристика груп	Чоловіки з креатиніном 30–130 мл/хв	Хворі з порушеною функцією нирок
Стандартизація по площі поверхні тіла	Ні	Так
Врахування раси	Ні	Так
Коментарі	Систематично завищує кліренс креатиніну (не враховує канальцеву секрецію). Менш точна у хворих з ожирінням	Володіє найбільшою точністю. Занижує ШКФ у популяції без порушення функції нирок

Для зручності розроблено скорочений варіант формули MDRD, для чого необхідно знати лише стать, вік, расу і рівень креатиніну сироватки. Результати, що отримуються при застосуванні розширеного і скороченого варіанта формули MDRD, зіставні. Одиницею визначення ШКФ є мл/хв/1.73 м² [358].

Ми проводили автоматичне визначення ШКФ, користуючись програмним забезпеченням на персональному комп'ютері з адреси http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm.

Описані в цьому розділі дані опубліковані в працях [35, 36, 37, 39, 40, 41, 44, 45, 46, 47, 57, 58, 60, 84, 116].

РОЗДІЛ 3
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2
ПІОГЛАРОМ[®], АМАРИЛОМ[®], ГЛЮКОФАЖЕМ[®]

3.1. Порівняльна оцінка результатів біохімічних та імуноферментних досліджень сукупно усіх хворих після лікування Піогларом[®], Глюкофажем[®], Амарилом[®]

З метою вивчення загальних тенденцій змін лабораторних показників залежно від способу лікування проаналізували показники до і після проведеної медикаментозної інтервенції всіх досліджених хворих на ЦД-2.

Зміни лабораторних показників до і після лікування Піогларом[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 відображені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Зміни показників до і після лікування Піогларом[®] досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m, n=44)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	30,47±4,20	23,74±5,82	0,342
ЛДГ, МО/л	168,95±3,73	177,15±4,35	0,154
Глюкоза, ммоль/л	13,09±0,72	12,05±0,77	0,330
Заг. холестерин, ммоль/л	5,96±0,24	6,11±0,25	0,700
Тригліцериди, ммоль/л	2,97±0,63	1,82±0,13	0,097*
ЛПВГ, ммоль/л	1,22±0,05	1,32±0,04	0,156
ЛПНГ, ммоль/л	3,73±0,16	4,03±0,19	0,248
НbA1c, %	10,16±0,38	9,96±0,51	0,751
Лактат, ммоль/л	1,73±0,19	1,86±0,19	0,621
ФНП-α, пг/мл	13,72±1,04	10,85±0,67	0,026**
СРП, мг/л	5,35±0,63	5,63±2,27	0,901
С-пептид, пмоль/л	833,90±57,67	716,91±58,56	0,160
Інсулін, мМО/мл	10,35±1,37	7,12±0,86	0,049**
НОМА-β, ум.од.	30,41±5,73	27,09±5,44	0,677
НОМА-IR, ум.од.	5,55±0,77	3,57±0,48	0,038**

Показник	До лікування	Після лікування	p
Сечова кислота, мкмоль/л	294,20±47,42	333,37±34,22	0,504
ІМТ, кг/м ²	32,40±1,10	31,96±1,24	0,795
Тестостерон, нмоль/л	4,26±1,16	4,35±1,21	0,956
Кортизол, нмоль/л	339,95±22,87	379,04±30,03	0,306
SHBG, нмоль/л	35,21±4,15	44,12±6,19	0,238
Лептин, нг/мл	36,40±6,91	28,38±5,79	0,377
Адипонектин, мкг/мл	8,83±0,63	16,21±2,15	0,001**
Глюкагон, нг/мл	0,95±0,07	1,11±0,11	0,272
Резистин, нг/мл	6,38±0,46	5,93±0,38	0,467
VCAM-1, нг/мл	987±202	1659±217	0,028**
НЕЖК, мг/дл	17,98±2,38	16,92±1,74	0,720

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

Після лікування Піогларом[®] інсулін ($p=0,049$), ФНП- α ($p=0,026$) і НОМА-IR ($p=0,038$) достовірно знижувались, тоді як адипонектин і VCAM-1 виявили достовірні зміни в напрямі підвищення ($p=0,001$, $p=0,028$ відповідно). Тенденцію до достовірної відмінності в напрямі до зниження констатовано й за даними тригліцеридів ($p=0,097$).

Зміни лабораторних показників до і після лікування Глюкофажем[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 відображені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Зміни показників до і після лікування Глюкофажем[®] досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m, n=44)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	30,47±4,20	27,30±5,01	0,626
ЛДГ, МО/л	168,95±3,73	157,69±3,44	0,031**
Глюкоза, ммоль/л	13,09±0,72	11,51±0,69	0,126
Заг. холестерин, ммоль/л	5,96±0,24	5,58±0,22	0,258
Тригліцериди, ммоль/л	2,97±0,63	2,12±0,30	0,257

Показник	До лікування	Після лікування	p
ЛПВГ, ммоль/л	1,22±0,05	1,25±0,05	0,629
ЛПНГ, ммоль/л	3,73±0,16	3,54±0,15	0,419
НbA1c, %	10,16±0,38	9,16±0,40	0,078*
Лактат, ммоль/л	1,73±0,19	2,18±0,34	0,229
ФНП-α, пг/мл	13,72±1,04	13,18±0,94	0,704
СРП, мг/л	5,35±0,63	4,35±0,75	0,311
С-пептид, пмоль/л	833,90±57,67	783,4±59,36	0,545
Інсулін, мМО/мл	10,35±1,37	8,19±0,73	0,187
НОМА-β, ум.од.	30,41±5,73	26,86±3,31	0,606
НОМА-IR, ум.од.	5,55±0,77	3,99±0,45	0,098*
Сечова кислота, мкмоль/л	294,20±47,42	335,85±23,45	0,426
ІМТ, кг/м ²	32,40±1,10	31,98±1,08	0,873
Тестостерон, нмоль/л	4,26±1,16	4,42±1,12	0,924
Кортизол, нмоль/л	339,95±22,87	369,10±30,31	0,440
SHBG, нмоль/л	35,21±4,15	37,33±6,36	0,775
Лептин, нг/мл	36,40±6,91	23,19±4,84	0,090*
Адипонектин, мкг/мл	8,83±0,63	11,13±1,08	0,063*
Глюкагон, нг/мл	0,95±0,07	1,22±0,11	0,049**
Резистин, нг/мл	6,38±0,46	6,79±0,47	0,545
VCAM-1, нг/мл	987±202	1561±213	0,061*
НЕЖК, мг/дл	17,98±2,38	18,03±2,29	0,988

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

Лікування Глюкофажем[®] виявило достовірні зміни в напрямі до зниження ЛДГ ($p=0,031$) і тенденцію за даними індексу НОМА-IR ($p=0,098$). Вміст глюкагону достовірно підвищувався ($p=0,049$). Тенденція до достовірної відмінності в напрямі до зниження спостерігалась за даними НbA1c ($p=0,078$), лептину ($p=0,090$), у напрямі до підвищення – за даними адипонектину ($p=0,063$) і VCAM-1 ($p=0,061$).

Зміни лабораторних показників до і після лікування Амарилом[®] усіх хворих на ЦД-2 подано в табл. 3.3.

Зміни показників до і після лікування Амарилом[®] досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m, n=44)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	30,47±4,20	27,21±4,78	0,610
ЛДГ, МО/л	168,95±3,73	179,39±4,99	0,092*
Глюкоза, ммоль/л	13,09±0,72	10,77±0,72	0,029**
Заг. холестерин, ммоль/л	5,96±0,24	5,89±0,26	0,846
Тригліцериди, ммоль/л	2,97±0,63	2,37±0,30	0,432
ЛПВГ, ммоль/л	1,22±0,05	1,24±0,04	0,741
ЛПНГ, ммоль/л	3,73±0,16	3,77±0,20	0,875
НbA1c, %	10,16±0,38	8,64±0,41	0,008**
Лактат, ммоль/л	1,73±0,19	1,42±0,14	0,297
ФНП-α, пг/мл	13,72±1,04	11,46±0,66	0,087*
СРП, мг/л	5,35±0,63	5,73±1,04	0,744
С-пептид, пмоль/л	833,90±57,67	931,91±83,02	0,321
Інсулін, мМО/мл	10,35±1,37	9,84±1,08	0,781
НОМА-β, ум.од.	30,41±5,73	45,70±8,00	0,090*
НОМА-IR, ум.од.	5,55±0,77	4,43±0,54	0,263
Сечова кислота, мкмоль/л	294,20±47,42	308,10±77,33	0,876
ІМТ, кг/м ²	32,40±1,10	33,02±1,44	0,853
Тестостерон, нмоль/л	4,26±1,16	3,50±1,19	0,660
Кортизол, нмоль/л	339,95±22,87	379,77±29,30	0,283
SHBG, нмоль/л	35,21±4,15	35,47±6,89	0,973
Лептин, нг/мл	36,40±6,91	33,88±7,49	0,807
Адипонектин, мкг/мл	8,83±0,63	9,91±0,83	0,297
Глюкагон, нг/мл	0,95±0,07	1,10±0,07	0,210
Резистин, нг/мл	6,38±0,46	6,24±0,44	0,834
VCAM-1, нг/мл	987±202	2133±264	0,001**
НЕЖК, мг/дл	17,98±2,38	17,29±2,14	0,832

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

У результаті лікування Амарилом[®] виявлено достовірні зміни в напрямі до зниження вмісту глюкози в крові натще ($p=0,029$) і НbA1c ($p=0,008$) та протилежну тенденцію змін VCAM-1 ($p=0,001$). Тенденція до

достовірної відмінності в напрямі до зниження виявлена у ФНП- α ($p=0,087$), до підвищення – у ЛДГ ($p=0,092$) і НОМА- β ($p=0,090$)

На наступному етапі порівняли препарати між собою щоб з'ясувати їх сильні і слабкі сторони щодо впливу на лабораторні показники.

Зміни показників до і після лікування Піогларом[®] та Глюкофажем[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 подано в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Глюкофажем[®]
досліджуваних хворих на ЦД-2 (M \pm m)**

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Глюкофажем [®]	p
АлТ, МО/л	23,74 \pm 5,82	27,30 \pm 5,01	0,645
ЛДГ, МО/л	177,15 \pm 4,35	157,69 \pm 3,44	<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	12,05 \pm 0,77	11,51 \pm 0,69	0,612
Заг. холестерин, ммоль/л	6,11 \pm 0,25	5,58 \pm 0,22	0,128
Тригліцериди, ммоль/л	1,82 \pm 0,13	2,12 \pm 0,30	0,362
ЛПВГ, ммоль/л	1,32 \pm 0,04	1,25 \pm 0,05	0,349
ЛПНГ, ммоль/л	4,03 \pm 0,19	3,54 \pm 0,15	0,057*
НьА1с, %	9,961 \pm 0,51	9,16 \pm 0,40	0,231
Лактат, ммоль/л	1,86 \pm 0,19	2,18 \pm 0,34	0,394
ФНП- α , пг/мл	10,85 \pm 0,67	13,18 \pm 0,94	0,049**
СРП, мг/л	5,63 \pm 2,27	4,35 \pm 0,75	0,595
С-пептид, пмоль/л	716,91 \pm 58,56	783,4 \pm 59,36	0,427
Інсулін, мМО/мл	7,12 \pm 0,86	8,19 \pm 0,73	0,351
НОМА- β , ум.од.	27,09 \pm 5,44	26,86 \pm 3,31	0,971
НОМА-IR, ум.од.	3,57 \pm 0,48	3,99 \pm 0,45	0,533
Сечова кислота, мкмоль/л	333,37 \pm 34,22	335,85 \pm 23,45	0,954
ІМТ, кг/м ²	31,96 \pm 1,24	31,98 \pm 1,08	0,919
Тестостерон, нмоль/л	4,35 \pm 1,21	4,42 \pm 1,12	0,969
Кортизол, нмоль/л	379,04 \pm 30,03	369,10 \pm 30,31	0,817
SHBG, нмоль/л	44,12 \pm 6,19	37,33 \pm 6,36	0,452
Лептин, нг/мл	28,38 \pm 5,79	23,19 \pm 4,84	0,504
Адипонектин, мкг/мл	16,21 \pm 2,15	11,13 \pm 1,08	0,053*
Глюкагон, нг/мл	1,11 \pm 0,11	1,22 \pm 0,11	0,486
Резистин, нг/мл	5,93 \pm 0,38	6,79 \pm 0,47	0,163
VCAM-1, нг/мл	1659 \pm 217	1561 \pm 213	0,753

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Глюкофажем [®]	p
НЕЖК, мг/дл	16,92±1,74	18,03±2,29	0,705

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

Порівняння отриманих лабораторних показників після лікування Піогларом[®] і Глюкофажем[®] виявило достовірні відмінності з тенденцією до зниження за ЛДГ ($p < 0,001$) та підвищення за ФНП- α ($p = 0,049$). З'ясували також, що під впливом Глюкофажу[®] в порівнянні з Піогларом[®] ЛПНГ та адипонектин мали достовірну тенденцію до зниження ($p = 0,057$, $p = 0,053$ відповідно).

Порівняльна характеристика лабораторних показників після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®] у всіх досліджуваних хворих на ЦД-2 відображена у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®]
досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
АлТ, МО/л	23,74±5,82	27,21±4,78	0,651
ЛДГ, МО/л	177,15±4,35	179,39±4,99	0,735
Глюкоза, ммоль/л	12,05±0,77	10,77±0,72	0,235
Заг. холестерин, ммоль/л	6,11±0,25	5,89±0,26	0,570
Тригліцериди, ммоль/л	1,82±0,13	2,37±0,30	0,093*
ЛПВГ, ммоль/л	1,32±0,04	1,24±0,04	0,264
ЛПНГ, ммоль/л	4,03±0,19	3,77±0,20	0,366

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
НbA1c, %	9,961±0,51	8,64±0,41	0,051*
Лактат, ммоль/л	1,86±0,19	1,42±0,14	0,125
ФНП-α, пг/мл	10,85±0,67	11,46±0,66	0,526
СРП, мг/л	5,63±2,27	5,73±1,04	0,968
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	0,051*
НОМА-β, ум.од.	27,09±5,44	45,70±8,00	0,054*
НОМА-IR, ум.од.	3,57±0,48	4,43±0,54	0,244
Сечова кислота, мкмоль/л	333,37±34,22	308,10±77,33	0,733
ІМТ, кг/м ²	31,96±1,24	33,02±1,44	0,676
Тестостерон, нмоль/л	4,35±1,21	3,50±1,19	0,632
Кортизол, нмоль/л	379,04±30,03	379,77±29,30	0,986
SHBG, нмоль/л	44,12±6,19	35,47±6,89	0,364
Лептин, нг/мл	28,38±5,79	33,88±7,49	0,558
Адипонектин, мкг/мл	16,21±2,15	9,91±0,83	0,022**
Глюкагон, нг/мл	1,11±0,11	1,10±0,07	0,967
Резистин, нг/мл	5,93±0,38	6,24±0,44	0,608
VCAM-1, нг/мл	1659±217	2133±264	0,171
НЕЖК, мг/дл	16,92±1,74	17,29±2,14	0,895

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

Лікування Амарилом[®] у порівнянні з Піогларом[®] виявило достовірне підвищення С-пептиду ($p=0,035$) і зниження адипонектину ($p=0,022$). Тенденцію до достовірної відмінності в напрямі до підвищення на користь Амарилу[®] спостерігали за даними тригліцеридів ($p=0,093$), інсуліну ($p=0,051$), НОМА-β ($p=0,054$) та в напрямі до зниження НbA1c ($p=0,051$).

Зміни лабораторних показників після лікування Глюкофажем[®] і Амарилом[®] у всіх досліджуваних хворих на ЦД-2 відображені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Амарилом[®]
досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
АлТ, МО/л	27,30±5,01	27,21±4,78	0,989
ЛДГ, МО/л	157,69±3,44	179,39±4,99	<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	11,51±0,69	10,77±0,72	0,462
Заг. холестерин, ммоль/л	5,58±0,22	5,89±0,26	0,361
Тригліцериди, ммоль/л	2,12±0,30	2,37±0,30	0,564
ЛПВГ, ммоль/л	1,25±0,05	1,24±0,04	0,873
ЛПНГ, ммоль/л	3,54±0,15	3,77±0,20	0,370
НьА1с, %	9,16±0,40	8,64±0,41	0,366
Лактат, ммоль/л	2,18±0,34	1,42±0,14	0,060*
ФНП-α, пг/мл	13,18±0,94	11,46±0,66	0,150
СРП, мг/л	4,35±0,75	5,73±1,04	0,281
С-пептид, пмоль/л	783,4±59,36	931,91±83,02	0,145
Інсулін, мМО/мл	8,19±0,73	9,84±1,08	0,203
НОМА-β, ум.од.	26,86±3,31	45,70±8,00	0,028**
НОМА-IR, ум.од.	3,99±0,45	4,43±0,54	0,538
Сечова кислота, мкмоль/л	335,85±23,45	308,10±77,33	0,651
ІМТ, кг/м ²	31,98±1,08	33,02±1,44	0,743
Тестостерон, нмоль/л	4,42±1,12	3,50±1,19	0,579
Кортизол, нмоль/л	369,10±30,31	379,77±29,30	0,801
SHBG, нмоль/л	37,33±6,36	35,47±6,89	0,844
Лептин, нг/мл	23,19±4,84	33,88±7,49	0,225
Адипонектин, мкг/мл	11,13±1,08	9,91±0,83	0,393
Глюкагон, нг/мл	1,22±0,11	1,10±0,07	0,400
Резистин, нг/мл	6,79±0,47	6,24±0,44	0,399
VCAM-1, нг/мл	1561±213	2133±264	0,101
НЕЖК, мг/дл	18,03±2,29	17,29±2,14	0,818

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

Вміст ЛДГ та індекс НОМА-β достовірно підвищувалися ($p < 0,001$; $p = 0,028$ відповідно) на користь Амарилу[®]. Водночас спостерігали тенденцію до достовірності зниження лактату ($p = 0,06$). За результатами інших

лабораторних показників та індексів достовірної різниці змін чи тенденцій не було виявлено.

3.2. Порівняльна оцінка результатів біохімічних та імуноферментних досліджень після лікування Піогларом[®], Глюкофажем[®], Амарилом[®] по групах дослідження

Порівняння отриманих результатів до і після лікування певним препаратом було проаналізовано й по групах. Це дало можливість підтвердити наявність або виявити відсутність, констатованих вище властивостей.

Розподіл змін у хворих 1-ї групи під впливом лікування Піогларом[®] показано в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Зміни показників до і після лікування Піогларом[®] у 1-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=15)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	35,49±11,32	33,48±16,91	0,920
ЛДГ, МО/л	171,70±6,61	174,80±8,65	0,774
Глюкоза, ммоль/л	13,74±1,16	12,52±1,09	0,458
Заг. холестерин, ммоль/л	5,19±0,30	5,54±0,33	0,441
Тригліцериди, ммоль/л	2,16±0,24	1,70±0,21	0,167
ЛПВГ, ммоль/л	1,10±0,07	1,26±0,07	0,159
ЛПНГ, ммоль/л	3,23±0,23	3,72±0,28	0,185
НbA1c, %	10,10±0,73	9,83±0,86	0,813
Лактат, ммоль/л	1,44±0,17	2,10±0,49	0,205
ФНП-α, пг/мл	12,42±1,09	9,24±1,03	0,045**
СРП, мг/л	4,39±0,81	2,65±0,60	0,089*
С-пептид, пмоль/л	850,90±100,36	776,10±104,20	0,610
Інсулін, мМО/мл	12,41±3,04	7,75±1,53	0,204
НОМА-β, ум.од.	35,31±12,34	23,64±5,82	0,412
НОМА-IR, ум.од.	6,47±1,48	4,04±0,88	0,180

Продовж. табл. 3.7

Показник	До лікування	Після лікування	p
ІМТ, кг/м ²	30,75±1,49	30,42±1,52	0,879
Кортизол, нмоль/л	367,60±48,59	392,80±56,18	0,741
Лептин, нг/мл	26,71±8,88	24,58±6,92	0,854
Адипонектин, мкг/мл	8,26±1,17	12,34±1,45	0,046**
Глюкагон, нг/мл	0,82±0,07	0,91±0,09	0,455
Резистин, нг/мл	7,65±1,07	6,13±0,87	0,292
VCAM-1, нг/мл	721,10±211,17	1096±53,81	0,107
НЕЖК, мг/дл	17,45±4,65	15,36±2,33	0,707

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

Обраний нами дизайн активно контрольованого перехресного дослідження з кратними визначеннями, варіант вибірки з ротацією дають змогу провести більш точну оцінку отриманих даних для зіставлення статистичних висновків між вибірками.

У результаті проведеного дослідження у 1-й групі хворих виявлено достовірні зміни на тлі призначення Піоглару[®] лише за даними ФНП-α ($p=0,045$) і адипонектину ($p=0,046$).

Розподіл змін у хворих 1-ї групи під впливом лікування Глюкофажем[®] подано в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Зміни показників до і після лікування Глюкофажем[®] у 1-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=15)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	35,49±11,32	32,69±14,55	0,878
ЛДГ, МО/л	171,70±6,61	153,20±6,77	0,064*
Глюкоза, ммоль/л	13,74±1,16	10,10±0,91	0,026**
Заг. холестерин, ммоль/л	5,19±0,30	4,96±0,37	0,642
Тригліцериди, ммоль/л	2,16±0,24	1,74±0,25	0,244

Продовж. табл. 3.8

Показник	До лікування	Після лікування	p
ЛПВГ, ммоль/л	1,10±0,07	1,17±0,09	0,591
ЛПНГ, ммоль/л	3,23±0,23	3,04±0,29	0,609
НbA1c, %	10,10±0,73	8,62±0,78	0,182
Лактат, ммоль/л	1,44±0,17	2,66±0,59	0,046**
ФНП-α, пг/мл	12,42±1,09	12,51±1,14	0,956
СРП, мг/л	4,39±0,81	2,70±0,62	0,123
С-пептид, пмоль/л	850,90±100,36	730,40±96,47	0,402
Інсулін, мМО/мл	12,41±3,04	7,58±1,04	0,185
НОМА-β, ум.од.	35,31±12,34	29,68±5,42	0,696
НОМА-IR, ум.од.	6,47±1,48	3,34±0,57	0,077*
ІМТ, кг/м ²	30,75±1,49	30,21±1,64	0,808
Кортизол, нмоль/л	367,60±48,59	410,20±62,03	0,596
Лептин, нг/мл	26,71±8,88	21,92±5,96	0,679
Адипонектин, мкг/мл	8,26±1,17	14,27±3,49	0,075*
Глюкагон, нг/мл	0,82±0,07	1,18±0,07	0,007**
Резистин, нг/мл	7,65±1,07	6,48±0,74	0,450
VCAM-1, нг/мл	721,10±211,17	1363±73,32	0,040**
НЕЖК, мг/дл	17,45±4,65	11,69±2,31	0,337

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)

У результаті проведеного дослідження в 1-й групі хворих виявлено достовірні зміни на тлі призначення Глюкофажу[®] за даними глюкози натще ($p=0,026$), лактату ($p=0,046$) і глюкагону ($p=0,007$).

Розподіл змін у хворих 1-ї групи під впливом лікування Амарилом[®] подано в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Зміни показників до і після лікування Амарилом[®] у 1-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=15)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	35,49±11,32	40,81±17,51	0,791

Продовж. табл. 3.9

Показник	До лікування	Після лікування	p
ЛДГ, МО/л	171,70±6,61	180,80±12,18	0,481
Глюкоза, ммоль/л	13,74±1,16	9,41±1,08	0,017**
Заг. холестерин, ммоль/л	5,19±0,30	5,27±0,54	0,891
Тригліцериди, ммоль/л	2,16±0,24	2,02±0,31	0,729
ЛПВГ, ммоль/л	1,10±0,07	1,16±0,11	0,646
ЛПНГ, ммоль/л	3,23±0,23	3,24±0,38	0,977
НbA1c, %	10,10±0,73	7,73±0,63	0,032**
Лактат, ммоль/л	1,44±0,17	1,46±0,11	0,942
ФНП-α, пг/мл	12,42±1,09	11,38±1,59	0,585
СРП, мг/л	4,39±0,81	3,20±0,74	0,323
С-пептид, пмоль/л	850,90±100,36	895,20±130,35	0,787
Інсулін, мМО/мл	12,41±3,04	8,58±1,18	0,357
НОМА-β, ум.од.	35,31±12,34	49,07±13,65	0,474
НОМА-IR, ум.од.	6,47±1,48	3,43±0,72	0,135
ІМТ, кг/м ²	30,75±1,49	31,32±1,92	0,814
Кортизол, нмоль/л	367,60±48,59	366,80±74,69	0,992
Лептин, нг/мл	26,71±8,88	23,88±7,29	0,816
Адипонектин, мкг/мл	8,26±1,17	8,17±0,83	0,955
Глюкагон, нг/мл	0,823±0,07	0,94±0,03	0,229
Резистин, нг/мл	7,65±1,07	5,46±0,88	0,184
VCAM-1, нг/мл	721,10±211,17	1858±77,01	0,001**
НЕЖК, мг/дл	17,45±4,65	12,14±0,93	0,396

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)

У результаті проведеного дослідження в 1-й групі хворих виявлено достовірні зміни на тлі призначення Амарилу[®] за даними глюкози натще ($p=0,017$), НbA1c ($p=0,032$), VCAM-1 ($p=0,001$).

Порівнявши лабораторні дані хворих 1-ї групи до і після лікування кожним препаратом окремо, вирішили з'ясувати наявність змін між результатами на тлі лікування трьома досліджуваними препаратами.

Порівняльні дані щодо впливу Піоглару[®] і Глюкофажу[®] на лабораторні показники у 1-й групі подано в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

**Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Глюкофажем[®] у 1-й групі
хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Глюкофажем [®]	p
АлТ, МО/л	33,48±16,91	32,69±14,55	0,972
ЛДГ, МО/л	174,80±8,65	153,20±6,77	0,064
Глюкоза, ммоль/л	12,52±1,09	10,10±0,91	0,106
Заг. холестерин, ммоль/л	5,54±0,33	4,96±0,37	0,261
Тригліцериди, ммоль/л	1,70±0,21	1,74±0,25	0,916
ЛПВГ, ммоль/л	1,26±0,07	1,17±0,09	0,481
ЛПНГ, ммоль/л	3,72±0,28	3,04±0,29	0,106
НьА1с, %	9,83±0,86	8,62±0,78	0,313
Лактат, ммоль/л	2,10±0,49	2,66±0,59	0,490
ФНП-α, пг/мл	9,24±1,03	12,51±1,14	0,045**
СРП, мг/л	2,65±0,60	2,70±0,62	0,946
С-пептид, пмоль/л	776,10±104,20	730,40±96,47	0,751
Інсулін, мМО/мл	7,75±1,53	7,58±1,04	0,927
НОМА-β, ум.од.	23,64±5,82	29,68±5,42	0,458
НОМА-IR, ум.од.	4,04±0,88	3,34±0,57	0,520
ІМТ, кг/м ²	30,42±1,52	30,21±1,64	0,924
Кортизол, нмоль/л	392,80±56,18	410,20±62,03	0,840
Лептин, нг/мл	24,58±6,92	21,92±5,96	0,782
Адипонектин, мкг/мл	12,34±1,45	14,27±3,49	0,580
Глюкагон, нг/мл	0,912±0,09	1,18±0,07	0,058
Резистин, нг/мл	6,13±0,87	6,48±0,74	0,789
VCAM-1, нг/мл	1096±53,81	1363±73,32	0,012**
НЕЖК, мг/дл	15,36±2,33	11,69±2,31	0,291

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Порівняння даних після лікування між Піогларом[®] і Глюкофажем[®] хворих 1-ї групи виявили достовірні зростання вмісту ФНП-α (p=0,045) і VCAM-1 (p=0,012) під впливом Глюкофажу[®]

Порівняльна характеристика впливу Піоглару[®] і Амарилу[®] на зміни лабораторних показників у 1-й групі подана в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

**Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®] у 1-й групі
хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
АлТ, МО/л	33,48±16,91	40,81±17,51	0,772
ЛДГ, МО/л	174,80±8,65	180,80±12,18	0,685
Глюкоза, ммоль/л	12,52±1,09	9,41±1,08	0,061
Заг. холестерин, ммоль/л	5,54±0,33	5,27±0,54	0,653
Тригліцериди, ммоль/л	1,70±0,21	2,02±0,31	0,386
ЛПВГ, ммоль/л	1,26±0,07	1,16±0,11	0,483
ЛПНГ, ммоль/л	3,72±0,28	3,24±0,38	0,314
НьА1с, %	9,83±0,86	7,73±0,63	0,078
Лактат, ммоль/л	2,10±0,49	1,46±0,11	0,370
ФНП-α, пг/мл	9,24±1,03	11,38±1,59	0,252
СРП, мг/л	2,65±0,60	3,20±0,74	0,571
С-пептид, пмоль/л	776,10±104,20	895,20±130,35	0,477
Інсулін, мМО/мл	7,75±1,53	8,58±1,18	0,696
НОМА-β, ум.од.	23,64±5,82	49,07±13,65	0,069
НОМА-IR, ум.од.	4,04±0,88	3,43±0,72	0,623
ІМТ, кг/м ²	30,42±1,52	31,32±1,92	0,714
Кортизол, нмоль/л	392,80±56,18	366,80±74,69	0,782
Лептин, нг/мл	24,58±6,92	23,88±7,29	0,946
Адипонектин, мкг/мл	12,34±1,45	8,17±0,83	0,050**
Глюкагон, нг/мл	0,91±0,09	0,94±0,03	0,772
Резистин, нг/мл	6,13±0,87	5,46±0,88	0,620
VCAM-1, нг/мл	1096±53,81	1858±77,01	<0,001**
НЕЖК, мг/дл	15,36±2,33	12,14±0,93	0,293

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Порівняння даних після лікування хворих 1-ї групи між Піогларом[®] Амарилом[®] виявило достовірне підвищення вмісту VCAM-1 (p<0,001) під впливом Амарилу[®] але зростання рівня адипонектину (p=0,05) на тлі лікування Піогларом[®].

Коли порівняли результати лікування хворих 1-ї групи Глюкофажем[®] і Амарилом[®] констатували достовірне зростання активності ЛДГ (p=0,048),

вмісту VCAM-1 ($p=0,001$) та достовірне зниження рівня вмісту глюкагону ($p=0,023$) під впливом Амарилу[®].

Порівняльна характеристика впливу Глюкофажу[®] і Амарилу[®] на лабораторні показники у 1-й групі подана в табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Амарилом[®] у 1-й групі хворих на ЦД-2 (M±m)

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
АлТ, МО/л	32,69±14,55	40,81±17,51	0,723
ЛДГ, МО/л	153,20±6,77	180,80±12,18	0,048**
Глюкоза, ммоль/л	10,10±0,91	9,41±1,08	0,630
Заг. холестерин, ммоль/л	4,96±0,37	5,27±0,54	0,639
Тригліцериди, ммоль/л	1,74±0,25	2,02±0,31	0,490
ЛПВГ, ммоль/л	1,17±0,09	1,16±0,11	0,971
ЛПНГ, ммоль/л	3,04±0,29	3,24±0,38	0,674
НьА1с, %	8,62±0,78	7,73±0,63	0,398
Лактат, ммоль/л	2,66±0,59	1,46±0,11	0,152
ФНП-α, пг/мл	12,51±1,14	11,38±1,59	0,563
СРП, мг/л	2,70±0,62	3,20±0,74	0,619
С-пептид, пмоль/л	730,40±96,47	895,20±130,35	0,312
Інсулін, мМО/мл	7,58±1,04	8,58±1,18	0,534
НОМА-β, ум.од.	29,68±5,42	49,07±13,65	0,161
НОМА-IR, ум.од.	3,34±0,57	3,43±0,72	0,920
ІМТ, кг/м ²	30,21±1,64	31,32±1,92	0,662
Кортизол, нмоль/л	410,20±62,03	366,80±74,69	0,666
Лептин, нг/мл	21,92±5,96	23,88±7,29	0,840
Адипонектин, мкг/мл	14,27±3,49	8,17±0,83	0,128
Глюкагон, нг/мл	1,18±0,07	0,94±0,03	0,023**
Резистин, нг/мл	6,48±0,74	5,46±0,88	0,407
VCAM-1, нг/мл	1363±73,32	1858±77,01	0,001**
НЕЖК, мг/дл	11,69±2,31	12,14±0,93	0,871

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p<0,05$)

У результаті лікування Глюкофажем[®] хворих 2-ї групи виявили достовірні зміни лише вмісту VCAM-1 ($p=0,001$).

Розподіл змін у хворих 2-ї групи під впливом лікування Глюкофажем[®] подано в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Зміни показників до і після лікування Глюкофажем[®] у 2-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=17)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	27,71±3,62	26,03±4,04	0,759
ЛДГ, МО/л	165,50±5,60	160,00±4,35	0,439
Глюкоза, ммоль/л	13,10±1,32	12,19±1,22	0,617
Заг. холестерин, ммоль/л	6,56±0,52	6,01±0,36	0,384
Тригліцериди, ммоль/л	4,36±1,64	2,37±0,59	0,264
ЛПВГ, ммоль/л	1,33±0,09	1,32±0,07	0,938
ЛПНГ, ммоль/л	3,82±0,31	3,79±0,21	0,945
НьА1с, %	10,71±0,59	9,39±0,64	0,144
Лактат, ммоль/л	2,27±0,49	1,80±0,36	0,465
ФНП-α, пг/мл	16,07±2,45	13,94±1,86	0,488
СРП, мг/л	5,92±1,32	5,03±1,33	0,641
С-пептид, пмоль/л	811,30±101,30	824,10±94,95	0,927
Інсулін, мМО/мл	9,72±1,76	9,11±1,31	0,780
НОМА-β, ум.од.	24,02±4,53	29,06±5,93	0,507
НОМА-IR, ум.од.	5,98±1,48	4,52±0,84	0,394
ІМТ, кг/м ²	33,75±1,55	33,16±1,39	0,778
Кортизол, нмоль/л	266,80±16,95	361,00±54,88	0,120
Лептин, нг/мл	33,75±10,80	27,16±9,31	0,648
Адипонектин, мкг/мл	9,72±0,84	10,48±0,83	0,535
Глюкагон, нг/мл	1,19±0,14	1,33±0,19	0,581
Резистин, нг/мл	5,88±0,47	6,58±0,77	0,449
VCAM-1, нг/мл	697,20±92,78	1145±59,04	0,001**
НЕЖК, мг/дл	15,17±1,81	21,42±3,68	0,203

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

У результаті лікування Піогларом[®] хворих 2-ї групи виявлено достовірні зміни вмісту адипонектину (p<0,017) і VCAM-1 (p<0,001).

Розподіл змін у хворих 2-ї групи під впливом лікування Піогларом[®] подано в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Зміни показників до і після лікування Піогларом[®] у 2-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=17)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	27,71±3,62	18,85±2,23	0,063*
ЛДГ, МО/л	165,50±5,60	182,20±7,38	0,077*
Глюкоза, ммоль/л	13,10±1,32	12,45±1,66	0,761
Заг. холестерин, ммоль/л	6,56±0,52	6,42±0,57	0,856
Тригліцериди, ммоль/л	4,36±1,64	1,96±0,30	0,205
ЛПВГ, ммоль/л	1,33±0,09	1,38±0,10	0,696
ЛПНГ, ммоль/л	3,82±0,31	4,15±0,37	0,500
НbA1c, %	10,71±0,59	10,13±0,98	0,608
Лактат, ммоль/л	2,27±0,49	1,91±0,37	0,578
ФНП-α, пг/мл	16,07±2,45	11,64±1,13	0,143
СРП, мг/л	5,92±1,32	4,60±1,96	0,568
С-пептид, пмоль/л	811,30±101,30	700,10±109,1	0,464
Інсулін, мМО/мл	9,72±1,76	7,10±1,68	0,300
НОМА-β, ум.од.	24,02±4,53	24,38±7,77	0,967
НОМА-IR, ум.од.	5,98±1,48	3,88±1,03	0,278
ІМТ, кг/м ²	33,75±1,55	33,51±1,94	0,921
Кортизол, нмоль/л	266,80±16,95	377,80±61,16	0,099*
Лептин, нг/мл	33,75±10,80	25,24±9,73	0,566
Адипонектин, мкг/мл	9,72±0,84	16,37±2,27	0,017**
Глюкагон, нг/мл	1,19±0,14	1,35±0,24	0,604
Резистин, нг/мл	5,88±0,47	5,85±0,61	0,964
VCAM-1, нг/мл	697,20±92,78	1560±54,50	<0,001**
НЕЖК, мг/дл	15,17±1,81	19,18±3,64	0,351

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)
2. * – тенденція достовірних змін (0,05<p<0,1)

У результаті лікування Амарилом[®] у хворих 2-ї групи виявили достовірні зміни вмісту VCAM-1 (p=0,008).

Розподіл змін у хворих 2-ї групи під впливом лікування Амарилом[®] подано в табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Зміни показників до і після лікування Амарилом[®] у 2-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=17)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	27,71±3,62	23,82±2,85	0,438
ЛДГ, МО/л	165,50±5,60	173,40±5,66	0,334
Глюкоза, ммоль/л	13,10±1,32	12,20±1,31	0,643
Заг. холестерин, ммоль/л	6,56±0,52	6,12±0,52	0,564
Тригліцериди, ммоль/л	4,36±1,64	3,11±0,74	0,541
ЛПВГ, ммоль/л	1,33±0,09	1,29±0,09	0,750
ЛПНГ, ммоль/л	3,82±0,31	3,86±0,41	0,930
НbA1c, %	10,71±0,59	9,40±0,79	0,190
ФНП-α, пг/мл	16,07±2,45	12,38±1,08	0,234
СРП, мг/л	5,92±1,32	6,88±1,96	0,677
С-пептид, пмоль/л	811,30±101,30	1027±183,80	0,278
Інсулін, мМО/мл	9,72±1,76	11,24±2,52	0,616
НОМА-β, ум.од.	24,02±4,53	37,07±12,40	0,282
НОМА-IR, ум.од.	5,98±1,48	5,50±1,23	0,816
ІМТ, кг/м ²	33,75±1,55	34,45±2,09	0,788
Кортизол, нмоль/л	266,80±16,95	351,83±44,04	0,703
Лептин, нг/мл	33,75±10,80	21,00±5,75	0,447
Адипонектин, мкг/мл	9,72±0,84	12,12±1,52	0,158
Глюкагон, нг/мл	1,19±0,14	1,27±0,22	0,766
Резистин, нг/мл	5,88±0,47	6,21±0,64	0,690
VCAM-1, нг/мл	697,20±92,78	2184±586,79	0,008**
НЕЖК, мг/дл	15,17±1,81	13,57±2,30	0,590

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Порівняння лабораторних показників після лікування між препаратами (Піоглар[®], Глюкофаж[®], Амарил[®]) у хворих 2-ї групи дало можливість з'ясувати їх відмінності.

Порівняння впливу Глюкофажу[®] і Піоглару[®] на лабораторні показники у 2-й групі відображає табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Піогларом[®] у 2-й групі хворих на ЦД-2 (M±m)

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Піогларом [®]	p
АлТ, МО/л	26,03±4,04	18,85±2,23	0,165
ЛДГ, МО/л	160,01±4,35	182,20±7,38	0,010**
Глюкоза, ммоль/л	12,19±1,22	12,45±1,66	0,896
Заг. холестерин, ммоль/л	6,01±0,36	6,42±0,57	0,531
Тригліцериди, ммоль/л	2,37±0,59	1,96±0,30	0,568
ЛПВГ, ммоль/л	1,32±0,07	1,38±0,10	0,610
ЛПНГ, ммоль/л	3,79±0,21	4,15±0,37	0,393
НьА1с, %	9,39±0,64	10,13±0,98	0,515
ФНП-α, пг/мл	13,94±1,86	11,64±1,13	0,352
СРП, мг/л	5,03±1,33	4,60±1,96	0,851
С-пептид, пмоль/л	824,10±94,95	700,10±109,1	0,399
Інсулін, мМО/мл	9,11±1,31	7,10±1,68	0,348
НОМА-β, ум.од.	29,06±5,93	24,38±7,77	0,629
НОМА-IR, ум.од.	4,52±0,84	3,88±1,03	0,628
ІМТ, кг/м ²	33,16±1,39	33,51±1,94	0,881
Кортизол, нмоль/л	361,01±54,88	377,80±61,16	0,839
Лептин, нг/мл	27,16±9,31	25,24±9,73	0,888
Адипонектин, мкг/мл	10,48±0,83	16,37±2,27	0,025**
Глюкагон, нг/мл	1,33±0,19	1,35±0,24	0,968
Резистин, нг/мл	6,58±0,77	5,85±0,61	0,467
VCAM-1, нг/мл	1145±59,04	1560±54,50	<0,001**
НЕЖК, мг/дл	21,42±3,68	19,18±3,64	0,678

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Після лікування хворих 2-ї групи Глюкофажем[®] і Піогларом[®] виявлено достовірні зміни активності ЛДГ (p=0,010), вмісту адипонектину (p=0,025) та VCAM-1 (p<0,001) на користь зростання під впливом лікування Піогларом[®].

Порівняння впливу Глюкофажу[®] і Амарилу[®] на лабораторні показники у 2-й групі відображає табл. 3.17.

Таблиця 3.17

**Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Амарилом[®] у 2-й групі
хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
АлТ, МО/л	26,03±4,04	23,82±2,85	0,685
ЛДГ, МО/л	160,01±4,35	173,40±5,66	0,067
Глюкоза, ммоль/л	12,19±1,22	12,20±1,31	0,996
Заг. холестерин, ммоль/л	6,01±0,36	6,12±0,52	0,855
Тригліцериди, ммоль/л	2,37±0,59	3,11±0,74	0,436
ЛПВГ, ммоль/л	1,32±0,07	1,29±0,09	0,776
ЛПНГ, ммоль/л	3,79±0,21	3,86±0,41	0,871
НьА1с, %	9,39±0,64	9,40±0,79	0,993
ФНП-α, пг/мл	13,94±1,86	12,38±1,08	0,536
СРП, мг/л	5,03±1,33	6,88±1,96	0,427
С-пептид, пмоль/л	824,10±94,95	1027±183,80	0,291
Інсулін, мМО/мл	9,11±1,31	11,24±2,52	0,422
НОМА-β, ум.од.	29,06±5,93	37,07±12,40	0,528
НОМА-IR, ум.од.	4,52±0,84	5,50±1,23	0,502
ІМТ, кг/м ²	33,16±1,39	34,45±2,09	0,600
Кортизол, нмоль/л	361,01±54,88	351,83±44,04	0,906
Лептин, нг/мл	27,16±9,31	21,00±5,75	0,684
Адипонектин, мкг/мл	10,48±0,83	12,12±1,52	0,320
Глюкагон, нг/мл	1,33±0,19	1,27±0,22	0,857
Резистин, нг/мл	6,58±0,77	6,21±0,64	0,734
VCAM-1, нг/мл	1145±59,04	2184±586,79	0,062
НЕЖК, мг/дл	21,42±3,68	13,57±2,30	0,181

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Порівняння даних після лікування хворих 2-ї групи Глюкофажем[®] і Амарилом[®] не виявило жодних достовірних змін.

Костатували також відсутність достовірних змін між лабораторними показниками після лікування хворих 2-ї групи Піогларом[®] і Амарилом[®].

Порівняння впливу Піоглару[®] і Амарилу[®] на лабораторні показники у 2-й групі подано в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®] у 2-й групі хворих на ЦД-2 (M±m)

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
АлТ, МО/л	18,85±2,23	23,82±2,85	0,180
ЛДГ, МО/л	182,20±7,38	173,40±5,66	0,357
Глюкоза, ммоль/л	12,45±1,66	12,20±1,31	0,905
Заг. холестерин, ммоль/л	6,42±0,57	6,12±0,52	0,706
Тригліцериди, ммоль/л	1,96±0,30	3,11±0,74	0,153
ЛПВГ, ммоль/л	1,38±0,10	1,29±0,09	0,493
ЛПНГ, ммоль/л	4,15±0,37	3,86±0,41	0,612
НьА1с, %	10,13±0,98	9,40±0,79	0,569
ФНП-α, пг/мл	11,64±1,13	12,38±1,08	0,646
СРП, мг/л	4,60±1,96	6,88±1,96	0,421
С-пептид, пмоль/л	700,10±109,1	1027±183,80	0,132
Інсулін, мМО/мл	7,10±1,68	11,24±2,52	0,180
НОМА-β, ум.од.	24,38±7,77	37,07±12,40	0,387
НОМА-IR, ум.од.	3,88±1,03	5,50±1,23	0,321
ІМТ, кг/м ²	33,51±1,94	34,45±2,09	0,746
Кортизол, нмоль/л	377,80±61,16	351,83±44,04	0,760
Лептин, нг/мл	25,24±9,73	21,00±5,75	0,787
Адипонектин, мкг/мл	16,37±2,27	12,12±1,52	0,238
Глюкагон, нг/мл	1,35±0,24	1,27±0,22	0,854
Резистин, нг/мл	5,85±0,61	6,21±0,64	0,709
VCAM-1, нг/мл	1560±54,50	2184±586,79	0,186
НЕЖК, мг/дл	19,18±3,64	13,57±2,30	0,275

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Розподіл змін хворих 3-ї групи від лікування Піогларом[®] відображено в табл. 3.19.

У результаті лікування Піогларом[®] хворих 3-ї групи виявили достовірні зміни лише активності АлТ (p=0,046).

Таблиця 3.19

Зміни показників до і після лікування Піогларом[®] у 3-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=13)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	28,10±4,19	18,50±1,74	0,046**
ЛДГ, МО/л	169,80±7,73	174,10±6,69	0,678
Глюкоза, ммоль/л	12,26±1,31	11,09±1,23	0,522
Заг. холестерин, ммоль/л	6,13±0,29	6,36±0,34	0,622
Тригліцериди, ммоль/л	2,14±0,33	1,81±0,14	0,368
ЛПВГ, ммоль/л	1,22±0,09	1,32±0,06	0,396
ЛПНГ, ммоль/л	4,22±0,27	4,22±0,37	0,991
НbA1c, %	9,50±0,65	9,90±0,89	0,724
Лактат, ммоль/л	1,57±0,27	1,63±0,12	0,848
ФНП-α, пг/мл	12,31±1,12	11,81±1,30	0,770
СРП, мг/л	5,75±1,06	9,89±6,73	0,550
С-пептид, пмоль/л	844,50±101,98	671,10±95,24	0,226
Інсулін, мМО/мл	8,60±2,17	6,46±1,32	0,411
НОМА-β, ум.од.	33,22±13,15	33,76±14,07	0,977
НОМА-IR, ум.од.	3,90±0,68	2,74±0,43	0,167
ІМТ, кг/м ²	34,81±1,84	34,31±1,72	0,847
Кортизол, нмоль/л	410,10±38,76	368,70±34,76	0,441
Лептин, нг/мл	47,74±15,17	35,67±12,65	0,552
Адипонектин, мкг/мл	8,32±1,37	19,84±6,54	0,110
Глюкагон, нг/мл	0,77±0,09	0,97±0,09	0,166
Резистин, нг/мл	5,57±0,70	5,81±0,43	0,782
VCAM-1, нг/мл	1663±597,20	2578±773,85	0,362
НЕЖК, мг/дл	22,61±6,31	15,19±1,85	0,253

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Розподіл змін хворих 3-ї групи під впливом лікування Амарилом[®] показано в табл. 3.20.

У результаті лікування Амарилом[®] хворих 3-ї групи виявили достовірні зміни лише вмісту глюкагону (p=0,036).

Таблиця 3.20

Зміни показників до і після лікування Амарилом[®] у 3-й групі хворих на ЦД-2 (M±m, n=13)

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	28,10±4,19	20,93±1,24	0,103
ЛДГ, МО/л	169,80±7,73	183,90±8,91	0,247
Глюкоза, ммоль/л	12,26±1,31	10,51±1,26	0,344
Заг. холестерин, ммоль/л	6,13±0,29	6,11±0,30	0,964
Тригліцериди, ммоль/л	2,14±0,33	1,93±0,31	0,640
ЛПВГ, ммоль/л	1,22±0,09	1,26±0,05	0,729
ЛПНГ, ммоль/л	4,22±0,27	4,04±0,25	0,631
HbA1c, %	9,50±0,65	8,63±0,64	0,354
Лактат, ммоль/л	1,57±0,27	1,40±0,21	0,648
ФНП-α, пг/мл	12,31±1,12	10,73±0,93	0,290
СРП, мг/л	5,75±1,06	6,52±1,97	0,742
С-пептид, пмоль/л	844,50±101,98	871,70±114,43	0,861
Інсулін, мМО/мл	8,60±2,17	9,42±1,44	0,752
НОМА-β, ум.од.	33,22±13,15	51,34±15,36	0,383
НОМА-IR, ум.од.	3,90±0,68	4,12±0,68	0,821
ІМТ, кг/м ²	34,81±1,84	33,92±1,79	0,731
Кортизол, нмоль/л	410,10±38,76	413,01±43,55	0,961
Лептин, нг/мл	47,74±15,17	48,38±14,93	0,976
Адипонектин, мкг/мл	8,32±1,37	9,58±1,45	0,540
Глюкагон, нг/мл	0,77±0,09	1,09±0,09	0,036**
Резистин, нг/мл	5,57±0,70	6,82±0,80	0,262
VCAM-1, нг/мл	1663±597,20	2285±496,93	0,438
НЕЖК, мг/дл	22,61±6,31	23,04±4,03	0,952

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Розподіл змін хворих 3-ї групи під впливом лікування Глюкофажем[®] показано в табл. 3.21.

У 3-й групі після лікування Глюкофажем[®] не виявлено жодних достовірних змін за даними лабораторних досліджень крім лише однієї тенденції до зниження концентрації лептину (p=0,090).

Таблиця 3.21

**Зміни показників до і після лікування Глюкофажем® у 3-й групі хворих
на ЦД-2 (M±m, n=13)**

Показник	До лікування	Після лікування	p
АлТ, МО/л	28,10±4,19	21,92±2,68	0,286
ЛДГ, МО/л	169,80±7,73	159,40±8,73	0,395
Глюкоза, ммоль/л	12,26±1,31	12,21±1,26	0,978
Заг. холестерин, ммоль/л	6,13±0,29	5,58±0,33	0,235
Тригліцериди, ммоль/л	2,14±0,33	2,20±0,59	0,934
ЛПВГ, ммоль/л	1,22±0,09	1,25±0,10	0,860
ЛПНГ, ммоль/л	4,22±0,27	3,74±0,27	0,244
НbA1c, %	9,50±0,65	9,48±0,62	0,987
ФНП-α, пг/мл	12,31±1,12	12,59±1,09	0,865
СРП, мг/л	5,75±1,06	5,37±1,75	0,847
С-пептид, пмоль/л	844,50±101,98	771,30±126,96	0,657
Інсулін, мМО/мл	8,60±2,17	7,02±1,06	0,584
НОМА-β, ум.од.	33,22±13,15	17,96±2,68	0,364
НОМА-IR, ум.од.	3,90±0,68	3,82±0,73	0,942
ІМТ, кг/м ²	34,81±1,84	35,76±2,11	0,738
Кортизол, нмоль/л	410,10±38,76	342,60±20,01	0,201
Лептин, нг/мл	47,74±15,17	17,33±6,06	0,090*
Адипонектин, мкг/мл	8,32±1,37	9,28±1,81	0,677
Глюкагон, нг/мл	0,77±0,09	1,04±0,17	0,180
Резистин, нг/мл	5,57±0,70	7,46±1,01	0,143
VCAM-1, нг/мл	1663±597,20	2425±646,27	0,414
НЕЖК, мг/дл	22,61±6,31	15,90±2,80	0,379

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями (p<0,05)

Порівняння даних після лікування хворих 3-ї групи Піогларом® і Амарилом®, Піогларом® і Глюкофажем®, Амарилом® і Піогларом® також не виявило жодних достовірних змін.

Слід зазначити, що аналіз даних тестостерону і SHBG, які обчислювали окремо для жінок і чоловіків, не зазнали достовірних змін під впливом досліджуваних препаратів в усіх групах хворих і під час порівняння між препаратами.

3.3. Встановлення кореляційних зв'язків

Коефіцієнт кореляції r одним числом дає уявлення про напрям (пряма +, зворотна -) та силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо $r=0$, вважають, що зв'язок відсутній, діапазон 0–0,3 свідчить про слабку кореляцію, проміжок 0,3–0,7 характеризують як зв'язок середньої сили, 0,7–1,0 – як сильний. Найбільш точним методом вивчення кореляції є метод Пірсона.

У таблицях 3.22 і 3.23 наведено коефіцієнти кореляції між лабораторними показниками всіх досліджених хворих.

Таблиця 3.22

Коефіцієнти кореляції зі ступенем їх значущості досліджених хворих

Показник	ФНП- α	НЕЖК	ТГ	Лептин	Адипо-нектин	Інсулін
АлТ		$r=0,318^{**}$		$r=0,348^{**}$	$r=-0,188^*$	
ЛДГ				$r=0,235^{**}$	$r=0,278^{**}$	
Глюкоза			$r=0,237^{**}$	$r=-0,256^{**}$		$r=-0,179^{**}$
Загальний холестерин			$r=0,547^{**}$			$r=0,185^{**}$
ТГ					$r=-0,192^*$	$r=0,285^{**}$
ЛПВГ	$r=-0,131^*$	$r=-0,222^{**}$			$r=0,351^{**}$	$r=-0,214^{**}$
НьА1с			$r=0,165^{**}$			$r=-0,253^{**}$
Лактат			$r=0,243^*$			$r=0,374^{**}$
ФНП- α						
СРП	$r=0,222^{**}$			$r=0,205^*$		$r=0,204^{**}$
С-пептид	$r=0,158^*$	$r=0,282^{**}$	$r=0,284^{**}$	$r=0,510^{**}$	$r=-0,212^*$	$r=0,699^{**}$
Інсулін		$r=0,239^{**}$	$r=0,285^{**}$	$r=0,293^{**}$	$r=-0,197^*$	
НОМА- β		$r=0,331^{**}$		$r=0,459^{**}$		$r=0,696^{**}$
НОМА-IR			$r=0,468^{**}$		$r=-0,176^*$	$r=0,819^{**}$
Сечова кислота						$r=0,587^{**}$
ІМТ				$r=0,466^{**}$		$r=0,210^{**}$
Тестостерон					$r=-0,274^{**}$	
SHBG					$r=0,485^{**}$	

Показник	ФНП-α	НЕЖК	ТГ	Лептин	Адипонектин	Інсулін
Лептин		r=0,229**				r=0,293**
Адипонектин			r=-0,192*			r=-0,197*
Глюкагон			r=-0,252**		r=0,358**	r=-0,207*
Резистин	r=0,223**					
VCAM-1	r=-0,246**		r=-0,230**		r=0,354**	
НЕЖК				r=0,229**		r=0,239**
ШКФ						r=0,269*
МАУ			r=0,310*			

Примітки:

1. ** – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін коефіцієнта кореляції ($0,05 < p < 0,1$)

У всіх хворих на ЦД-2 виявлено низку кореляційних зв'язків. Сильний прямий кореляційний зв'язок помічено між інсуліном та індексом НОМА-IR ($r=0,819$; $p < 0,001$), а також між глюкозою натще та HbA1c ($r=0,852$; $p < 0,001$). Прямий кореляційний зв'язок середньої сили в найвищому діапазоні зафіксовано між інсуліном і С-пептидом ($r=0,699$; $p < 0,001$), а також між інсуліном та індексом НОМА-β ($r=0,696$; $p < 0,001$).

ФНП-α слабо прямо корелював із СРП ($r=0,222$; $p=0,006$), резистином ($r=0,223$; $p=0,041$) і слабо негативно із VCAM-1 ($r=0,246$; $p=0,024$), а також, будучи майже достовірним, слабо прямо з С-пептидом ($r=0,158$; $p=0,053$).

НЕЖК виявляли слабку пряму кореляцію з С-пептидом ($r=0,282$; $p=0,004$) та інсуліном ($r=0,239$; $p=0,017$), пряму середньої сили з НОМА-β ($r=0,331$; $p < 0,001$), слабку пряму з лептином ($r=0,229$; $p=0,047$) і слабку зворотну з ЛПВГ ($r=-0,222$; $p=0,027$).

Тригліцериди, як і НЕЖК, слабо прямо корелювали з С-пептидом ($r=0,284$; $p < 0,001$) та інсуліном ($r=0,285$; $p < 0,001$), а також із глюкозою ($r=0,237$; $p=0,003$), HbA1c ($r=0,165$; $p=0,041$), із середньою силою з НОМА-IR ($r=0,468$; $p < 0,001$) і загальним холестеринном ($r=0,547$; $p < 0,001$). Тригліцериди

виявляли і зворотну кореляцію слабкої сили з глюкозою ($r=-0,252$; $p=0,019$) і VCAM-1 ($r=-0,230$; $p=0,034$).

Лептин виявляв пряму кореляцію середньої сили з С-пептидом ($r=0,510$; $p<0,001$), НОМА- β ($r=0,459$; $p<0,001$) та ІМТ ($r=0,466$; $p<0,001$), пряму слабку кореляцію з ЛДГ ($r=0,235$; $p=0,037$), інсуліном ($r=0,293$; $p=0,009$), НЕЖК ($r=0,229$; $p=0,047$), і слабо зворотно з глюкозою ($r=-0,256$; $p=0,023$).

Адипонектин прямо корелював із середнім ступенем сили із ЛПВГ ($r=0,351$; $p<0,001$), SHBG ($r=0,485$; $p<0,001$), глюкозою ($r=0,358$; $p<0,001$) і VCAM-1 ($r=0,354$; $p=0,001$), слабо зворотно з тестостероном ($r=-0,274$; $p=0,010$), із С-пептидом ($r=-0,212$; $p=0,051$), прямуючи до достовірної відмінності, слабо зворотно з інсуліном ($r=-0,197$; $p=0,07$), тригліцидами ($r=-0,192$; $p=0,078$), а також з НОМА-IR ($r=-0,176$; $p=0,100$).

Інсулін виявляв слабку пряму кореляцію з загальним холестерином ($r=0,185$; $p=0,022$), ТГ ($r=0,285$; $p<0,001$), СРП ($r=0,204$; $p=0,012$), ІМТ ($r=0,210$; $p=0,010$), лептином ($r=0,293$; $p=0,009$), НЕЖК ($r=0,239$; $p=0,017$) та слабку негативну з HbA1c ($r=0,253$; $p=0,001$). Зафіксовано позитивну кореляцію середньої сили інсуліну з сечовою кислотою ($r=0,587$; $p=0,002$).

Таблиця 3.23

Коефіцієнти кореляції зі ступенем їх значущості досліджених хворих

Показник	Глюкоза натще	Резистин	VCAM-1	АлТ	СРП
АлТ					
ЛДГ	$r=-0,253^{**}$	$r=-0,294^{**}$	$r=0,235^{**}$		
Глюкоза			$r=-0,261^{**}$		
Загальний холестерин	$r=0,341^{**}$	$r=-0,256^{**}$		$r=-0,365^{**}$	$r=0,148^*$
ТГ	$r=0,237^{**}$		$r=-0,230^{**}$		
ЛПВГ		$r=-0,168^*$		$r=-0,305^{**}$	
ЛПНГ	$r=0,241^{**}$	$r=-0,231^{**}$		$r=-0,336^{**}$	$r=0,171^{**}$

Показник	Глюкоза натще	Резистин	VCAM-1	АлТ	СРП
НbA1c	r=0,852**		r=-0,213*	r=0,146*	
Лактат	r=0,243**				
ФНП-α		r=0,223**	r=-0,246**		r=0,222**
С-пептид	r=-0,173**				r=0,291**
Інсулін	r=-0,179**				r=0,204**
НОМА-β	r=-0,599**				r=0,256**
НОМА-IR	r=0,319**		r=-0,220**		r=0,174**
ІМТ				r=-0,191**	r=0,162**
Тестостерон		r=0,217**		r=0,255**	
SHBG			r=0,651**		
Лептин	r=-0,256**			r=0,348**	r=0,205*
Адипонектин			r=0,354**	r=-0,188*	
Глюкагон		r=0,212*	r=0,217*		
VCAM-1	r=-0,261**				
НЕЖК				r=0,318**	
МАУ	r=0,477**				r=0,387**

Примітки:

1. ** – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін коефіцієнта кореляції ($0,05 < p < 0,1$)

Глюкоза натще слабо прямо корелювала з ТГ ($r=0,237$; $p=0,003$) і ЛПНГ ($r=0,241$; $p=0,002$) і слабо зворотно з С-пептидом ($r=-0,173$; $p=0,031$), інсуліном ($r=-0,179$; $p=0,026$), лептином ($r=-0,256$; $p=0,023$) та VCAM-1 ($r=-0,261$; $p=0,016$). Глюкоза натще виявляла пряму середню кореляцію із загальним холестерином ($r=0,341$; $p < 0,001$) і МАУ ($r=0,477$; $p=0,002$). Поза тим констатували пряму кореляцію середньої сили з індексом НОМА-IR ($r=0,309$; $p < 0,001$) і негативну з НОМА-β ($r=-0,599$; $p < 0,001$).

Резистин виявляв слабо пряму кореляцію з ФНП-α ($r=0,223$; $p=0,041$), тестостероном ($r=0,217$; $p=0,049$) і слабо зворотно з ЛПНГ ($r=-0,231$; $p=0,033$), загальним холестерином ($r=-0,256$; $p=0,018$), з тенденцією до достовірності з ЛПВГ ($r=-0,168$; $p=0,100$). Із ЛДГ резистин корелював слабо зворотно ($r=-0,294$; $p=0,006$).

VCAM-1 прямо з середньою силою корелювала з SHBG ($r=0,650$; $p=0,001$), адипонектином ($r=0,354$; $p=0,001$), слабо зворотно з глюкозою ($r=-0,261$, $p=0,016$), тригліцеридами ($r=-0,230$; $p=0,034$), ФНП- α ($r=-0,246$; $p=0,024$), НОМА-IR ($r=-0,220$; $p=0,044$),

АлТ, як уже згадувалося, вважають маркером печінкової інсулінорезистентності. Аналіз даних хворих на ЦД-2 виявив пряму кореляційну взаємодію між АлТ і лептином ($r=0,348$; $p=0,002$), а також між АлТ і НЕЖК ($r=0,318$; $p=0,001$). Водночас із тенденцією до достовірної відмінності зафіксовано слабкий зворотний кореляційний зв'язок між АлТ і адипонектином ($r=-0,188$; $p=0,083$). АлТ має також зворотний зв'язок середньої сили із загальним холестеринном ($r=-0,365$; $p<0,001$), ЛПВГ ($r=-0,305$; $p<0,001$) і ЛПНГ ($r=-0,336$; $p<0,001$). Цікаво, що АлТ виявляє прямий слабкий зв'язок, що прямує до достовірності з HbA1c ($r=0,146$; $p=0,072$). АлТ виявляв також позитивний зв'язок слабкої сили з тестостероном ($r=0,255$; $p=0,016$) і негативний – із ІМТ ($r=-0,191$; $p=0,019$).

Було виявлено слабку пряму кореляцію СРП з ЛПНГ ($r=0,171$; $p<0,038$), що спостерігали й інші автори [361] і з ФНП- α ($r=0,222$; $p=0,006$), а також таку, що прямує до достовірності, слабку пряму кореляцію між СРП і загальним холестеринном ($r=0,148$; $p=0,072$). СРП слабо прямо корелював з інсуліном ($r=0,204$; $p=0,012$), С-пептидом ($r=0,291$; $p<0,001$), НОМА- β ($r=0,256$; $p=0,001$), НОМА-IR ($r=0,174$; $p=0,033$), з ІМТ ($r=0,162$; $p=0,051$) та середньою силою з мікроальбумінурією ($r=0,387$; $p=0,021$). Помічено також зв'язок, що прямував до достовірності між СРП і лептином ($r=0,205$; $p=0,07$).

3.4. Регресійний багатофакторний аналіз отриманих результатів

Коефіцієнт кореляції вказує на напрям і силу зв'язку двох змінних величин, але не дає можливості судити про те, як кількісно змінюється

величина ознаки в міру того, як змінюється інша величина. Відповідь на це питання отримують за допомогою методу регресії. Використовують ранговий метод Спірмена. У багатьох випадках на результативну ознаку впливає не один, а кілька факторів. Складні взаємозв'язки між факторами роблять їхній вплив на результативну ознаку комплексним, а не просто сумою ізольованих впливів.

Багатофакторний корелятивно-регресійний аналіз дає змогу оцінити міру впливу на досліджуваний результативний показник кожного із введених у модель факторів при фіксованому положенні на середньому рівні інших факторів. Важливою умовою є відсутність функціонального зв'язку між факторами.

Математично завдання зводиться до знаходження аналітичного виразу, що якнайкраще відображав би зв'язок факторних ознак із результативною, тобто треба знайти функцію

$$\hat{Y} = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n).$$

Найважче обрати форму зв'язку, аналітичний вираз зв'язку, на підставі чого за наявними факторами визначають результативну ознаку-функцію. Ця функція має оптимально відображати реальні зв'язки між досліджуваним показником і факторами. Емпіричне обґрунтування типу функції за допомогою графічного аналізу зв'язків для багатофакторних моделей майже непридатне. Форму зв'язку можна визначати добором функцій різних типів, але це пов'язано з великою кількістю зайвих обчислень. Зважаючи на те, що будь-яку функцію багатьох змінних логарифмуванням або заміною змінних можна звести до лінійного вигляду, рівняння множинної регресії запишемо у лінійній формі:

$$\hat{Y} = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n.$$

Параметри рівняння обчислюють способом найменших квадратів. Так, для обчислення параметрів рівняння лінійної двофакторної регресії

$$\hat{Y}_x = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2,$$

де \hat{Y}_x – розрахункові значення результативної ознаки-функції; X_1 і X_2 – факторні ознаки; a_0 , a_1 і a_2 – параметри рівняння, які можна обчислити способом найменших квадратів, розв'язавши систему нормальних рівнянь:

$$\begin{aligned}\sum Y &= na_0 + a_1 \sum X_1 + a_2 \sum X_2; \\ \sum YX_1 &= a_0 \sum X_1 + a_1 \sum X_1^2 + a_2 \sum X_1X_2; \\ \sum YX_2 &= a_0 \sum X_2 + a_1 \sum X_1X_2 + a_2 \sum X_2^2.\end{aligned}$$

Кожний коефіцієнт рівняння показує ступінь впливу відповідного фактора на результативний показник при фіксованому положенні решти факторів, тобто як зі зміною окремого фактора на одиницю змінюється результативний показник. Вільний член рівняння множинної регресії медичного змісту не має. На підставі коефіцієнтів регресії не можна з'ясувати, яка з факторних ознак найбільше впливає на результативну, оскільки коефіцієнти регресії між собою не порівнюються, адже виражені різними одиницями. Щоб визначити порівняльний вплив факторів та їхніх резервів, статистика обчислює часткові коефіцієнти еластичності ε_1 , а також бета-коефіцієнти β_1 за формулами:

$$\varepsilon_i = a_i \frac{\bar{X}_i}{\bar{Y}}; \quad \beta_i = a_i \frac{\sigma_{x_i}}{\sigma_y},$$

де a_i – коефіцієнт регресії при i -му факторі; \bar{X}_i – середнє значення i -го фактора; \bar{Y} – середнє значення результативної ознаки; σ_{x_i} – середнє квадратичне відхилення i -го фактора; σ_y – середнє квадратичне відхилення результативної ознаки.

Часткові коефіцієнти еластичності ε показують на скільки відсотків у середньому зміниться результативна ознака при зміні на 1% кожного фактора та фіксованому положенні інших факторів. Для визначення факторів, які мають найбільші резерви поліпшення досліджуваної ознаки з урахуванням рівня варіації факторів, закладених у рівняння множинної регресії, обчислюють часткові β -коефіцієнти, які показують, на яку частину середнього квадратичного відхилення змінюється результативна ознака при

зміні відповідної факторної ознаки на значення її середнього квадратичного відхилення.

Для обчислення β -коефіцієнтів потрібно обчислити відповідні середні квадратичні відхилення:

$$\begin{aligned}\sigma_{x_1} &= \sqrt{\bar{X}_1^2 - (\bar{X}_1)^2}; \\ \sigma_{x_2} &= \sqrt{\bar{X}_2^2 - (\bar{X}_2)^2}; \\ \sigma_y &= \sqrt{\bar{Y}^2 - (\bar{Y})^2},\end{aligned}$$

Тоді

$$\begin{aligned}\beta_1 &= a_1 \frac{\sigma_{x_1}}{\sigma_y}; \\ \beta_2 &= a_2 \frac{\sigma_{x_2}}{\sigma_y}.\end{aligned}$$

Для характеристики щільності зв'язку в множинній лінійній кореляції використовують множинний коефіцієнт кореляції

$$R_{yx_1x_2} = \sqrt{\frac{r_{yx_1}^2 + r_{yx_2}^2 - 2r_{yx_1}r_{yx_2}r_{x_1x_2}}{1 - r_{x_1x_2}^2}},$$

де r_{yx_1} , r_{yx_2} , $r_{x_1x_2}$ – парні коефіцієнти лінійної кореляції:

$$\begin{aligned}r_{yx_1} &= \frac{\bar{Y}\bar{X}_1 - \bar{Y}\bar{X}_1}{\sigma_y\sigma_{x_1}}; \\ r_{yx_2} &= \frac{\bar{Y}\bar{X}_2 - \bar{Y}\bar{X}_2}{\sigma_y\sigma_{x_2}}; \\ r_{x_1x_2} &= \frac{\bar{X}_1\bar{X}_2 - \bar{X}_1\bar{X}_2}{\sigma_{x_1}\sigma_{x_2}}.\end{aligned}$$

Множинний коефіцієнт кореляції показує, яку частину загальної кореляції становлять коливання під впливом факторів X_1, X_2, \dots, X_n , закладених у багатфакторну модель для дослідження. Множинний коефіцієнт кореляції коливається в межах від 0 до ± 1 . При $R = 0$ зв'язку між досліджуваними ознаками немає, при $R = 1$ зв'язок функціональний.

Перш ніж обчислювати множинний коефіцієнт кореляції, потрібно знати парні коефіцієнти кореляції:

;

$$r_{yx_1} = \frac{\overline{YX_1} - \bar{Y} \bar{X}_1}{\sigma_y \sigma_{x_1}}$$

$$r_{yx_2} = \frac{\overline{YX_2} - \bar{Y} \bar{X}_2}{\sigma_y \sigma_{x_2}} ;$$

$$r_{x_1x_2} = \frac{\bar{X}_1 \bar{X}_2 - \bar{X}_1 \bar{X}_2}{\sigma_{x_1} \sigma_{x_2}} .$$

На основі парних коефіцієнтів кореляції можна обчислити часткові коефіцієнти кореляції першого порядку. Як бачимо з обчислення часткових коефіцієнтів кореляції, зв'язок кожного фактора з досліджуваним показником за умови комплексної взаємодії факторів трохи слабший, але досить щільний. Для виявлення щільності зв'язку між результативною ознакою і обома факторними ознаками обчислюємо сукупний коефіцієнт множинної кореляції

$$R_{yx_1x_2} = \sqrt{\frac{r_{yx_1}^2 + r_{yx_2}^2 - 2r_{yx_1} r_{yx_2} r_{x_1x_2}}{1 - r_{x_1x_2}^2}} .$$

Коефіцієнт множинної кореляції R показує, чи існує між двома факторними і результативною ознаками щільний зв'язок. Сукупний коефіцієнт множинної детермінації R^2 вказує на відсоток варіації Y , що зумовлюється двома факторами, введеними у кореляційну модель. У роботі здійснено два види регресійного аналізу: однофакторний регресійний аналіз для кожного показника та загальний регресійний аналіз по всіх показниках.

Однофакторний регресійний аналіз проводили для побудови моделі, в якій не завжди проводитимуться дослідження по всіх показниках. Для кожного з трьох досліджуваних препаратів знаходили регресійну залежність між значенням показника після трьох місяців лікування та значеннями показника перед призначенням лікування.

Коефіцієнти x та y для Піоглару[®] наведені в табл. 3.24.

Таблиця 3.24

Коефіцієнти x та y для Піоглару[®] в однофакторному регресійному аналізі

Показник	x	y	R^2
АлГ	1.32406	-9.17037	0,90
ЛДГ	0.68210	59.37916	0,51
Глюкоза	0.71490	2.37022	0,81

Показник	x	y	R ²
Заг.холестерин	0.77074	1.49052	0,65
Тригліцериди	0.51546	0.55193	0,87
ЛПВГ	0.97872	0.20078	0,93
ЛПНГ	0.92484	0.70069	0,91
HbA1c	0.95423	-0.11270	0,89
Лактат	0.53279	1.25461	0,85
ФНП-α	0.20330	6.75656	0,93
СРП	0.17918	1.82096	0,89
С-пептид	0.79134	128.51874	0,91
Інсулін	0.13362	6.15892	0,75
НОМА-β	0.24128	14.95640	0,69
НОМА-IR	0.24987	2.38895	0,75
ІМТ	0.96679	1.01771	0,98
Тестостерон	0.91903	0.10153	0,84
Кортизол	0.75557	115.03478	0,87
SHBG	0.66397	16.51378	0,89
Лептин	0.76774	4.08168	0,79
Адипонектин	0.65247	6.94310	0,72
Глюкагон	0.84649	0.20165	0,74
Резистин	0.57001	1.77619	0,83
VCAM-1	0.23452	926.45449	0,68
НЕЖК	0.22834	11.52271	0,79

Регресійна модель дає змогу прогнозувати стан пацієнта після лікування по кожному препарату. На основі прогнозу можна обрати препарат, який має перевагу за більшістю показників. Однофакторний регресійний аналіз проводили по 25 показниках; для них знайдено відповідну лінійну залежність та інші статистичні показники.

Коефіцієнти x та y для Глюкофажу[®] наведені в табл. 3.25.

Таблиця 3.25

Коефіцієнти x та y для Глюкофажу[®] в однофакторному регресійному аналізі

Показник	x	y	R ²
АлТ	0.64664	8.33337	0,96
ЛДГ	0.56766	62.93076	0,71
Глюкоза	0.77444	2.37022	0,83

Продовж. табл. 3.25

Показник	x	y	R ²
Заг.холестерин	0.75282	1.23520	0,73
Тригліцериди	0.65061	0.49185	0,85
ЛПВГ	0.72872	0.34223	0,9
ЛПНГ	0.76921	0.68105	0,96
HbA1c	0.89638	0.25572	0,93
Лактат	0.64219	0.44498	0,89
ФНП-α	0.83666	0.90567	0,9
СРП	0.26608	3.73285	0,89
С-пептид	0.77983	206.79395	0,89
Інсулін	0.74073	2.27563	0,74
НОМА-β	0.76904	8.30751	0,89
НОМА-IR	0.55344	1.64652	0,86
ІМТ	0.93473	1.73866	0,92
Тестостерон	0.52555	2.64309	0,79
Кортизол	0.78523	151.43213	0,85
SHBG	0.54831	12.16088	0,82
Лептин	0.88023	0.98842	0,83
Адипонектин	-1.73104	37.56646	0,8
Глюкагон	1.30639	-0.22664	0,89
Резистин	1.15585	-0.70904	0,85
VCAM-1	0.25079	922.49897	0,75
НЕЖК	1.80900	-7.11306	0,85

Регресійний аналіз дає змогу прогнозувати майбутній стан пацієнта при лікуванні кожним із препаратів, а отже, обрати відповідний препарат.

На основі отриманих результатів написано програму в середовищі Delphi7, яка дає змогу автоматизувати прогноз стану пацієнта.

Коефіцієнти x та y для Амарилу[®] подані в табл. 3.26.

Таблиця 3.26

Коефіцієнти x та y для Амарилу[®] в однофакторному регресійному аналізі

Показник	x	y	R ²
АлГ	0.77377	7.37778	0,86
ЛДГ	0.34183	113.53473	0,84
Глюкоза	0.71269	2.67301	0,91
Заг.холестерин	0.79871	0.93896	0,75
Тригліцериди	1.86576	-1.23687	0,91
ЛПВГ	0.53496	0.60408	0,93

Показник	x	y	R ²
ЛПНГ	0.74677	0.97550	0,21
HbA1c	0.82554	0.53460	0,87
Лактат	0.02469	1.36800	0,94
ФНП-α	-0.21661	14.03505	0,93
СРП	0.32656	5.49438	0,89
С-пептид	1.42754	8.85459	0,91
Інсулін	1.26480	0.85626	0,75
НОМА-β	1.46252	1.27970	0,69
НОМА-IR	0.99320	0.80346	0,75
ІМТ	1.00649	0.30588	0,98
Тестостерон	1.10787	-0.12720	0,93
Кортизол	0.39477	160.44369	0,95
SHBG	0.84715	-0.35217	0,89
Лептин	0.96097	5.52902	0,63
Адипонектин	0.21201	8.18676	0,71
Глюкагон	0.46162	0.58979	0,74
Резистин	0.16024	5.15989	0,93
VCAM-1	-4.12716	8808.58637	0,58
НЕЖК	-0.04073	14.52517	0,65

При проведенні багатофакторного аналізу ми припускаємо, що існує залежність між показниками, тобто прогнозоване значення певного показника залежить від початкового значення всіх показників. У даному випадку ми отримали регресійну модель із 24 параметрів.

Для пришвидшення обчислень та уникнення випадків, коли невідомі деякі показники, створено програму в середовищі Delphi7, яка автоматично проводить багатофакторний регресійний аналіз обраних користувачем показників. Результатом програми є прогноз стану пацієнта після лікування кожним із препаратів, що дає змогу обрати препарат для лікування ЦД-2 (рис. 3.1).

Після введення вихідних даних до лікування комп'ютерна програма здійснює прогноз рівня кожного досліджуваного показника на одному трьох препаратів і, враховуючи рівні їх норм пропонує такий варіант лікування, який більшою мірою вплине на маркери інсулінорезистентності. У

даному випадку видно, що Піоглар® має перевагу перед іншими препаратами щодо зниження рівня глюкози натще, тригліцеридів, СРП, С-пептиду, інсуліну, індексу НОМА-IR, лептину і підвищення рівня ЛДГ, ЛПВГ, SHBG. Водночас, Глюкофаж®, якому програма віддає друге місце має перевагу перед іншими середниками щодо зниження АлТ, загального холестерину, ЛПНГ, ІМТ, глюкагону та підвищення рівня адипонектину. Амарил®, згідно з прогнозом, ефективно знизить НbA1c, лактат, ФНП- α , тестостерон, кортизол, резистин, НЕЖК, але, нажаль знизить також ЛПВГ, адипонектин, SHBG і підвищить рівень С-пептиду, інсуліну, індексу НОМА- β , ІМТ, лептину, глюкагону.

Параметри	До	Піоглар	Глюкофаж	Амарил
АлАТ, МО/л	27,2	26,843	25,921	28,424
ЛДГ, МО/л	208,2	201,391	181,118	184,704
Глюкоза, ммоль/л	6,64	7,117	7,512	7,405
Заг. холестерин, ммоль/л	6,63	6,600	6,226	6,234
Тригліцериди, ммоль/л	2,57	1,876	2,163	3,558
ЛПВГ, ммоль/л	1,53	1,698	1,457	1,422
ЛПНГ, ммоль/л	3,77	4,187	3,580	3,790
НbA1c, %	5,98	5,593	5,616	5,471
Лактат, ммоль/л	3,1	2,906	2,435	1,444
ФНП-alpha, нг/мл	19,7	10,761	17,387	9,767
СРП, мг/л	7,84	3,225	5,818	8,054
С-пептид, пмоль/л	963	890,577	957,770	1383,578
Інсулін, ммоль/мл	16,2	8,323	14,275	21,346
НОМА-beta, ум.од	103,184	39,853	87,660	152,189
НОМА-IR, ум.од	4,780	3,583	4,292	5,551
ІМТ, кг/м.кв.	25,951	26,106	25,995	26,425
Тестостерон, нмоль/л	0,936	0,961	0,935	0,909
Кортизол, нмоль/л	411	425,574	474,159	322,693
SHBG, нмоль/л	18,9	29,062	22,523	15,658
Лептин, нг/мл	43,382	37,387	39,174	47,217
Адипонектин, мкг/мл	5,895	10,789	27,361	9,436
Глюкагон, нг/мл	0,568	0,682	0,515	0,851
Резистин, нг/мл	9,384	7,125	10,137	6,663
НЕЖК, мг/дл	21,4	16,409	31,599	13,653

Згідно алгоритму лікування ЦД-2 виходячи з даних глікемії (ААСЕ, АСЕ), якщо НbA1c знаходиться в межах 6,5%-7,5% слід призначити монотерапію метформіном або піоглітазоном або інгібітором альфа-глюкозидази або інгібітором DPP-4.

У нашому випадку здійснюється вибір з урахуванням впливу на інсулінорезистентність між Глюкофажем (метформін) і Піогларом (піоглітазон).

Якщо через 2-3 місяці не вдається досягнути цільового рівня НbA1c, тоді до метформіну або піоглітазону, які були призначені раніше, слід додати похідний сульфонілсечовини або призначити комбінацію метформіну з піоглітазоном.

Згідно "Прогнозу результату лікування з огляду на інсулінорезистентність при ЦД-2" кращий варіант - Піоглар по спадаючій Глюкофаж, Амарил.

Рис. 3.1. Програма прогнозу лікування з огляду на інсулінорезистентність при ЦД-2

Опрацювавши дані клінічних досліджень із використанням порівняльного, кореляційного і регресійного аналізів, дійшли низки проміжних висновків:

1. Порівняльний аналіз впливу Піоглару[®] в кожній групі дослідження виявив, що підвищення адипонектину спостерігалось двічі у 1-й і 2-й групах, достовірне зниження рівня ФНП- α отримали у 1-й групі, підвищення вмісту VCAM-1 – у 2-й групі, зниження активності АлТ – у 3-й групі. Водночас, згідно аналізу змін лабораторних показників сукупно всіх досліджених хворих на ЦД-2 дав змогу виявити, що Піогларо[®] достовірно знижував рівень інсуліну, ФНП- α , індексу НОМА-IR, і достовірно підвищував вміст адипонектину і VCAM-1. Достовірне зниження вмісту інсуліну під впливом Піоглару[®] за загальними даними і відсутність такого ефекту на вміст С-пептиду може свідчити про периферійне зв'язування інсуліну з рецепторами, що й призводить до зменшення його в крові.

2. Після лікування Глюкофажем[®] усіх досліджених хворих на ЦД-2 виявили достовірне зниження індексу НОМА-IR, активності ЛДГ і підвищення вмісту глюкагону. Під час порівняльного аналізу впливу Глюкофажу[®] в групах виявили підвищення рівня глюкагону й лактату – лише в 1-й групі, достовірне підвищення вмісту VCAM-1 – у 2-й і достовірне зниження концентрації глюкози у всіх досліджуваних групах. Зниження активності ЛДГ за загальними даними та підвищення рівня лактату в 1-й групі може свідчити про вибірковість впливу Глюкофажу[®] на утворення лактату.

3. Порівняльний аналіз впливу Амарилу[®] в кожній дослідній групі виявив достовірне зниження концентрації глюкози натще, рівня HbA1c у хворих 1-ї групи, підвищення вмісту VCAM-1 у хворих 1-ї та 2-ї груп, достовірне підвищення рівня глюкагону у хворих 3-ї групи. Лікування Амарилом[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 характеризувалось достовірним зниженням рівня HbA1c і вмісту глюкози в крові натще та достовірним підвищенням концентрації VCAM-1.

4. Порівняння Піоглару[®] і Амарилу[®] виявило достовірну відмінність щодо зростання індексу НОМА- β , підвищення рівня С-пептиду і зниження адипонектину на тлі Амарилу[®]. Між Піогларом[®] і Амарилом[®] не спостерігали достовірної відмінності щодо впливу на HbA1c.

5. Глюкофаж[®] порівняно з Піогларом[®] і Амарилом[®] знижував ЛДГ, а у хворих 1-ї групи Глюкофаж[®] порівняно з Амарилом[®] підвищував рівень глюкагону і знижував ЛДГ.

6. ФНП- α під впливом Піоглару[®] був нижчим, ніж після лікування Глюкофажем[®]. Порівнюючи вплив Піоглару[®] і Глюкофажу[®], у 1-й групі виявили відмінність щодо зниження ФНП- α , а у 2-й групі – підвищення адипонектину на користь Піоглару[®] в обох випадках.

7. Спостерігали пряму кореляцію лептину з С-пептидом, НОМА- β , ІМТ та зворотну – з глюкозою. Адипонектин прямо корелював з глюкагоном, ЛПВГ, VСAM-1, SHBG і зворотно з тестостероном і С-пептидом.

Описані в цьому розділі дані опубліковані в працях [35, 36, 41, 46, 48, 49, 54, 55, 57, 319].

РОЗДІЛ 4
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЩУРІВ ЗІ
СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ ШЛЯХОМ
ЗАСТОСУВАННЯ ПІОГЛАРУ[®], АМАРИЛУ[®], ГЛЮКОФАЖУ[®]

4.1. Порівняння даних біохімічного дослідження залежно від способу лікування в експерименті

Поєднане застосування низькодозового стрептозотоцинового діабету (30 мг/кг) з одночасним призначенням дієти, багатой на вуглеводи та жири, щурам лінії Wistar, описане в літературі [394], дає змогу відтворити умови патогенезу ЦД-2 у людей.

До початку експерименту, а саме, перед навантаженням STZ і щотижня до виведення щурів із досліду, брали кров, наносячи поверхневі насічки на кінчику хвоста у стерильних умовах, для визначення глюкози натще.

Зміни вмісту цукру в крові контрольної групи та груп лікування подаються в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Зміни вмісту глюкози крові щурів контрольної групи та груп лікування до введення STZ і на 7-у, 15-у, 30-у, 45-у добу експерименту (M±m)

Дослідна група	Глюкоза, ммоль/л				
	До STZ	На 7-у добу	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	4,64±0,10, n=62	11,91±0,51**, n=60	19,13±0,83**, n=44	20,62±1,33, n=40	19,38±0,77, n=20
ЦД-А	4,69±0,16, n=30	11,72±0,47**, n=25	18,66±1,06**, n=25	19,99±1,00, n=20	20,61±2,32, n=10
ЦД-Г	4,61±0,13, n=30	11,14±0,39**, (n=25)	18,69±0,78**, (n=25)	17,81±0,63, n=20	16,13±0,56*, n=10

Дослідна група	Глюкоза, ммоль/л				
	До STZ	На 7-у добу	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-П	4,77±0,12, n=30	11,82±0,30**, n=25	18,67±0,64**, n=25	19,86±0,47, n=20	18,87±0,46, n=10

Примітки:

1. ** для колонки “на 7-у добу” – достовірні зміни між середніми значеннями 7-ї доби порівняно з даними до введення STZ
2. ** для колонки “на 15-у добу” – достовірні зміни між середніми значеннями 15-ї доби порівняно з даними 7-ї доби
3. * – тенденція до достовірних змін між середніми значеннями даної доби порівняно з 15-ю добою після введення STZ

На 7-у добу після введення STZ у порівнянні з цукром у крові до експерименту у всіх групах спостерігали високу достовірну відмінність ($p < 0,001$). На 15-у добу у порівнянні з цукром у крові на 7-у добу після введення STZ також спостерігали високу достовірну відмінність ($p < 0,001$). У контрольній групі, де лікування не проводили, між даними 30-ї і 45-ї діб у порівнянні з 15-ю добою не спостерігали достовірних змін за даними глікемії ($p = 0,329$ і $p = 0,901$ відповідно).

Між даними 30-ї та 45-ї діб у групі лікування Амарилом[®] у порівнянні з 15-ю добою значення достовірності за рівнем глюкози натще становили відповідно 0,368 і 0,383. Між даними 30-ї та 45-ї діб у групі лікування Піогларом[®] у порівнянні з 15-ю добою значення достовірності за рівнем глікемії натще становили відповідно 0,139 і 0,842. Натомість за даними 45-ї доби в групі лікування Глюкофажем[®] у порівнянні з 15-ю добою значення достовірності за вмістом глюкози натще прямували до достовірної різниці ($p = 0,057$), а за даними 30-ї доби у порівнянні з 15-ю добою достовірної різниці за цим показником не виявлено ($p = 0,384$).

Відсутність достовірної різниці на 30-у і 45-у добу у порівнянні 15-ю добою після введення STZ у групі контролю за даними глікемії натще свідчить про добре відтворений ЦД, що не супроводжувався самостійним одужанням щурів. Водночас щодо відсутності таких змін глюкози на тлі лікування Амарилом[®] і Піогларом[®] щурів-самців лінії Wistar висловимо деякі міркування. По-перше, відтворений нами ЦД у щурів був покликаний насамперед імітувати інсулінорезистентність. По-друге, наше завдання полягало у вивченні впливу препаратів на інсулінорезистентність, через яку виявляється і властивість знижувати глюкозу, а не навпаки. Власне тому надалі ми аналізуватимемо зміни на тлі препарату порівняно з не лише з його вихідними даними, але й з контрольною групою однойменного дня.

Крім цього, подібну картину змін щодо іншого секреторагога – “золотого стандарту гіпоглікемічної дії” глібенкламід (похідний сульфонілсечовини) знаходимо і в літературі. Учені досліджували ефекти розиглітазону, метформіну і глібенкламід на вміст глюкози в крові, об’єм маси β -клітин, функцію та чутливість інсуліну в Zucker щурів із ЦД та ожирінням [217]. На початку обстеження щурі віком 10 тижнів мали важку гіперглікемію, низьку функцію β -клітин острівців Лангерганса. Розиглітазон (PPAR- γ -агоніст) потужно знизив вміст глюкози в крові, метформін – помірно, а глібенкламід майже не вплинув на цей показник. Через 6–8 тижнів лише розиглітазон загальмував прогресуючу втрату маси β -клітин. Чутливість до інсуліну підвищилася в 10 разів, функція β -клітин – у 5 разів, маса β -клітин збільшилася в 1,4 раза. Метформін підвищив чутливість до інсуліну в 4 рази без впливу на функцію і об’єм β -клітин.

За нашими даними, Глюкофаж[®] (група бігуанідів) перевищував гіпоглікемічний ефект Піоглару[®] (PPAR- γ -агоніст). Водночас Амарил[®] (похідне сульфонілсечовини) на 45-у добу спостереження як і глібенкламід, про який згадували вище, цукру в крові не знижував.

Порівняння рівнів глюкози в крові на 45-у добу між експериментальними групами підтвердило переваги Глюкофажу[®]. Під

впливом Амарилу[®] і Піоглару[®] рівень глюкози в крові порівняно з контрольною групою на 45-у добу не зазнав достовірних змін ($p=0,666$; $p=0,552$ відповідно), а на тлі Глюкофажу[®] достовірно знизився на 16,8 % ($p=0,007$).

На рис. 4.1 показано рівень глюкози в крові щурів дослідних груп.

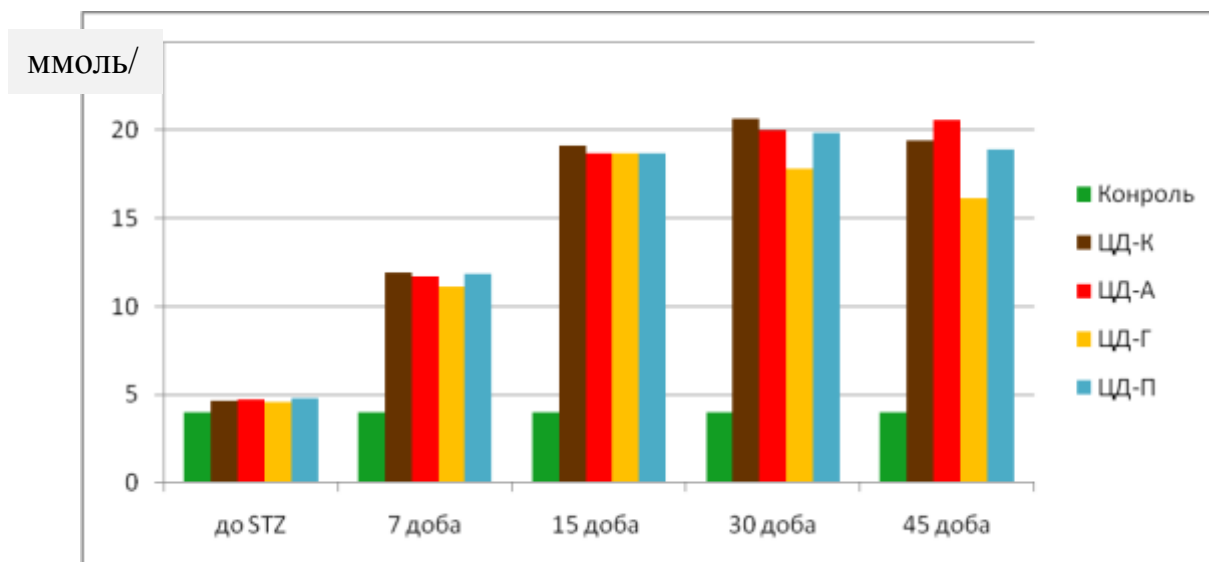


Рис. 4.1. Значення вмісту глюкози в крові щурів-самців дослідних груп

Як бачимо із рис. 4.1, на тлі лікування Глюкофажем[®] вміст глюкози у крові щурів поступово знижувався від 15-ї до 45-ї доби спостереження, а на тлі Амарилу[®], навпаки, підвищувався. На 45-у добу від введення STZ середній рівень глюкози на тлі лікування Піогларом[®] залишився на тому ж рівні, хоча у порівнянні з 30-ю добою він незначно зменшився.

Подана вище табл. 4.1 також деталізує конкретну кількість щурів у дослідженні та маніпуляції з ними. Отже, на першому етапі усіх 152 щурів-самців лінії Wistar упродовж 4 тижнів утримували на висококалорійній дієті (51-52 % вуглеводів, 31-32 % жирів і 16-17 % білків). На 7-у добу після введення STZ із дослідження виключили 17 щурів, у яких вміст глюкози був нижче 10 ммоль/л і ЦД не розвинувся. Упродовж 2 тижнів після навантаження STZ загинуло 16 тварин і залишилось 119. Окрім цього із серії ЦД-К+ж/д на 15-у добу після навантаження STZ вивели 19 щурів для контролю стану гомеостазу (біохімічні дослідження) і чинників регуляції

обміну вуглеводів (імуноферментні аналізи) на позначці “до початку лікування”. Отже, у третій колонці показані середні дані концентрації глюкози в крові 100 щурів на 15-у добу.

На 30-у і 45-у добу після STZ у групі ЦД-К+ж/д виводили по 20 щурів-самців з експерименту, а в серіях ЦД-Г, ЦД-П і ЦД-А – по 10 тварин (відповідно на 15-у і 30-у добу після початку протидіабетичного лікування). Тривалість лікування – 30 діб. Таким чином, на 45-у добу вміст глюкози в крові визначили у 50 щурів.

До введення STZ на 15-у, 30-у і 45-у добу після початку експерименту тварин контрольної групи (ЦД-К+ж/д) та лікованих тварин зважували. Найбільш виразні зміни маси експериментальних тварин зафіксовані на 15-у і 45-у добу після введення STZ (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Маса щурів до і після відтворення стрептозотоцинового діабету у тварин контрольної групи і тварин різних груп лікування на 15-у і 45-у добу експерименту (M±m)

Дослідна група	Маса, г до STZ	Маса, г на 15-у добу	Маса, г на 45-у добу	p ₁	p ₂
ЦД-К+ж/д	327,56±4,53, n=62	315,43±4,82, n=40	292,22±5,96, n=20	0,071	0,025
ЦД-А	339,47±9,28, n=30	328,94±8,47, n=20	338,88±11,11, n=10	0,408	0,499
ЦД-Г	340,00±7,63, n=30	339,28±6,99, n=20	363,33±9,18, n=10	0,945	0,066
ЦД-П	338,94±5,29, n=30	341,05±6,16, n=20	381,11±10,19, n=10	0,796	0,002

Примітки:

1. p₁ – величина достовірності між середніми значеннями 15-ї доби і до введення STZ

2. p₂ – величина достовірності між середніми значеннями 45-ї і 15-ї діб після введення STZ

На 15-у добу після введення STZ щурам контрольної групи у порівнянні з даними до відтворення ЦД спостерігали достовірну тенденцію до змін маси ($p=0,071$), а на 45-у добу у порівнянні з 15-ю добою – достовірні зміни ($p=0,025$). Отже, неліковані тварини прогресивно втрачали масу від $327,56 \pm 4,53$ г (до введення STZ) до $292,22 \pm 5,96$ г (на 45-у добу після введення стрептозотоцину).

У групі лікування Амарилом[®] на 15-у і 45-у добу спостереження щурів-самці маси не набрали.

На 15-у добу після введення STZ у порівнянні з даними до введення не спостерігали достовірної різниці значень маси у групах лікування Глюкофажем[®] і Піогларом[®]. На 45-у добу на тлі лікування Глюкофажем[®] щурів зі стрептозотоциновим діабетом спостерігали тенденцію до підвищення маси ($p=0,066$), а після лікування Піогларом[®] – виразне достовірне зростання маси ($p=0,002$). Загалом маса тіла щурів, що отримували Піоглар[®], підвищилась на 12,8 % у порівнянні з даними до лікування.

На рис. 4.2 зображено динаміку змін маси щурів дослідних груп.

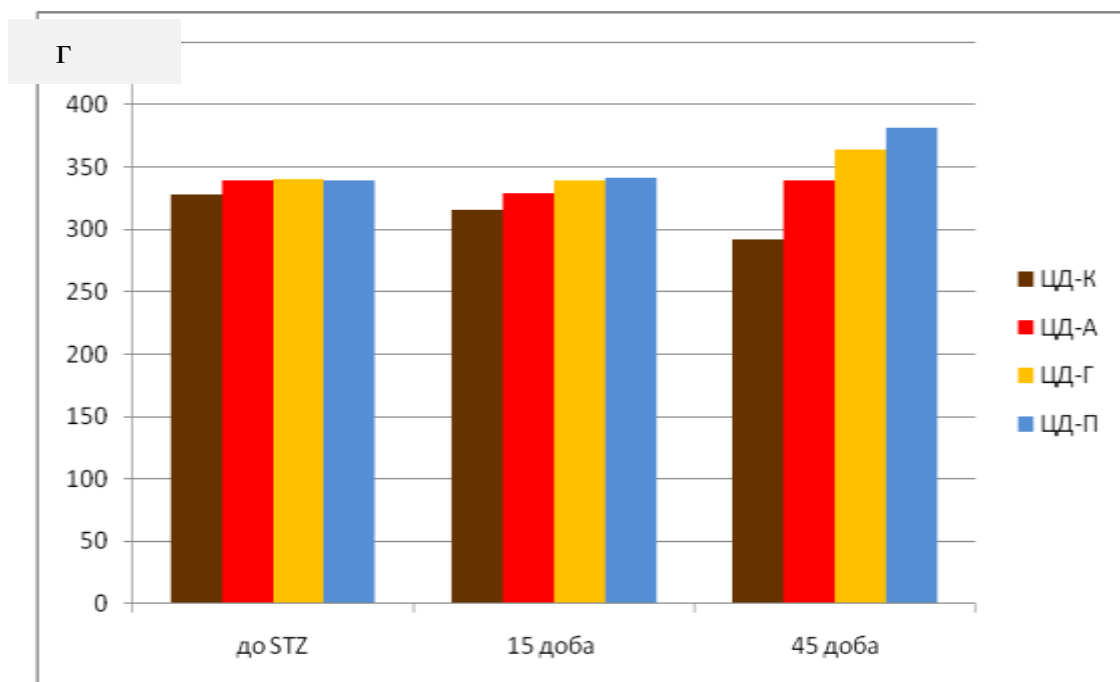


Рис. 4.2. Значення маси щурів-самців експериментальних груп

Як бачимо з рис. 4.2, на тлі лікування Піогларом[®] маса тіла щурів була найбільшою. По спадній щодо набору маси групи дослідження розподілились у такому порядку: ЦД-П, ЦД-Г, ЦД-А, ЦД-К+ж/д.

До введення STZ із контрольної групи вивели 10 щурів, а на 15-у добу – 19 щурів для визначення біохімічних показників, що характеризувало етап “до лікування”. Зміни рівнів біохімічних показників до STZ і на 15-у добу після його введення подані в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Зміни біохімічних показників до введення стрептозотоцину і на 15-у добу після його введення (M±m)

Біохімічний показник	До STZ, n=10	На 15-у добу після STZ, n=19	p
HbA1c, %	3,49±0,14	3,36±0,15	0,551
Заг. холестерин, ммоль/л	1,38±0,22	1,58±0,09	0,387
ЛПВГ, ммоль/л	0,46±0,04	0,45±0,04	0,842
ЛПНГ, ммоль/л	0,67±0,20	0,70±0,09	0,857
ЛПДНГ, ммоль/л	0,26±0,02	0,44±0,04	0,002
ТГ, ммоль/л	0,57±0,04	0,96±0,08	0,002
АлТ, мккат/л	0,32±0,03	0,59±0,05	0,003

Ми не спостерігали достовірних змін вмісту HbA1c, ЛПВГ, ЛПНГ. Імовірно, для значних змін термін 14 діб був недостатнім. Зокрема, це добре відомо щодо HbA1c, який рекомендують визначати раз на 2-3 місяці. Достовірні зміни були характерні для вмісту ЛПДНГ (p=0,002), ТГ (p=0,002), активності АлТ (p=0,003).

Оскільки, починаючи з 15-ї доби після навантаження STZ, щурам призначали три препарати (Амарил[®], Глюкофаж[®], Піоглар[®]), відповідно показники, визначені на ранок 15-ї доби, були спільними для всіх груп дослідження і вважали головними для порівняння ефектів лікування на 30-у і 45-у добу. Це відбито у всіх наступних таблицях і рисунках.

Зміни рівня HbA1c у контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подаються в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Зміни рівня HbA1c у щурів контрольної групи та груп лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту (M±m)

Дослідна група	HbA1c, %		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	3,36±0,15, n=19	5,08±0,38**, n=20	6,75±0,39**, n=20
ЦД-А		5,36±0,24**, n=10	6,29±0,51**, n=10
ЦД-Г		5,20±0,28**, n=10	5,79±0,22**, n=10
ЦД-П		5,12±0,21**, n=10	5,62±0,19**, n=10

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ.

У порівнянні з 15-ю на 30-у добу експерименту спостерігали достовірні зміни HbA1c ($p=0,002$) у контрольній групі зі зростанням показника на 51,2 %, а на 45-у добу – на 100 % ($p<0,001$).

Під впливом Амарилу[®] порівняння 30-ї доби спостереження із вихідним рівнем виявило, що HbA1c достовірно підвищився на 59,5 % ($p<0,001$), а на 45-у добу – зріс ще більше на 87,2 % ($p<0,001$).

На 30-у добу рівень HbA1c порівняно з вихідними даними на тлі приймання Глюкофажу[®] достовірно підвищився на 54,7 % ($p<0,001$), а на 45-у добу зріс на 72,4 % ($p<0,001$).

Під час лікування тварин Піогларом[®] встановили, що рівень HbA1c на 30-у добу достовірно підвищився на 52,4 % ($p<0,001$), на 45-у добу – на 67,2 % ($p<0,001$).

На 45-у добу під впливом Амарилу[®] рівень HbA1c був нижчий, ніж у групі контролю (45-а доба) на 6,8 % ($p=0,253$), на тлі Глюкофажу[®] і Піоглару[®] – також нижчий на 14,2 % ($p=0,029$) і на 16,8 % ($p=0,006$) відповідно.

Звідси можна зробити висновок, що лише ті щури, які отримували Піоглар[®], мали найменший приріст рівня HbA1c за тридцять діб лікування (від 15-ї до 45-ї доби спостереження). Отримані дані узгоджуються з

експериментальним дослідженням [217], де найвиразніші зміни рівня глюкози спостерігали під впливом розиглітазону (група PPAR- γ -агоністів, куди входить і Піоглар[®]). У нашому випадку спостерігали саме довгострокові зміни глюкози за рівнем HbA1c.

Окрім цього, вживання Глюкофажу[®] також достовірно знижувало рівень HbA1c у піддослідних тварин, що підтверджується нашим аналізом змін вмісту цукру в крові на тлі Глюкофажу[®], поданим вище.

На рис. 4.3 показано зміни HbA1c у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення STZ.

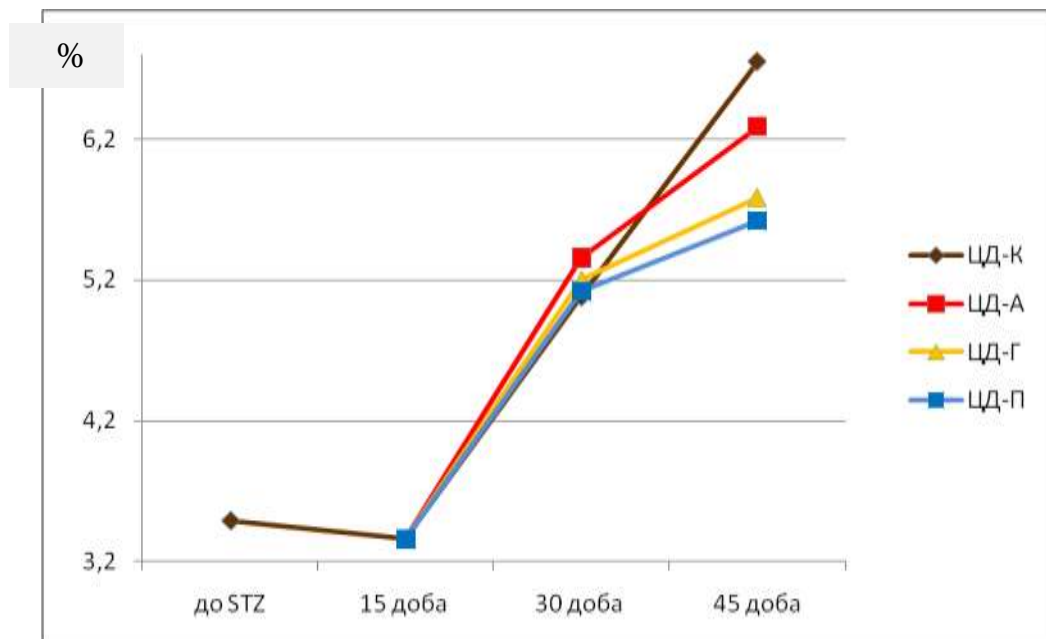


Рис. 4.3. Зміни рівня HbA1c у крові щурів дослідних групах у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Зміни рівня загального холестерину в контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подаються в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Зміни рівня загального холестерину у щурів контрольної групи та груп лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту (M \pm m)

Дослідна група	Холестерин, ммоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	1,58 \pm 0,09, n=19	1,93 \pm 0,14**, n=20	2,01 \pm 0,05**, n=20

Дослідна група	Холестерин, ммоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-А	1,58±0,09, n=19	2,14±0,13**, n=10	1,80±0,10*, n=10
ЦД-Г		1,86±0,06**, n=10	1,85±0,09*, n=10
ЦД-П		1,98±0,04**, n=10	1,89±0,06**, n=10

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ
2. * – тенденція до достовірних змін між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ

Беручи у порівняння 30-у добу спостереження у контрольній групі з вихідним рівнем 15-ї доби відмітили достовірне зростання концентрації загального холестерину на 23,0 % ($p=0,023$), а на 45-у добу – на 27,6 % ($p=0,006$).

У порівнянні з вихідним рівнем на 30-у добу експерименту під впливом Амарилу[®] рівень загального холестерину достовірно підвищився на 35,8 % ($p=0,007$), а на 45-у добу ще більше зріс із тенденцією до достовірності на 14,4 % ($p=0,059$).

На 30-у добу у порівнянні з вихідними даними на тлі Глюкофажу[®] рівень загального холестерину достовірно підвищився на 18,0 % ($p=0,030$), а на 45-у добу зріс менше із тенденцією до достовірності на 17,3 % ($p=0,059$).

Після приймання Піоглару[®] упродовж п'ятнадцяти і тридцяти днів рівень загального холестерину достовірно підвищився на 25,6 % ($p=0,001$) і 19,4 % ($p=0,017$) відповідно.

У порівнянні з 45-ю добою контрольної групи вміст загального холестерину на ту ж добу спостереження під впливом усіх препаратів знизився із тенденцією до достовірності, а саме: під впливом Амарилу[®] на 10,3 % ($p=0,063$), на тлі Глюкофажу[®] – на 8,1% ($p=0,078$), після лікування Піогларом[®] – на 6,5% ($p=0,075$).

Усі досліджувані препарати сприятливо впливали на загальний холестерин упродовж тридцяти діб лікування, хоча Амарил[®] мав незначну перевагу щодо інших за відсотком зниження.

На рис. 4.4 показано зміни вмісту загального холестерину в крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до STZ.

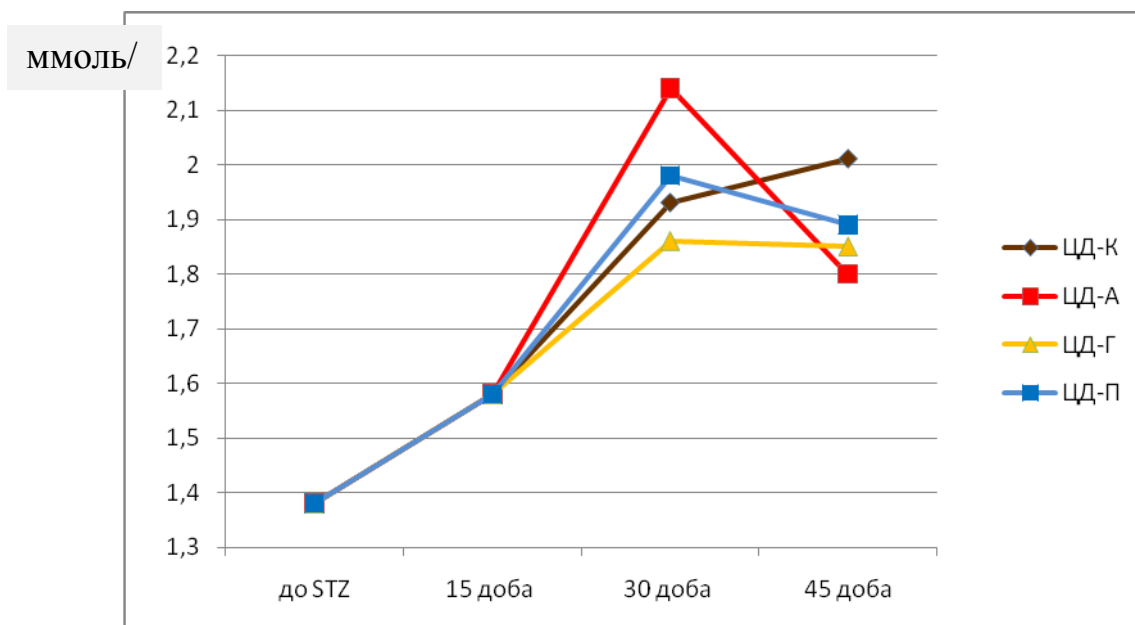


Рис. 4.4. Зміни вмісту загального холестерину в крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Зміни рівня ЛПВГ в контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подаються в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Зміни рівня ЛПВГ щурів контрольної групи та груп лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту (M±m)

Дослідна група	ЛПВГ, ммоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	0,45±0,04, n=19	0,27±0,02**, n=20	0,29±0,03**, n=20
ЦД-А		0,37±0,03*, n=10	0,36±0,03*, n=10
ЦД-Г		0,39±0,02, n=10	0,42±0,04, n=10

Дослідна група	ЛПВГ, ммоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-П	0,45±0,04, n=19	0,40±0,02, n=10	0,38±0,03*, n=10

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ
2. * – тенденція до достовірних змін між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ

Коли порівняли зміни 15-ї і 30-ї доби контрольної групи експерименту, з'ясували, що через п'ятнадцять діб спостереження концентрація холестерину ЛПВГ достовірно знизилась на 41,1 % ($p=0,002$), а через тридцять діб – на 34,9 % ($p=0,011$).

Порівнюючи п'ятнадцятий і тридцятий день лікування Амарилом[®] з вихідним рівнем, виявили зниження вмісту ЛПВГ із тенденцією до достовірності на 18,3 % ($p=0,061$) і на 19,9 % ($p=0,062$) відповідно.

Рівень ЛПВГ у порівнянні з вихідними даними на 30-у добу спостереження упав на 13,2 % ($p=0,136$), а на 45-у добу – на 6,6 % ($p=0,325$) на тлі приймання Глюкофажу[®].

Вживання Піоглару[®] експериментальними тваринами на 30-у добу спостереження призвело до зменшення рівня ЛПВГ на 11,7 % ($p=0,148$), а на 45-у добу з тенденцією до достовірності – на 15,7 % ($p=0,093$).

На 45-у добу рівень ЛПВГ змінився під впливом Амарилу[®] щодо контрольної групи (45-а доба) на 23,1 % із тенденцією до росту ($p=0,097$), а на тлі Глюкофажу[®] і Піоглару[®] став достовірно вищим (на 43,4 %, $p=0,024$ і на 29,5 %, $p=0,033$ відповідно).

Отже, Глюкофаж[®] і Піоглар[®] достовірно підвищували вміст ЛПВГ у порівнянні з контролем 45-ї доби, хоча Глюкофаж[®] мав незначну перевагу над Піогларом[®] у відсотковому еквіваленті. Амарил[®] лише виявляв позитивну тенденцію до росту ЛПВГ у порівнянні з контролем на 45-у добу

спостереження.

На рис. 4.5 зображено зміни вмісту ЛПВГ у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення STZ.

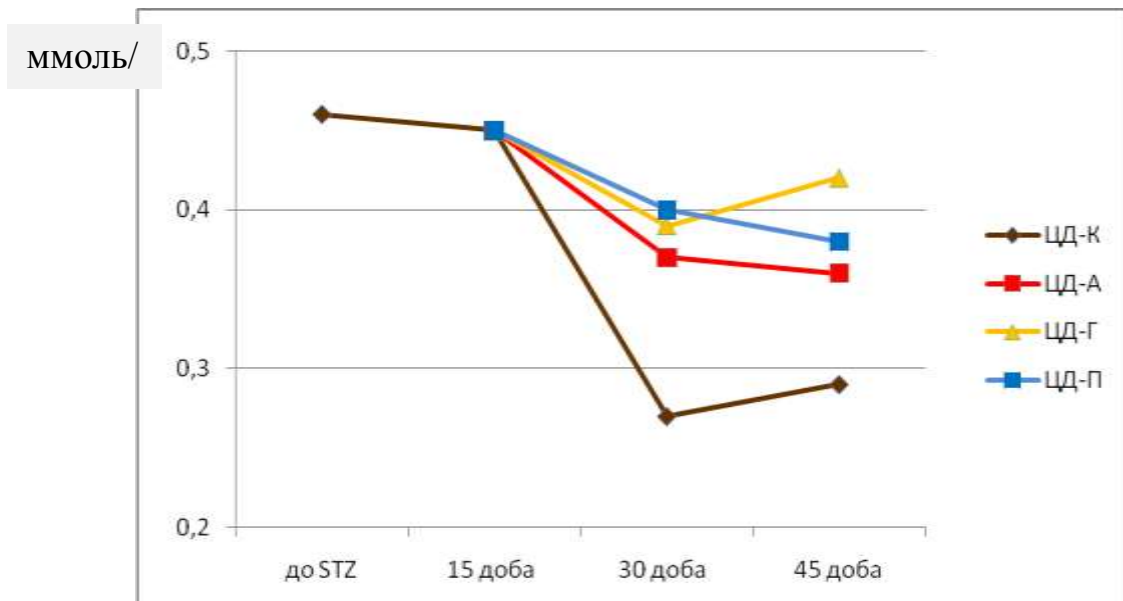


Рис. 4.5. Зміни вмісту ЛПВГ у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Зміни рівня ЛПНГ у контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подані в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Зміни рівня ЛПНГ у щурів групи контролю та груп лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту ($M \pm m$)

Дослідна група	ЛПНГ, ммоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	0,70±0,09, n=19	1,14±0,17**, n=20	1,22±0,05**, n=20
ЦД-А		1,32±0,17**, n=10	1,03±0,11**, n=10
ЦД-Г		1,04±0,07**, n=10	0,95±0,10, n=10
ЦД-П		1,15±0,06**, n=10	1,09±0,06**, n=10

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ.

У порівнянні з вихідним рівнем (15-а доба) на 30-у добу спостерігали достовірні зміни вмісту ЛПНГ ($p=0,022$) у контрольній групі зі зростанням

показника на 62,8 %, а на 45-у добу – на 74,2 % ($p=0,002$).

Під впливом лікування Амарилом[®] на 30-у добу у порівнянні з вихідними значеннями, рівень ЛПНГ виразно підвищився на 88,5 % ($p=0,002$), а на 45-у добу – на 47,1 % ($p=0,039$).

Після п'ятнадцяти діб лікування Глюкофажем[®] у порівнянні з вихідними даними рівень ЛПНГ підвищився на 48,6 % ($p=0,019$), а на 45-у добу зріс на 35,7 %, але ця зміна виявилася недостовірною ($p=0,142$).

Вживання з їдою Піоглару[®] упродовж п'ятнадцяти діб відобразилося на зростанні рівня ЛПНГ на 64,3 % ($p=0,001$), а тридцятиденне лікування виявило зростання показника на 55,7 % ($p=0,006$).

Порівняння результатів груп лікування з ЦД-К+ж/д на 45-у добу спостереження виявило такі зниження рівня ЛПНГ: під впливом Амарилу[®] на 15,6 % ($p=0,168$), на тлі Піоглару[®] – на 10,7 % ($p=0,123$), а після лікування Глюкофажем[®] на 22,1 % ($p=0,030$).

На рис. 4.6 зображено зміни рівня ЛПНГ у крові щурів дослідних груп після введення STZ.

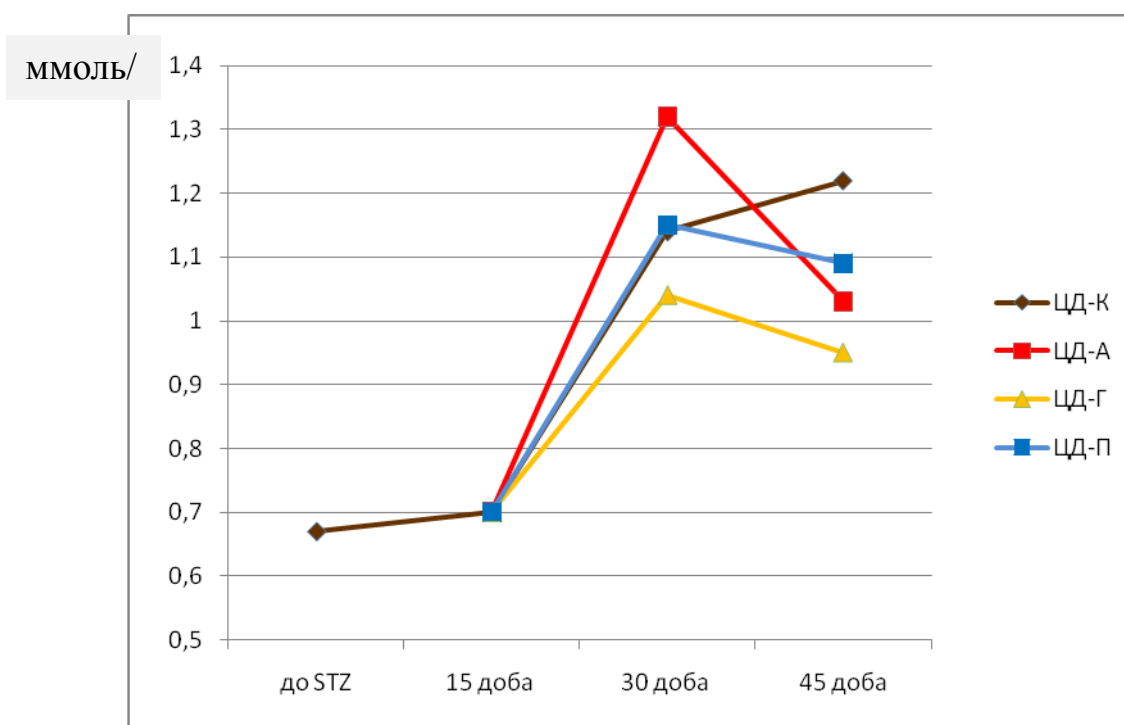


Рис. 4.6. Зміни рівня ЛПНГ у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Отже, Глюкофаж[®], на відміну від Піоглару[®] і Амарили[®], виразно знижував рівень ЛПНГ у порівнянні з контрольною групою на 45-у добу спостереження.

Зміни рівня ЛПДНГ у контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подаються у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Зміни рівня ЛПДНГ щурів контрольної групи та груп лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту (M±m)

Дослідна група	ЛПДНГ, ммоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	0,44±0,04, n=19	0,52±0,05, n=20	0,49±0,04, n=20
ЦД-А		0,46±0,07, n=10	0,41±0,03, n=10
ЦД-Г		0,42±0,03, n=10	0,48±0,04, n=10
ЦД-П		0,43±0,03, n=10	0,41±0,03, n=10

Порівнюючи вихідні рівні (15-а доба) контрольної групи з даними 30-а і 45-а діб спостерігали підвищення рівня ЛПДНГ на 18,2 % (p=0,224) і на 11,4 % (p=0,443) відповідно, але ці зміни виявилися недостовірними.

У порівнянні з вихідним рівнем на 30-у і 45-у добу лікування Амарилом[®] рівень ЛПДНГ теж практично не змінився (на 4,5 %, p=0,809 і на 6,8 %, p=0,667 відповідно).

На 30-у і 45-у добу у порівнянні з вихідними даними на тлі приймання Глюкофажу[®] рівень ЛПДНГ також не зазнав суттєвих змін (на 4,5 %, p=0,813 і на 9,1 %, p=0,538 відповідно).

На тлі приймання Піоглару[®] рівень ЛПДНГ на 30-у і на 45-у добу також практично не змінився: на 2,3 % (p=0,888) і на 6,8 % (p=0,634) відповідно.

На рис. 4.7 зображено зміни вмісту ЛПДНГ у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення STZ.

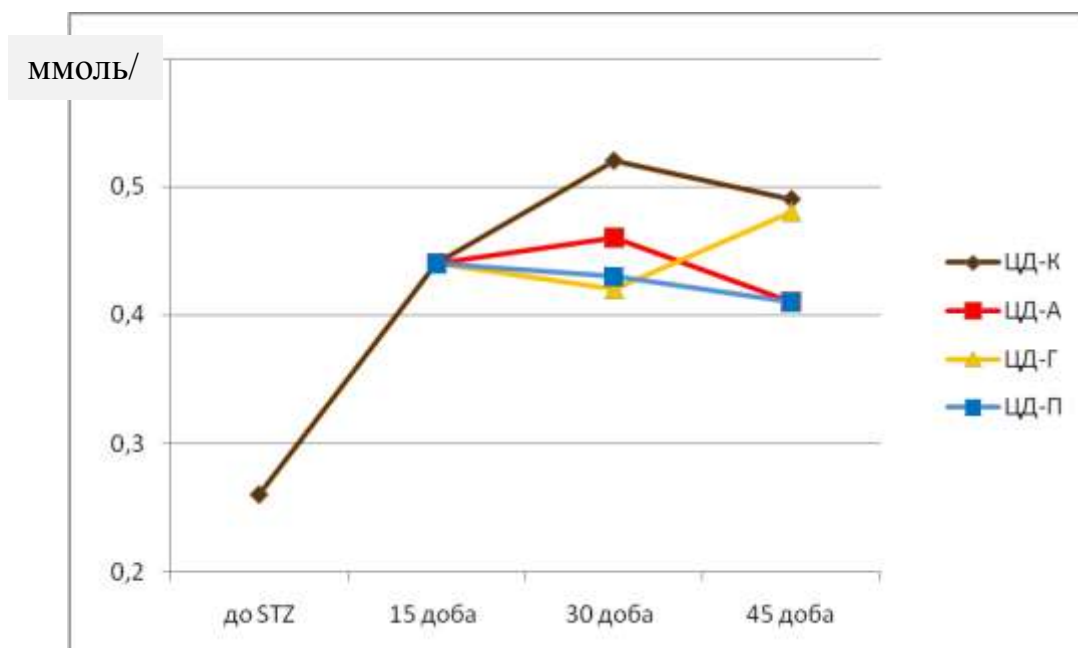


Рис. 4.7. Зміни рівня ЛПДНГ у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

На 45-у добу під впливом лікування Амарилом[®] і Піогларом[®] рівень ЛПДНГ для обох препаратів знизився щодо контрольної групи (45-а доба) на 16,3 % з різним рівнем достовірності ($p=0,118$ і $p=0,130$ відповідно), а на тлі Глюкофажу[®] – на 2,0 % ($p=0,851$). Імовірно, більша кількість спостережень виявила б більш виразні зміни під впливом Амарилу[®] та Піоглару[®].

Водночас зниження вмісту ЛПДНГ від значень 15-ї доби (див. рис. 4.7) та за середніми даними від $0,44 \pm 0,04$ до $0,41 \pm 0,03$ ммоль/л для Амарилу[®] і Піоглару[®] вказує на певну здатність цих препаратів позитивно впливати на метаболізм ЛПДНГ.

Отже, Амарил[®] і Піоглар[®] мають сприятливий вплив на рівень ЛПДНГ у крові щурів на 45-у добу спостереження (30 діб лікування).

Зміни рівня тригліцеридів у контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подані в табл. 4.9.

Зміни рівня тригліцеридів у контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту (M±m)

Дослідна група	ТГ, ммоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	0,96±0,08, n=19	1,15±0,11, n=20	1,08±0,09, n=20
ЦД-А		1,00±0,15, n=10	0,91±0,06, n=10
ЦД-Г		0,93±0,07, n=10	1,06±0,09, n=10
ЦД-П		0,95±0,07, n=10	0,90±0,07, n=10

У контрольній групі у порівнянні з вихідним рівнем на 30-у і 45-у добу не спостерігали достовірних змін вмісту ТГ, хоча й відмітили незначне зростання показника на 19,4 % (p=0,112) на п'ятнадцяту добу спостереження і на 12,2 % (p=0,220) на тридцяту добу.

Лікування Амарилом[®] не виявило достовірного підвищення вмісту ТГ на п'ятнадцяту добу лікування (на 3,9 %, p=0,403) і на 45-у добу спостереження (на 5,8 %, p=0,335).

Вживання тваринами Глюкофажу[®] також характеризувалось відсутністю достовірних змін на 30-у і 45-у добу спостереження, хоча після п'ятнадцяти діб лікування відмітили слабе зниження рівня ТГ на 3,2 % (p=0,408), а через тридцять діб зафіксували незначне підвищення показника на 9,8 % (p=0,269).

Додавання в їжу тваринам Піоглару[®] призвело до недостовірного зниження вмісту ТГ на 1,8 % (p=0,444) на 30-у добу і на 6,3 % (p=0,316) на 45-у добу спостереження.

Під впливом Амарилу[®] рівень ТГ на 45-у добу спостереження знизився на 16,1 % порівняно з контрольною групою (45-а доба) і прямував до достовірних змін (p=0,059). На тлі лікування Піогларом[®] він також із тенденцією до достовірності (p=0,064) пішов на спад на 16,5 %. Натомість на тлі Глюкофажу[®] порівняно з контрольною групою зміни вмісту ТГ були недостовірні (зниження на 2,2 %, p=0,423). Можливо, більша кількість

спостережень змогла б виявити зміни їх концентрації під дією Амарилу[®] і Піоглару[®].

Окрім цього, середні значення після лікування Амарилом[®] і Піогларом[®] були значно нижчі від середніх показників тригліцеридів на 15-у добу після введення STZ (дані ТГ на 45-у добу для Амарилу[®] – $0,91 \pm 0,06$ ммоль/л і для Піоглару[®] – $0,90 \pm 0,07$ ммоль/л порівняно з вихідними показниками 15-ї доби – $0,96 \pm 0,08$ ммоль/л).

Отже, Амарил[®] і Піоглар[®] сприятливо впливають на рівень ТГ у крові щурів на 45-у добу спостереження (30 діб лікування).

На рис. 4.8 зображено зміни концентрації тригліцеридів у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення STZ.

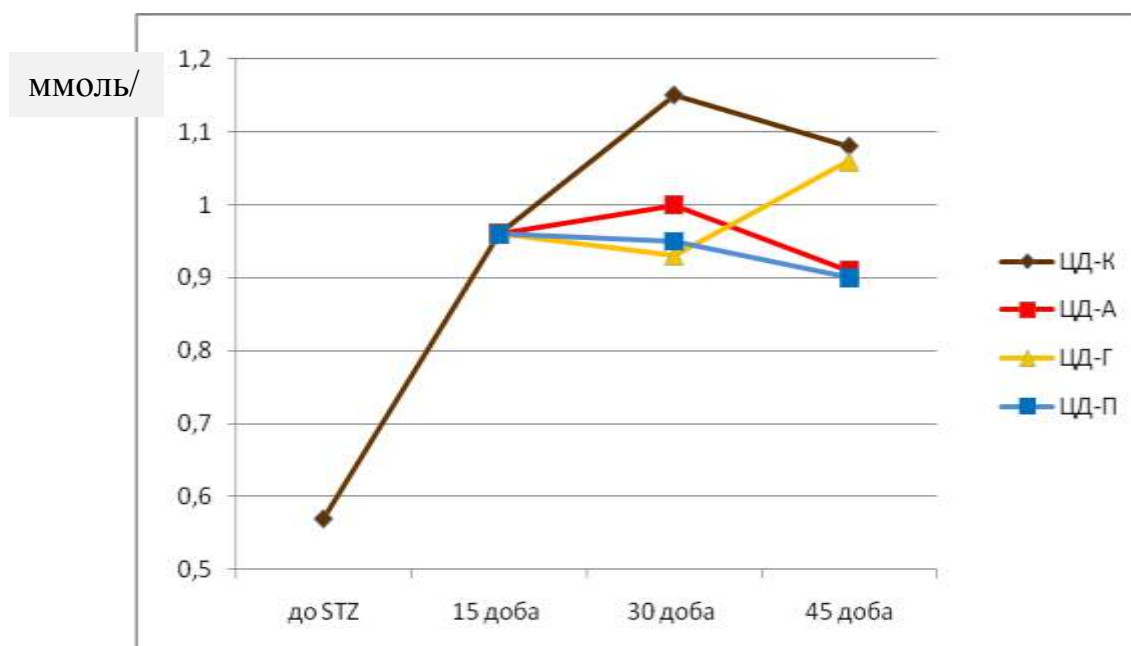


Рис. 4.8. Зміни концентрації тригліцеридів у крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Зміни активності АлТ у контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подаються в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Зміни активності АлТ у щурів контрольної групи та груп лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту (M±m)

Дослідна група	АлТ, мккат/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	0,59±0,05, n=19	0,87±0,08**, n=20	0,73±0,07, n=20
ЦД-А		0,78±0,05**, n=10	0,72±0,04*, n=10
ЦД-Г		0,60±0,03, n=10	0,75±0,06**, n=10
ЦД-П		0,73±0,05**, n=10	0,70±0,03*, n=10

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ
2. * – тенденція до достовірних змін між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ

Порівнюючи активність АлТ 30-ї доби з вихідним рівнем у контрольній групі спостерігали достовірні зміни зростання на 46,9 % (p=0,005), а на 45-у добу зростання було менше і становило 23,7 % (p=0,137).

Лікування Амарилом[®] характеризувалось достовірним підвищенням активності АлТ на 30-у добу лікування (на 31,4 %, p=0,015) у порівнянні з вихідним рівнем. Водночас через тридцять діб лікування Амарилом активність АлТ вже мала лише тенденцію підйому, хоча й зросла на 21,2 % (p=0,053).

Активність АлТ під впливом Глюкофажу[®] через п'ятнадцять діб лікування у порівнянні з вихідними даними підвищилась лише на 2,4 % без достовірних змін (p=0,423), а на 45-у добу спостереження – на 26,8 % достовірно (p=0,039).

На тлі приймання Піоглару[®] активність АлТ на 30-у добу достовірно підвищився на 24,1 % (p=0,029), а на 45-у добу змінилася з тенденцією до достовірності на 19,0 % (p=0,058) у тому ж напрямку.

На рис. 4.9 зображено зміни активності АлТ в крові щурів дослідних груп у порівнянні з активністю до впливу стрептозотоцину.

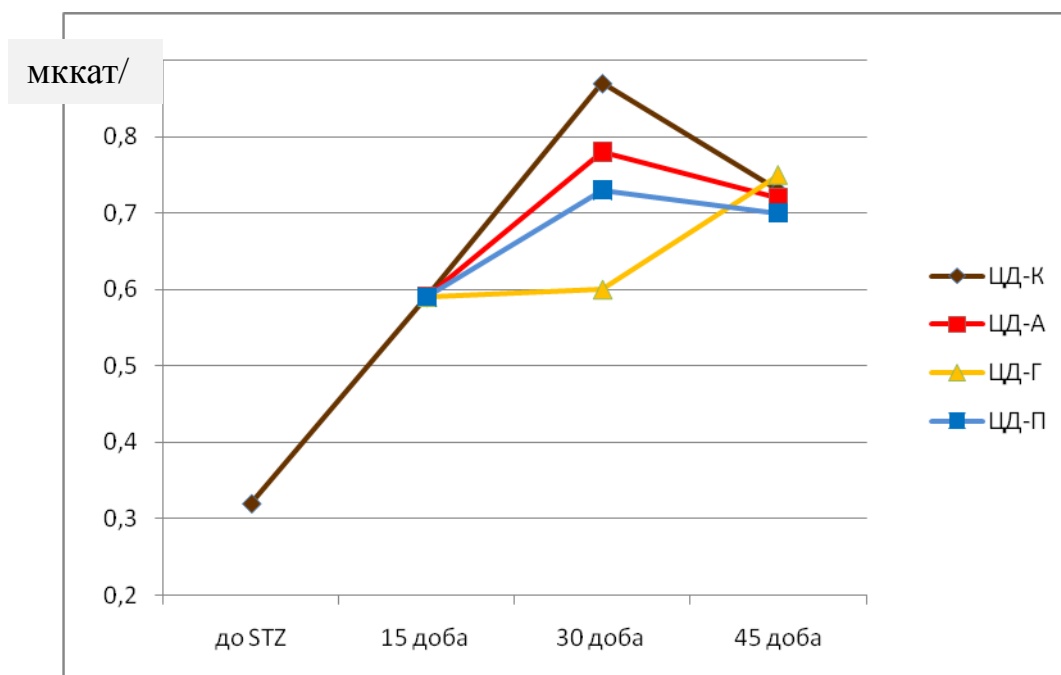


Рис. 4.9. Зміни активності АлТ в крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Отже, зростання активності АлТ під впливом Амарилу[®] і Піоглару[®] на 45-у добу спостереження було меншим, ніж на тлі Глюкофажу[®] (порівняно з вихідними даними). А Глюкофаж[®] достовірно підвищував активність АлТ у досліджуваних щурів після 30 діб лікування порівняно з даними 15-ї доби. Водночас достовірних відмінностей на 45-у добу спостереження між групами лікування з контрольною групою за даними АлТ не спостерігали.

4.2. Порівняння даних імуноферментного дослідження залежно від способу лікування в експерименті

У щурів-самців лінії Wistar досліджували вміст інсуліну, С-пептиду і лептину до відтворення стрептозотоцинового цукрового діабету, а також на 15-у, 30-у і 45-у добу після введення STZ.

Визначені показники інсуліну поряд зі значеннями глюкози використовували для обчислення індексів НОМА у тварин. Для цього одиниці вимірювання мкг/л переводили в пмоль/л множенням на коефіцієнт 174, як рекомендовано фірмою-виробником, що зазначено у наборі DRG® Rat Insulin Elisa (EIA-2048).

Середні показники вмісту інсуліну, С-пептиду і лептину на 15-у добу після введення STZ порівняли з даними до його введення (табл.4.11).

Таблиця 4.11

Порівняння середніх показників 15-ї доби після введення стрептозотоцину з даними до експериментального відтворення діабету (M±m)

Показник	До STZ, n=15	На 15-у добу, n=19
Інсулін, мкг/л	1,27±0,27	0,16±0,02**
С-пептид, пмоль/л	1033,72±243,13	288,53±118,33**
Лептин, пг/мл	1208,67±79,45	453,67±47,92**

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ.

На 15-у добу після введення STZ у порівнянні з даними до експериментального відтворення діабету спостерігали достовірне зниження вмісту інсуліну ($p=0,004$), С-пептиду ($p=0,039$) і лептину ($p=0,001$).

Отримані результати змін вмісту інсуліну і С-пептиду свідчать про ураження β -клітин острівців Лангерганса під впливом STZ і якісне відтворення стрептозотоцинового діабету.

Починаючи з 15-ї доби експерименту, щурам до корму додавали один із трьох препаратів залежно від групи спостереження. Зміни вмісту інсуліну в контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подані в табл. 4.12.

Відсутність лікування в контрольній групі призвела до недостовірного зростання вмісту інсуліну на 59,8 % ($p=0,431$) на 30-у добу спостереження і на 119,4 %, ($p=0,428$) після тридцяти днів спостережень.

Таблиця 4.12

Зміни рівня інсуліну у щурів дослідних груп (M±m)

Дослідна група	Інсулін, мкг/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	0,162±0,024, n=19	0,259±0,073, n=16	0,355±0,134, n=6
ЦД-А		0,754±0,017**, n=18	0,482±0,181, n=8
ЦД-Г		0,274±0,135, n=14	0,341±0,158, n=6
ЦД-П		0,311±0,097, n=19	0,146±0,028, n=9

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ.

У порівнянні з вихідним рівнем на 30-у добу спостереження під впливом п'ятнадцяти діб лікування Амарилом[®] вміст інсуліну достовірно підвищився на 365,4 % (p=0,002), а на 45-у добу зростання на 260,4 % не супроводжувалось достовірними змінами (p=0,244). Вважаємо, що відсутність ефекту могла, з одного боку бути пов'язана з розкидом даних, а з іншого – вказувати на особливість дії амарилу у різних щурів.

Вживання щурами Глюкофажу[®] упродовж п'ятнадцяти діб у порівнянні з вихідними даними сприяло зростанню вмісту інсуліну на 69,1 % (p=0,611), а після тридцяти діб лікування – на 110,5 % (p=0,448). В обох випадках зміни не були достовірними.

На тлі приймання Піоглару[®] рівень інсуліну на 30-у добу зріс на 91,9 % (p=0,322), а на 45-у добу знизився на 9,9 % (p=0,710).

На 45-у добу під впливом Амарилу[®] у порівнянні з контрольною групою тієї ж доби рівень інсуліну підвищився на 35,7 % (p=0,589), на тлі Глюкофажу[®] знизився на 3,9 % (p=0,949), а після вживання з їжею Піоглару[®] зменшився на 58,9 % (p=0,287).

Достовірне підвищення рівня інсуліну під впливом Амарилу[®] на 30-у добу вказує на його виразну здатність підвищувати синтез інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса. Ця обставина також підтверджує наше припущення про достатні резерви інсулярного апарату, що збереглися на тлі відтворення стрептозотоцинового діабету. Відсутність достовірних змін вмісту інсуліну на 45-у добу спостереження під впливом Амарилу[®] вказує на виснаження β -клітин острівців Лангерганса і неможливість подальшого ефективного впливу Амарилу[®] як секретатора. Спостереження може служити додатковим застереженням раннього призначення секретаторів, оскільки призводить до передчасного виснаження резервів β -клітин.

Як показують середні дані табл. 4.12 і рис. 4.10, рівень інсуліну на тлі лікування Піогларом[®] знизився, хоча достовірних змін не зазнав.

Вміст інсуліну до і після введення STZ показано на рис. 4.10.

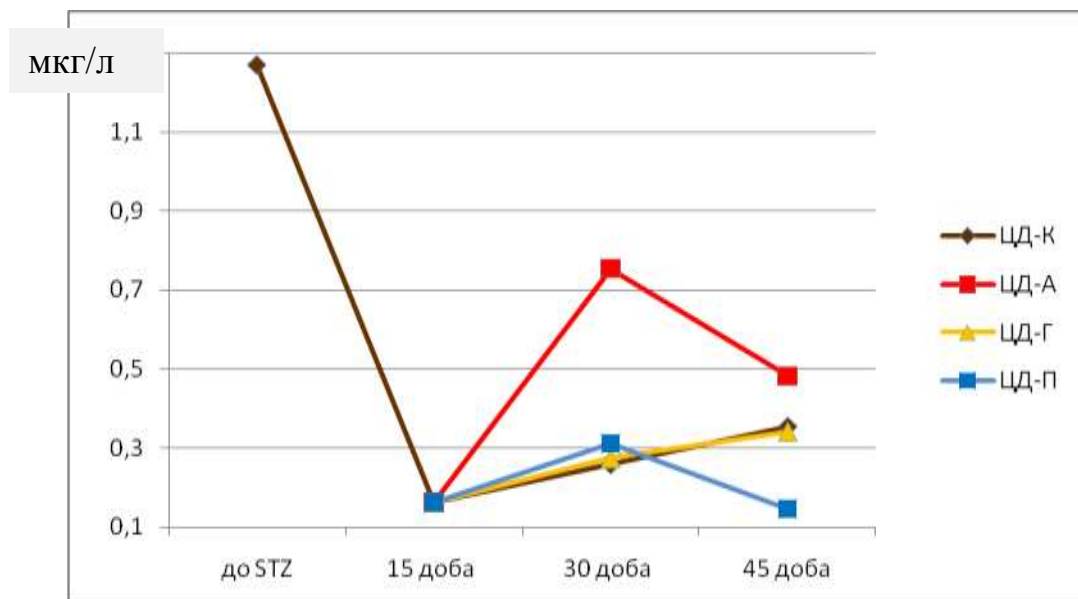


Рис. 4.10. Зміни вмісту інсуліну в крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Припускаємо, що більша кількість спостережень дозволила б виявити достовірне зниження вмісту інсуліну під впливом Піоглару[®].

Зміни вмісту С-пептиду в контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подані в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Зміни рівня С-пептиду у щурів дослідних груп (M±m)

Дослідна група	С-пептид, пмоль/л		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	288,53±118,33, n=19	212,73±90,52, n=20	179,48±87,12, n=20
ЦД-А		619,51±309,96, n=10	543,92±89,76, n=10
ЦД-Г		222,13±119,18, n=14	170,41±83,11, n=6
ЦД-П		191,57±102,24, n=19	236,23±139,32, n=9

Спостереження за контрольною групою не виявило достовірних змін за даними С-пептиду на 30-у добу ($p=0,654$) і на 45-у добу ($p=0,486$) експерименту, хоча й було відмічено деяке зростання вмісту С-пептиду (на 26,3 % і на 37,8 % відповідно).

Не зафіксували достовірних змін і на тлі лікування Амарилом[®], хоча було помічено зростання вмісту С-пептиду на 114,7 % ($p=0,357$) 30-ї і на 88,5 % ($p=0,136$) 45-ї доби спостереження.

Не досягнуло статистичної значущості й зниження на 23,0 % ($p=0,706$) вмісту С-пептиду у порівнянні з вихідними даними на 30-у добу у групі вживання Глюкофажу[®]. На 45-у добу спостереження зменшення концентрації С-пептиду на 40,9 % порівняно з 15-ю добою також не мало достовірної зміни ($p=0,484$) під впливом цього препарату.

Вживання іншого сенситайзера Піоглару[®] також не спричинило достовірних змін під впливом його лікування. Рівень С-пептиду на 30-у добу знизився на 33,6 % ($p=0,580$), а на 45-у добу – на 18,1 % ($p=0,785$).

А ось порівняння результатів після лікування з контрольною групою 45-ї доби виявило достовірне зростання на 203,1 % вмісту С-пептиду під впливом Амарилу[®] ($p=0,026$). Натомість, на тлі Глюкофажу[®] і Піоглару[®] достовірних змін до зниження не спостерігали (на 5,1 %, $p=0,945$ і на 31,6 %, $p=0,730$ відповідно).

Отже, під впливом Амарилу[®] підвищився рівень С-пептиду порівняно з контрольною групою, на відміну від інших препаратів. Зміни вмісту С-пептиду упродовж 30 діб лікування і до введення STZ показано на рис. 4.11.

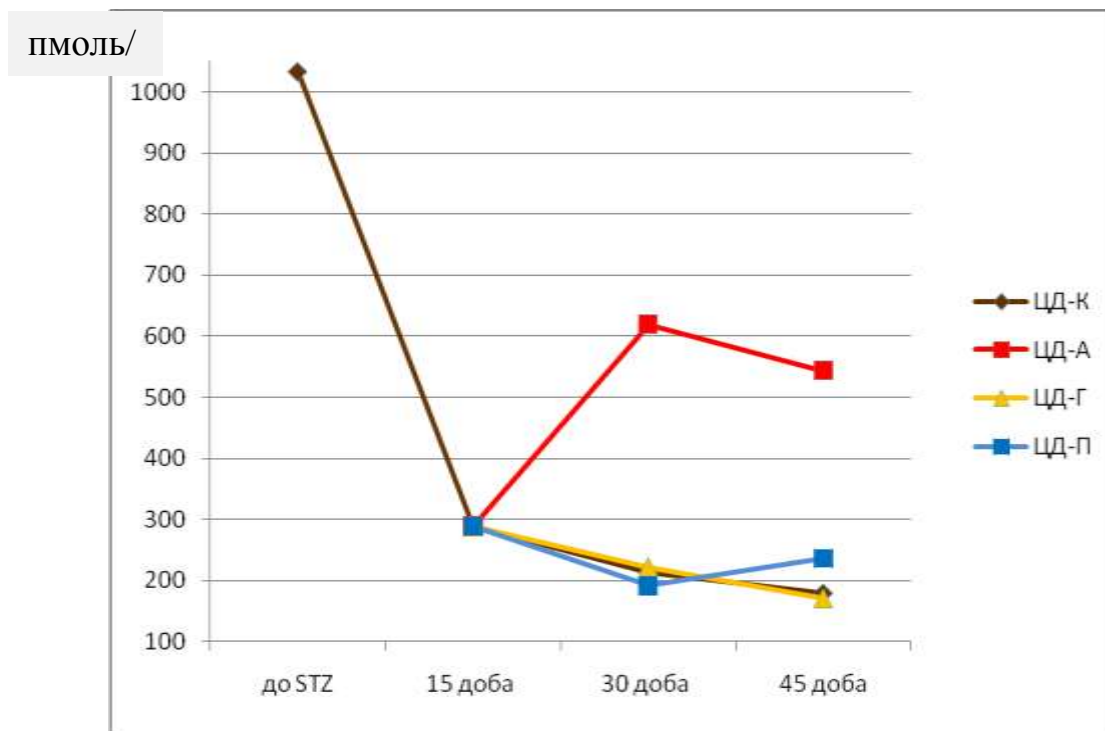


Рис. 4.11. Зміни вмісту С-пептиду в крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

Констатовано відмінність між здатністю Амарилу[®] впливати на вміст інсуліну (подано вище) та С-пептиду. Спостерігалось підвищення рівня інсуліну на 30-у добу спостереження і відсутність такого ефекту щодо С-пептиду. Водночас достовірна відмінність за даними С-пептиду на 45-у добу порівняно з контролем не узгоджувалася з даними інсуліну на цей період спостереження. Очевидно, така відмінність свідчить на користь поліпшення периферійної чутливості до інсуліну – вміст С-пептиду упродовж 4 тижнів підвищений, а інсулін через 2 тижні знижується.

Зміни вмісту лептину в контрольній групі та в групах лікування на 15-у, 30-у і 45-у добу експерименту подаються в табл. 4.14.

Зміни рівня лептину у щурів дослідних груп ($M \pm m$)

Дослідна група	Лептин, пг/мл		
	На 15-у добу	На 30-у добу	На 45-у добу
ЦД-К+ж/д	453,67±47,92, n=19	228,06±26,98**, n=20	242,47±14,74**, n=20
ЦД-А		248,89±21,38**, n=10	309,77±46,82**, n=10
ЦД-Г		189,13±12,26**, n=10	164,45±17,75**, n=10
ЦД-П		216,40±29,50**, n=10	220,77±50,33**, n=10

Примітка. ** – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби у порівнянні з 15-ю добою після введення STZ.

У контрольній групі на 30-у і на 45-у добу спостереження у порівнянні з вихідним рівнем (15-а доба) констатували достовірне зниження концентрації лептину на 49,7 % ($p=0,007$) і на 46,6 % ($p=0,014$) відповідно.

Під впливом лікування Амарилом[®] у щурів зафіксували достовірне зниження лептину як на 30-у ($p=0,008$) так і на 45-у добу спостереження ($p=0,009$). У першому випадку рівень лептину знизився на 45,1 %, а в другому – на 31,7 %.

Під впливом двох сенситайзерів (Глюкофажу[®] і Піоглару[®]) також спостерігали достовірне зниження вмісту лептину. На 30-у добу на тлі приймання Глюкофажу[®] рівень лептину в порівнянні з вихідними даними знизився на 58,3 % ($p=0,001$), на 45-у добу – на 63,7 % ($p=0,005$), а під впливом Піоглару[®] рівень лептину на 30-у добу знизився на 52,3 % ($p=0,014$), а на 45-у добу – на 51,3 % ($p=0,028$).

У порівнянні з контрольною групою на 45-у добу рівень лептину під впливом Амарилу[®] зріс на 27,8 % ($p=0,289$), під впливом Піоглару[®] знизився на 8,9 % ($p=0,700$), а на тлі Глюкофажу[®] – на 32,2 % ($p=0,028$).

Отже, лише Глюкофаж® достовірно знижує вміст лептину порівняно з контрольною групою. Зміни вмісту лептину упродовж 30 днів лікування і до введення STZ зображено на рис. 4.12.

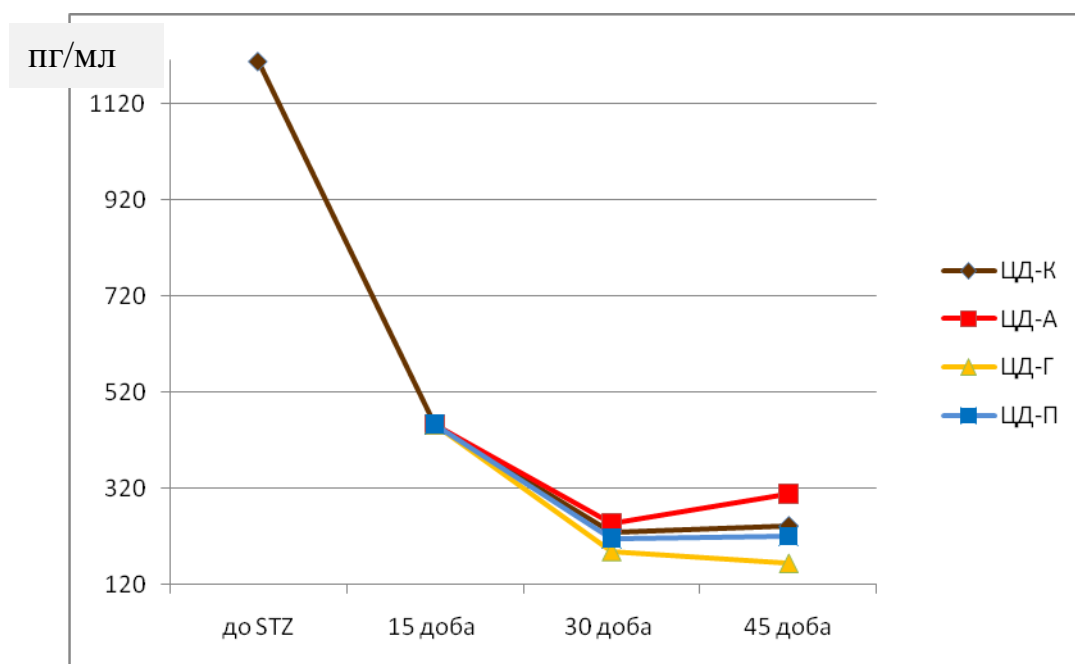


Рис. 4.12. Зміни вмісту лептину в крові щурів дослідних груп у порівнянні з рівнем до введення стрептозотоцину

У піддослідних щурів порахували також індекси НОМА-IR та НОМА-β на 15-у, 30-у і 45-у добу спостереження (табл.4.15).

Таблиця 4.15

Зміни індексів НОМА-IR та НОМА-β щурів дослідних груп до лікування, на 15-у, 30-у і 45-у добу спостереження

Етапи спостереження	НОМА-IR	НОМА-β
До введення STZ		
Тварини дослідження, n=15	5,54±1,11	2017,79±446,75
15-а доба		
Тварини дослідження, n=19	16,61±1,42	22,81±1,90
30-та доба		
ЦД-К+ж/д, n=20	5,39±1,68*	4,95±0,37**
ЦД-А, n=10	9,45±0,72**	52,99±7,41**
ЦД-Г, n=10	5,62±2,73**	21,34±2,89
ЦД-П, n=10	6,39±2,05**	12,51±1,52**

Етапи спостереження	НОМА-IR	НОМА-β
45-а доба		
ЦД-К+ж/д, n=20	7,20±2,68	3,90±0,62**
ЦД-А, n=10	12,34±0,68*	44,07±6,73**
ЦД-Г, n=10	5,81±2,73**	24,97±4,77
ЦД-П, n=10	2,97±0,59**	4,58±0,83**

Примітки:

1. * – тенденція до достовірних змін між середніми значеннями даної доби порівняно з 15-ю добою після введення STZ
2. * – достовірні зміни між середніми значеннями даної доби порівняно з 15-ю добою після введення STZ

У порівнянні з вихідним рівнем (до введення STZ) на 15-у добу спостерігали достовірні зміни НОМА-IR зі зростанням показника на 199,9 % ($p < 0,001$).

У контрольній групі спостерігали достовірне зниження НОМА-IR на 27,2 % ($p = 0,077$) 30-ї доби порівняно з 15-ю, а після тридцяти днів спостереження зниження індексу на 11,1 % не було підкріплене достовірними змінами ($p = 0,622$).

У групі лікування Амарилом[®] на 30-у добу в порівнянні з 15-ю спостерігали достовірні зміни індексу НОМА-IR зі спаданням показника на 65,9 % ($p = 0,007$), а на 45-у добу – на 25,8 % ($p = 0,050$).

Достовірне зниження індексу НОМА-IR спостерігалось також під впливом лікування Глюкофажем[®] і Піогларом[®]. У порівнянні з 15-ю добою на 30-у добу в групі приймання Глюкофажу[®] спостерігали спадання значень індексу НОМА-IR на 66,1 % ($p = 0,024$), а на 45-у добу – на 65,0 % ($p = 0,025$). У групі вживання з їдою Піоглару[®] 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 45-ю добою контрольної групи після тридцяти днів лікування Амарилом[®] спостерігали зміни НОМА-IR зі зростанням показника

на 16,4 % ($p=0,505$), на тлі Глюкофажу[®] – із тенденцією до зниження на 60,6 % ($p=0,062$), а після додавання до їжі Піоглару[®] – достовірне зменшення показника на 79,9 % ($p=0,014$).

Порівнюючи рівень індексу НОМА- β на 15-у добу спостереження із рівнем до введення STZ, виявили його достовірне зниження на 98,8 % ($p=0,011$).

Між 15-ю і 30-ю добою спостереження у контрольній групі виявили достовірне спадання значень індексу НОМА- β на 78,2 % ($p=0,005$), а між 15-ю і 45-ю добою – на 82,9 % ($p=0,004$).

Під впливом лікування Амарилом[®] на 30-у добу спостерігали зміни індексу НОМА- β зі зростанням показника на 132,3 % ($p=0,016$), а на 45-у добу – на 120,7 % ($p=0,017$) у порівнянні з 15-ю добою спостереження.

У порівнянні з вихідними значеннями на 30-у і на 45-у добу в групі лікування Піогларом[®] також спостерігали достовірні зміни індексу НОМА- β , але зі спаданням показника на 45,1 % ($p=0,031$) і на 79,1 % ($p<0,001$) відповідно.

Лікування Глюкофажем[®] також призводило до деякого зниження індексу НОМА- β на 30-у і 45-у добу порівняно з 15-ю добою, але без досягнення достовірної відмінності: на 6,4 % ($p=0,736$) у першому і на 8,2 % ($p=0,625$) у другому випадку.

Під впливом тридцятиденного лікування Амарилом[®] і Глюкофажем[®] спостерігали достовірне зростання індексу НОМА- β у порівнянні з групою ЦД-К+ж/д 15 доби. Отож, на тлі вживання Амарилу[®] значення індексу НОМА- β підвищувались на 1031,3 % ($p=0,013$), а після вживання Глюкофажу[®] – на 541,2 % ($p=0,032$).

У порівнянні з 45-ю добою контрольної групи на 45-у добу після лікування Піогларом[®] не спостерігали достовірного зменшення індексу НОМА- β на 17,6 % ($p=0,597$).

Отже, Амарил[®] і Глюкофаж[®] виявляли здатність підвищувати індекс НОМА- β у щурів.

4.3. Встановлення кореляційних зв'язків між даними експериментального дослідження

У таблицях 4.16 і 4.17 показано коефіцієнти кореляції зі ступенем їх значущості всіх досліджуваних тварин.

Таблиця 4.16

Коефіцієнти кореляції зі ступенем їх значущості досліджених тварин

Показник	Глюкоза	Загальний холестерин	ЛПВГ	ЛПНГ	ЛПДНГ
Загальний холестерин	r=0,283***			r=0,828**	
ЛПВГ				r=-0,334**	r=0,302**
ЛПНГ		r=0,828**	r=-0,334**		
ЛПДНГ	r=0,362**		r=0,302**		
ТГ	r=0,361***		r=0,301**		
АлТ	r=0,334**				r=0,407**
НьА1с	r=0,466***	r=0,314***	r=-0,465**	r=0,433***	
НОМА-IR	r=0,381***				
НОМА-β					
С-пептид		r=0,421***			

Примітки:

1. ** – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$)
2. *** – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$), що за напрямом збігаються з клінічними дослідженнями
3. * – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$), що за напрямом протилежні клінічним дослідженням.

Виразність кореляційних зв'язків оцінювали за допомогою критерію Спірмена. Якщо коефіцієнт R не перевищував 0,29, зв'язок вважали слабким, при значеннях від 0,3 до 0,49 – помірним, від 0,5 до 0,69 – середнім, а при значеннях вище 0,7 – сильним. Рівень значущості – 0,05.

Таблиця 4.17

Коефіцієнти кореляції зі ступенем їх значущості досліджених тварин

Показник	ТГ	АлТ	Інсулін	С-пептид	Лептин
Загальний холестерин				r=0,421***	
ЛПВГ	r=0,301**				
ЛПНГ					
ЛПДНГ		r=0,407**			
ТГ		r=0,406**			
АлТ	r=0,406**				r=-0,432*
НbA1c		r=0,307***			r=-0,402**
НОМА-IR			r=0,721***	r=0,422***	
НОМА-β			r=0,831***	r=0,681***	r=0,732***
С-пептид			r=0,683***		r=0,541***
Лептин		r=-0,432*	r=0,864***	r=0,541***	
Інсулін				r=0,683***	r=0,864***

Примітки:

1. ** – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$)
2. *** – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$), що за напрямом збігаються з клінічними дослідженнями
3. * – достовірні зміни коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$), що за напрямом протилежні клінічним дослідженням.

Аналізуючи кореляційні зв'язки піддослідних тварин, ми виявили низку збігів за напрямом кореляції зі клінічними дослідженнями. Отже, вміст глюкози натще прямо корелював із загальним холестерином ($r=0,283$; $p=0,011$), тригліцеридами ($r=0,361$; $p=0,016$), вмістом НbA1c ($r=0,466$; $p=0,002$), індексом НОМА-IR ($r=0,381$; $p < 0,001$), і зворотно – з НОМА-β ($r=-0,711$; $p < 0,001$). Загальний холестерин прямо корелював із НbA1c ($r=0,314$; $p=0,038$) і С-пептидом ($r=0,421$; $p < 0,001$). Рівень НbA1c прямо корелював із ЛПНГ ($r=0,433$; $p=0,003$), АлТ ($r=0,307$; $p=0,043$). Інсулін із високим рівнем достовірності ($p < 0,001$) прямо корелював з НОМА-IR ($r=0,721$), НОМА-β ($r=0,831$), С-пептидом ($r=0,683$) і лептином ($r=0,864$).

Вміст С-пептиду із високим рівнем достовірності ($p < 0,001$) прямо корелював з НОМА-IR ($r = 0,422$), НОМА- β ($r = 0,681$), лептином ($r = 0,541$). Лептин із високим рівнем достовірності ($p < 0,001$) корелював із індексом НОМА- β ($r = 0,732$). Спостерігали зворотну кореляцію між АлТ і лептином ($r = -0,432$; $p = 0,043$) на відміну від клінічних досліджень, де ця кореляцію була прямою.

Під час експериментального дослідження виявили варіанти кореляційних зв'язків, які не траплялися у клінічному дослідженні. Спостерігали пряму кореляцію між загальним холестеринем і ЛПНГ ($r = 0,828$; $p < 0,001$), між вмістом глюкози натще і АлТ ($r = 0,334$; $p = 0,027$), зворотну кореляцію ЛПВГ з ЛПНГ ($r = -0,334$; $p = 0,026$), з HbA1c ($r = -0,465$; $p = 0,001$) і пряму залежність із тригліцеридами ($r = 0,301$; $p = 0,047$). Тригліцериди прямо корелювали з АлТ ($r = 0,406$; $p = 0,006$). Лептин мав зворотну кореляцію з HbA1c ($r = -0,402$; $p = 0,001$).

Вивчаючи ЛПДНГ під час експериментального дослідження, виявили пряму кореляцію цього показника з ЛПВГ ($r = 0,302$; $p = 0,047$), з АлТ ($r = 0,407$; $p = 0,006$) і глюкозою ($r = 0,362$; $p = 0,016$).

Аналіз показників біохімічних і гормональних досліджень в експерименті виявив низку особливостей:

1. Глюкофаж[®] достовірно знижував рівень глюкози в крові, HbA1c, ЛПНГ і лептину на 45-у добу порівняно з контрольною групою. Водночас вміст інсуліну і С-пептиду на тлі лікування Глюкофажем[®] не підвищувався.
2. Глюкофаж[®] достовірно підвищував вміст ЛПВГ і з тенденцією до достовірності знижував рівень загального холестерину після 30 діб лікування щурів порівняно з контрольною групою.
3. На тлі лікування Піогларом[®] маса щурів достовірно зросла на 45-у добу експерименту.
4. Піоглар[®] на 45-у добу достовірно підвищував індекс НОМА- β , знижував рівень HbA1c, НОМА-IR, із тенденцією достовірності – рівень

ТГ і загального холестерину порівняно з контрольною групою у щурів. Водночас вміст інсуліну і С-пептиду на тлі Піоглару[®] у піддослідних тварин не зростав.

5. Після приймання Амарилу[®] на 30-у добу констатовано тенденцію до достовірного зниження вмісту загального холестерину і ТГ порівняно з контрольною групою щурів.

6. Амарил[®] підвищував індекс НОМА-β і вміст С-пептиду упродовж 30 діб лікування, а рівень інсуліну лише упродовж перших 15 діб.

7. Незважаючи на зростання вмісту С-пептиду (упродовж 30 діб) та інсуліну (упродовж 15 діб), не спостерігали зниження концентрації глюкози і HbA1c у крові щурів на тлі приймання Амарилу[®].

Отже, за даними експериментального дослідження Піоглар[®] мав виражений ефект на периферійну інсулінорезистентність (знижував НОМА-IR, підвищував НОМА-β) з одночасним зниженням концентрації HbA1c і глюкози на відміну від інших препаратів.

Амарил[®] підвищував індекс НОМА-β і вміст С-пептиду впродовж 30 діб лікування, що характеризувало його як секретагога, а одночасне зниження рівня інсуліну в крові після 15 діб зростання може вказувати на пізнішу появу його периферійної дії. Одночасно зі стимуляцією виділення інсуліну вміст глюкози в крові не знизився, що може вказувати на стимуляцію глюконеогенезу під впливом інтрапортального потоку підвищеного рівня інсуліну.

Глюкофаж[®] позитивно впливав на ліпідний профіль, підвищуючи ЛПВГ і знижуючи ЛПНГ, на відміну від інших препаратів. Піоглар[®] і Амарил[®] виявляли тенденцію до зниження ТГ і загального холестерину, а Глюкофаж[®] – лише стосовно зниження загального холестерину. Лише Глюкофаж[®] був здатний знижувати лептин у експериментальних тварин.

Низка кореляційних взаємозв'язків збігалася з клінічними дослідженнями: глюкоза – із загальним холестерином, ТГ, HbA1c, НОМА-IR;

HbA1c із загальним холестерином, ЛПНГ, АлТ; С-пептид – із загальним холестерином, НОМА-IR, НОМА- β , лептином, інсуліном; інсулін – з НОМА-IR, НОМА- β , лептином; лептин – з НОМА- β .

Описані в цьому розділі дані опубліковані в працях [37, 39, 44, 47, 53].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

5.1. Зміни досліджуваних показників залежно від способу лікування

Аналіз змін досліджуваних показників усіх загалом досліджених хворих на ЦД-2 та поділених на групи під впливом антидіабетичних препаратів виявив низку особливостей. Насамперед вдалося з'ясувати загальні тенденції впливу кожного з препаратів у хворих на ЦД-2.

Зміни лабораторних показників після лікування усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 під впливом різних препаратів показано в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Зміни показників після лікування загалом усіх досліджених хворих на ЦД-2

Показник	Піоглар [®]	Глюкофаж [®]	Амарил [®]
ЛДГ, МО/л		↓ **	↑ *
Глюкоза, ммоль/л			↓ **
Тригліцериди, ммоль/л	↓ *		
HbA1c, %		↓ *+++	↓ **++++
ФНП-α, пг/мл	↓ **++++		↓ *+++
Інсулін, мМО/мл	↓ **		
НОМА-IR, ум.од.	↓ **++++	↓ **+++	
Адипонектин, мкг/мл	↑ **++++	↑ *+	
Глюкагон, нг/мл		↑ **	
VCAM-1, нг/мл	↑ **++	↑ *++	↑ **++++

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція до достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)
3. + – ступінь виразності змін показника від + до ++++

Виявлено різноспрямований вплив Глюкофажу[®] й Амарилу[®] на активність ЛДГ. Під впливом Амарилу[®] активність ЛДГ підвищується, тоді як на тлі Глюкофажу[®] достовірно знижується. Водночас не виявлено ні тенденції до достовірної зміни, ні достовірних відхилень вмісту лактату. З'ясовано подібність впливу Глюкофажу[®] і Амарилу[®] на вміст HbA1c. Амарил[®] достовірно знижував HbA1, а Глюкофаж[®] виявляв достовірну тенденцію до зниження.

Спостерігали також подібність впливу Піоглару[®] і Амарилу[®] на вміст ФНП- α . Піоглар[®] достовірно знижував вміст ФНП- α , Амарил[®] виявляв достовірну тенденцію до зниження.

Односпрямований вплив на зниження НОМА-IR спостерігався після лікування Піогларом[®] і Глюкофажем[®]. Однак зауважмо, що індекс НОМА-IR під впливом Глюкофажу[®] зменшувався через зниження вмісту цукру в крові (тенденція до достовірності змін HbA1), а на тлі Піоглару[®] – внаслідок редукції рівня інсуліну натще (тенденція до достовірності змін інсуліну). Достовірне підвищення рівня адипонектину зафіксували на тлі лікування Піогларом[®], а також тенденцію до достовірного підвищення – після приймання Глюкофажу[®].

Констатують судинну тропність Піоглару[®], оскільки він здатний пом'якшувати післяінсультний стан і виявляти кардіопротективну дію [233]. З'ясована нами властивість Піоглару[®] достовірно знижувати вміст ФНП- α , підвищувати вміст адипонектину, а також із тенденцією до достовірності знижувати ТГ слугує додатковим лабораторним підтвердженням його сприятливого впливу в цьому напрямі [126].

Окрім цього, PPAR- γ -агоністи, на прикладі розиглітазону, в змозі подолати надмірну експресію генів ФНП- α з макрофагів підтипу M₁ (прозапальних), а також переключати їх надмірний синтез на протизапальні M₂-макрофаги [266, 267].

Справді, за різними даними, на тлі призначення піоглітазону рівень тригліцеридів знижується [125]. Останні дослідження показали також, що

тіазолідиндіони поліпшують ендотеліальні судинорухові реакції, пригнічують запальні та прокоагулянтні процеси, мають потужний антипроліферативний і антиоксидантний ефект [256]. За нашими даними, Піоглар[®] знижував рівень ФНП- α , що бере участь у реакціях неспецифічної резистентності організму в процесі запалення. Позитивний вплив Піоглару[®] на рівень інсуліну, індекс НОМА-IR, вміст адипонектину підтверджує його здатність пригнічувати інсулінорезистентність. Достовірне підвищення вмісту адипонектину під впливом Піоглару[®] свідчить про його виразну дію на інсулінорезистентність жирової тканини (місце основного синтезу адипонектину) і опосередковано – на інсулінорезистентність м'язів та судин (мішені впливу адипонектину). Здатність піоглітазону знижувати рівень інсуліну без впливу на рівень С-пептиду може вказувати на периферійне зв'язування інсуліну з рецепторами, що й призводить до його зменшення в крові.

Як свідчать літературні дані, впливи Піоглару[®] на інсулінорезистентність та його кардіопротекторні властивості виявляються без впливу на глікемію [164]. І справді, поряд із впливом Піоглару[®] на маркери інсулінорезистентності не констатовано змін рівня HbA1c чи глюкози в крові хворих на ЦД-2.

Наші дослідження підтверджують здатність метформіну виявляти антигіперглікемічну дію (тенденція до зниження концентрації HbA1c) і знижувати інсулінорезистентність (згідно зі змінами індексу НОМА-IR). Метформін не викликав достовірних змін вмісту адипонектину, що свідчить про його менш виражені можливості впливу на цей маркер інсулінорезистентної жирової тканини і в цьому контексті на інсулінорезистентність м'язів та судин порівняно з Піогларом[®].

Зафіксоване на тлі Глюкофажу[®] достовірне підвищення глюкагону підтверджує відомий факт глюкагонзалежної стимуляції секреції інсуліну і С-пептиду [292, 312]. У Франції і Сардинії, спостерігаючи хворих на ЦД-2, виявили незначну мутацію рецептора глюкагону, який пов'язали з

глюкагонзалежним пригніченням виділення інсуліну, що й призвело до розвитку хвороби [312]. Інші дослідники вважають, що адипонектин пригнічує дію глюкагону щодо печінкового синтезу глюкози, а це може викликати у відповідь рикошетом підвищення глюкагону в крові [329]. У нашій роботі констатовано пряму кореляцію адипонектину з глюкагоном ($r=0,358$, $p<0,001$). Відомо також, що метформін підвищує рівень глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) [207, 450]. Припускають, що підвищення рівня GLP-1 цілком передбачуване, оскільки у α -клітинах є рецептори до GLP-1 [180].

Згідно з нашими даними, Амарил[®] виявився насамперед виразним гіпоглікемічним засобом (згідно даних про вміст HbA1c і глюкози крові натще) без впливу на рівень інсуліну чи С-пептиду, що підтверджують інші дослідження [34]. Водночас зафіксовано тенденцію до зниження вмісту ФНП- α , подібну до властивостей Піоглару[®]. Деякі дослідники, навпаки, підкреслюють незначне зростання вмісту ФНП- α на тлі вживання глімепіриду [192].

Ми констатували підвищення вмісту VCAM-1 під впливом усіх досліджених нами препаратів. Кореляційний аналіз показав існування прямого зв'язку між адипонектином і VCAM-1 ($r=0,354$, $p=0,001$). Пояснення цього факту може ґрунтуватися на тому, що, як відомо, в ендотелії через активацію MAPK-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 [170]. Це підтверджується у нашій роботі зворотною кореляцією VCAM-1 із глюкозою і НОМА-IR. З одного боку, позитивна кореляція VCAM-1 з адипонектином може свідчити про здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на MAPK-шлях у ендотелії під впливом Піоглару[®] й Амарилу[®] більшою мірою, ніж під впливом Глюкофажу[®]. З іншого боку, існують дані про зниження експресії VCAM-1 під впливом піоглітазону і метформіну [132].

Під дією усіх препаратів спостерігали підвищення вмісту VCAM-1, причому після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®] достовірно, а на тлі Глюкофажу[®] спостерігалася лише тенденція до підвищення. Помічено також,

що підвищення VCAM-1 супроводжує неоваскуляризацію диска зорового нерва при діабетичній ретинопатії [162].

Відзначено й характерні особливості впливу препаратів на досліджувані лабораторні показники. Амарил[®] достовірно знижував вміст глюкози в крові натще. Глюкофаж[®] достовірно підвищував рівень глюкагону. Піоглар[®] дещо знижував вміст інсуліну і ТГ, але ці зміни не були достовірними.

Зафіксоване на тлі Глюкофажу[®] підвищення рівня глюкагону підтверджує відомий факт глюкагонзалежної стимуляції секреції інсуліну. Наприклад, у дослідженні хворих на ЦД-2 у Франції та Сардинії виявили незначну мутацію рецептора глюкагону, що пов'язали з глюкагонзалежним пригніченням виділення інсуліну, що й призвело до хвороби [312].

Отже, аналіз даних після лікування виявив наявність характерних особливостей дії Піоглару[®], Глюкофажу[®] і Амарилу[®]. Водночас після поглибленого вивчення було доведено відсутність очікуваної дії і/або появу нової у хворих, проаналізованих по групах.

Зміни лабораторних показників після лікування різними препаратами кожної групи хворих на ЦД-2 показані в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Зміни показників після лікування різними препаратами груп хворих на ЦД-2

Показник	Піоглар [®]			Глюкофаж [®]			Амарил [®]		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
АлТ, МО/л		↓*++++	↓**++++						
ЛДГ, МО/л		↑*		↓*					
Глюкоза, ммоль/л				↓**+++			↓**+++		
НbA1c, %							↓**		
Лактат, ммоль/л				↑**					
ФНП-α, пг/мл	↓**								
СРП, мг/л	↓*								
НОМА-IR, ум.од.				↓*					
Кортизол, нмоль/л		↑*							
Лептин, нг/мл						↓*			

Продовж. табл. 5.2

Показник	Піоглар [®]			Глюкофаж [®]			Амарил [®]		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Адипонектин, мкг/мл	↑**++	↑**++++		↑*++++					
Глюкагон, нг/мл				↑**++++					↑**++++
VCAM-1, нг/мл		↑**++		↑**++	↑**+		↑**++	↑**++++	

Примітки:

1. ** – достовірні зміни між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція достовірних змін ($0,05 < p < 0,1$)
3. + – ступінь виразності змін показника від + до ++++

Аналіз змін лабораторних показників після лікування різними препаратами кожної групи хворих виявив, що в 1-й групі хворих під впливом Піоглару[®] знизився вміст ФНП- α і підвищився рівень адипонектину, після призначення Глюкофажу[®] знизилась концентрація глюкози натще, зросли значення вмісту лактату, а також глюкагону, на тлі вживання Амарилу[®] знизилась концентрація глюкози натще і рівень HbA1c. Таким чином, усі препарати виявляли різні властивості у тих самих хворих, за винятком змін вмісту глюкози натще після Глюкофажу[®] і Амарилу[®].

Достовірне підвищення вмісту VCAM-1 у 2-й групі під впливом Піоглару[®], Глюкофажу[®] та Амарилу[®] може свідчити про певну однорідність патогенетичного тла хворих 2-ї групи щодо цього показника. Підвищення вмісту VCAM-1 у 1-й групі, ймовірно, вказує на більшу здатність Амарилу[®] порівняно з іншими препаратами впливати на цей показник у більшій кількості хворих. Поряд із підвищенням вмісту VCAM-1 у хворих 2-ї групи після приймання кожного з трьох препаратів спостерігали лише зростання рівня адипонектину під впливом Піоглару[®].

У хворих 3-ї групи на тлі Піоглару[®] знизилася активність АлТ, а після вживання Амарилу[®] підвищився рівень глюкагону.

Спостерігали також певні тенденції до змін лабораторних показників під впливом препаратів. Наприклад, виявили тенденцію до підвищення рівня

кортизолу у 2-й групі під впливом Піоглару[®]. Як відомо, кортизол, знижує проліферацію адипоцитів, але посилює їх диференціацію [164]. Диференціація адипоцитів набуває особливого значення в лікуванні та профілактиці ЦД-2, оскільки великі адипоцити нечутливі до інсуліну, тоді як малі – навпаки [201]

Проведений порівняльний аналіз виявив не тільки різні зміни досліджуваних показників під впливом кожного з трьох препаратів у одній і тій самій групі, що, зрештою, очікувалось, але й виразні відмінності отриманих даних після впливу одного й того ж препарату на хворих різних груп.

Звідси випливає, що хоча загальні характерні властивості кожного препарату були виявлені після статистичної обробки всіх досліджених хворих, усе ж на рівні груп вони не лише відрізняються, але й виразно не збігаються. Наприклад, аналіз загальних даних не виявив характерного впливу Піоглару[®] на зниження активності АлТ, натомість у 1-й групі він був значний. Водночас підвищення рівня глюкагону під впливом Амарилу[®] в 3-й групі й зростання концентрації лактату на тлі Глюкофажу[®] в 1-й групі не підтвердилися аналізом узагальнених даних.

Отже, необхідність пошуку індивідуального підходу в лікуванні інсулінорезистентності очевидна.

5.2. Порівняння лікувальної дії Піоглару[®], Глюкофажу[®], Амарилу[®]

Порівняння дії препаратів виявило їх переваги та недоліки. Спочатку порівняли дані по всіх досліджених хворих.

З'ясувалося, що Глюкофаж[®] достовірно підвищував ФНП- α і знижував вміст ЛДГ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Глюкофажем[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m)

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Глюкофажем [®]	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	0,053*

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями (p<0,05)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей (0,05<p<0,1)

Амарил[®] порівняно з Піогларом[®] достовірно підвищував С-пептид і знижував адипонектин (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m)

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
Тригліцериди, ммоль/л	1,82±0,13	2,37±0,30	0,093*
НbA1c, %	9,96±0,51	8,64±0,41	0,051*
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	0,051*
НОМА-β, ум. од.	27,09±5,44	45,70±8,00	0,054*
Адипонектин, мкг/мл	16,21±2,15	9,91±0,83	0,022**

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями (p<0,05)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей (0,05<p<0,1)

Під впливом Амарилу[®] порівняно з Глюкофажем[®] спостерігали достовірну різницю в напрямі до підвищення активності ЛДГ, індексу НОМА-β всіх досліджуваних хворих на ЦД-2 (табл.5.5).

Таблиця 5.5

Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Амарилом[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 (M±m)

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Амарилом [®]	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**

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

Внутрішньогрупове порівняння препаратів виявило достовірні зміни у 1-й групі та в одному випадку – у 2-й.

Порівняння даних після лікування у 3-й групі хворих між Піогларом[®] і Амарилом[®], Піогларом[®] і Глюкофажем[®], Амарилом[®] і Піогларом[®] не виявило жодних достовірних змін.

Внутрішньогрупове порівняння між Піогларом[®] і Глюкофажем[®] у хворих 1-ї групи виявило достовірні зміни у бік підвищення вмісту ФНП-α і VСAM-1 на користь Глюкофажу[®] (табл.5.6).

Таблиця 5.6

Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Глюкофажем[®] у 1-й групі хворих на ЦД-2 (M±m)

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Глюкофажем [®]	p
ФНП-α, пг/мл	9,24±1,03	12,51±1,14	0,045**
VСAM-1, нг/мл	1096±53,81	1363±73,32	0,012**

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

Під впливом Амарилу[®] порівняно з Піогларом[®] у хворих 1-ї групи достовірно знизився рівень адипонектину і підвищився вміст VСAM-1 (табл.5.7).

Таблиця 5.7

**Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®] у 1-й групі
хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Піогларом [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
Адипонектин, мкг/мл	12,34±1,45	8,17±0,83	0,050**
VCAM-1, нг/мл	1096±53,81	1858±77,01	<0,001**

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

Під впливом Амарилу[®] порівняно з Глюкофажем[®] у хворих 1-ї групи достовірно знизився рівень глюкагону й підвищився вміст VCAM-1 і активність ЛДГ (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Амарилом[®] у 1-й групі
хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Амарилом [®]	p
ЛДГ, МО/л	153,20±6,77	180,80±12,18	0,048**
Глюкагон, нг/мл	1,18±0,07	0,94±0,03	0,023**
VCAM-1, нг/мл	1363±73,32	1858±77,01	0,001**

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

У 2-й групі хворих виявлено достовірну різницю між впливом Глюкофажу[®] і Піоглару[®] на підвищення активності ЛДГ, вмісту адипонектину і VCAM-1 на користь Піоглару[®] (табл.5.9).

Таблиця 5.9

**Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Піогларом[®] у 2-й групі
хворих на ЦД-2 (M±m)**

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Піогларом [®]	p
ЛДГ, МО/л	160,00±4,35	182,20±7,38	0,010**

Продовж. табл. 5.9

Показник	Після лікування Глюкофажем [®]	Після лікування Піогларом [®]	р
Адипонектин, мкг/мл	10,48±0,83	16,37±2,27	0,025**
VCAM-1, нг/мл	1145±59,04	1560±54,50	<0,001**

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

Будь-яких інших змін між препаратами у 2-й і 3-й групах не було виявлено. Проаналізувавши відмінності між препаратами відповідно до узагальнених даних і по групах, не завжди констатували подібність впливу певного препарату (табл.5.10).

Таблиця 5.10

Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Глюкофажем[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 та у 1-й та 2-й групах

Показник	Узагальнені дані	1-а група	2-а група
	р	р	р
ЛДГ, МО/л	<0,001**		0,010**
ЛПНГ, ммоль/л	0,057*		
ФНП-α, пг/мл	0,049**	0,045**	
Адипонектин, мкг/мл	0,053*		0,025**
VCAM-1, нг/мл		0,012**	<0,001**

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

Порівняння Піоглару[®] і Глюкофажу[®] виявило подібність із узагальненими даними по вмісту ФНП-α у 1-й групі та по вмісту адипонектину й активності ЛДГ у 2-й групі. Тенденція до достовірної відмінності в напрямі зниження вмісту ЛПНГ на користь Глюкофажу[®] не спостерігалася в інших групах. Натомість спостерігали абсолютно протилежну тенденцію щодо впливу на вміст VCAM-1 у 1-й та 2-й групах, жодним чином не підтверджену узагальненими даними. Не виявлено

подібності з 3-ю групою. Порівняння Піоглару[®] і Амарилу[®] виявило подібність до узагальнених даних лише по вмісту адипонектину в 1-й групі (табл.5.11).

Таблиця 5.11

Зміни показників після лікування Піогларом[®] і Амарилом[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 та у 1-й групі

Показник	Сукупні дані	1-а група
	p	p
Тригліцериди, ммоль/л	0,093*	
НbA1c, %	0,051*	
С-пептид, пмоль/л	0,035**	
Інсулін, мМО/мл	0,051*	
НОМА-β, ум. од.	0,054*	
Адипонектин, мкг/мл	0,022**	0,050**
VCAM-1, нг/мл		<0,001**

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

Порівняння Глюкофажу[®] і Амарилу[®] виявило подібність до узагальнених даних лише по активності ЛДГ у 1-й групі (табл.5.12).

Провівши порівняльний аналіз, можемо стверджувати, що до характерних особливостей Піоглару[®] належить зниження рівня тригліцеридів, інсуліну, індексу НОМА-IR та підвищення рівня адипонектину. Глюкофаж[®] знижує активність ЛДГ, вміст НbA1c, НОМА-IR та підвищує вміст адипонектину. Амарило[®] підвищує активність ЛДГ.

Таблиця 5.12

Зміни показників після лікування Глюкофажем[®] і Амарилом[®] усіх досліджуваних хворих на ЦД-2 та у 1-й групі

Показник	Сукупні дані	1-а група
	p	p
ЛДГ, МО/л	<0,001**	0,048**
Лактат, ммоль/л	0,060*	
НОМА-β, ум. од.	0,028**	

Продовж. табл. 5.12

Показник	Сукупні дані	1-а група
	p	p
Глюкагон, нг/мл		0,023**
VCAM-1, нг/мл		0,001**

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

Своєрідними можливостями препаратів у деяких хворих слід вважати таке: Піоглар[®] знижує активність АлТ, Глюкофаж[®] знижує концентрацію глюкози натще і підвищує вміст лактату, Амарил[®] підвищує вміст глюкагону.

Отже, для Піоглару[®] і Глюкофажу[®] як сенситайзерів характерне зниження НОМА-IR. Порівнявши дію Піоглару[®] і Глюкофажу[®] з дією Амарилу[®], з'ясували в першому випадку тенденцію до підвищення, а в другому – достовірне підвищення НОМА-β на тлі Амарилу[®]. Не випадково зіставлення Амарилу[®] з Піогларом[®] виявило підвищення С-пептиду і зниження вмісту адипонектину на тлі Амарилу[®].

Подальше порівняння препаратів між собою виявило, що Глюкофаж[®] порівняно з Піогларом[®] і Амарилом[®] знижував активність ЛДГ. Водночас не виявлено зміни вмісту лактату після лікування Глюкофажем[®]. Вміст ФНП-α під впливом Піоглару[®] був нижчим, ніж після лікування Глюкофажем[®].

Особливості впливу Піоглару[®], Глюкофажу[®] і Амарилу[®] не завжди співпадали з результатами, отриманими в експериментальному дослідженні.

Під час спостереження за дією Глюкофажу[®] на щурів було виявлено достовірне зниження концентрації глюкози в крові натще та вмісту HbA1c. Вважаємо, що щурі-самці лінії Wistar виявилися чутливими до впливу Глюкофажу[®], що й характеризувалося зниженням вмісту глюкози в крові натще.

Отож, пригнічення метформіном глюконеогенезу, що виявляється у ранковому зниженні вмісту цукру в крові, було виразно підтверджене лише в експериментальному дослідженні, оскільки у хворих на ЦД-2 Глюкофаж[®] був здатний достовірно знизити глікемію натще лише у 1-й групі.

Щодо впливу на ліпідний обмін, Глюкофаж[®] знижував ЛПНГ і підвищував вміст ЛПВГ у порівнянні з контрольною групою на 45-у добу експерименту. Ми спостерігали також тенденцію до зниження рівня загального холестерину в порівнянні з контрольною групою після 30 діб лікування тварин цим препаратом. У клінічному ж дослідженні не було зафіксовано достовірного впливу Глюкофажу[®] на показники ліпідного обміну, що вивчали загалом по всіх хворих та окремо в групах. Хоча з'ясували, що Глюкофаж[®] виявляв тенденцію до зниження вмісту ЛПНГ у порівнянні з Піогларом[®] після трьох місяців лікування. Отож, Глюкофаж[®] все ж має певний вплив на показники ліпідного обміну у хворих, про що засвідчив експеримент.

У даному контексті слід підкреслити, що коли вплив певного препарату за клінічних обставин невиразний, призначення його експериментальним тваринам, за умови коректного відтворення діабету, може дати виразні відповіді. Не випадково, експериментальне дослідження – перший етап вивчення лікарських засобів.

Особливістю впливу Піоглару[®] на експериментальних тварин було чітке нарощування їх маси після тридцяти діб додавання препарату в їжу. У хворих не було зафіксовано зростання ваги навіть із тенденцією до достовірності.

Піоглар[®] достовірно знижував рівень HbA1c у тварин, а в клініці ми цього не спостерігали. Водночас з літературних даних відомо, що такий ефект можна очікувати через рік лікування хворих на ЦД-2.

Піоглар[®] також із тенденцією до достовірності знижував рівень ТГ і загального холестерину в порівнянні з контрольною групою на 45-у добу спостереження за тваринами. У клінічному дослідженні також спостерігали

тенденцію до зниження ТГ за узагальненими даними. Виявлено також тенденцію до зниження тригліцеридів під впливом Піоглару[®] в порівнянні з призначенням Амарилу[®] після тримісячного лікування.

Після приймання Амарилу[®] упродовж 30 діб констатовано тенденцію достовірного зниження вмісту загального холестерину і ТГ у порівнянні з контрольною групою у щурів. Клінічні дослідження не характеризувалися сприятливим впливом Амарилу[®] на вміст тригліцеридів, скоріше навпаки у порівнянні з Піогларом[®]. Не констатовано також і корисного впливу глімепіриду на вміст загального холестерину у хворих на ЦД-2.

Така розбіжність може бути пов'язана з навмисним вигодовуванням щурів жирною і вуглеводною дієтою, у той час як хворим був призначений дієтичний стіл № 9, що обмежує вживання жирів та простих вуглеводів.

Після тридцяти діб лікування експериментальних тварин Глюкофажем[®] спостерігали достовірне зростання активності АлТ, а на тлі лікування Амарилом[®] і Піогларом[®] після п'ятнадцяти діб руху в тому ж напрямку криві зростання розвернулися вниз. У хворих на цукровий діабет спостерігали тенденцію до достовірного зниження АлТ у 2-й групі і достовірне зниження активності АлТ у 3-й групі під впливом Піоглару[®].

Щодо імуноферментних досліджень в експерименті також з'ясували певні подібності з клінічними даними. Амарил[®] 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 Амарилом[®] і Піогларом[®] щодо зростання С-пептиду на користь глімепіриду та тенденцію до підвищення рівня інсуліну на його ж користь. Водночас слід зазначити, що Піоглар[®] у клінічному дослідженні достовірно знижував рівень інсуліну в усіх хворих. Викладені вище міркування можуть вказувати на периферійний вплив Амарилу[®] окрім його відомої дії як секретагогу.

Глюкофаж[®] достовірно знижував вміст лептину порівняно з контрольною групою в експерименті. У клінічному дослідженні спостерігали

тенденцією до зниження вмісту лептину лише у 3-й групі хворих. Імовірно метформін спричиняє зниження лептину саме у випадках його підвищення.

Цікавою особливістю препаратів в експериментальному дослідженні виявилася їх здатність впливати на індекси НОМА. Піоглар[®] знижував НОМА-IR, а Глюкофаж[®] з Амарилом[®] підвищували індекс НОМА-β порівняно з контрольною групою на 45-у добу експерименту. У клінічному дослідженні спостерігали достовірне зниження індексу НОМА-IR під впливом Піоглару[®] і Глюкофажу[®] і тенденцію до підвищення індексу НОМА-β під впливом Амарилу[®] у порівнянні з Піогларом[®] і достовірно – у порівнянні з Глюкофажем[®]. Отож Глюкофаж виявляв протилежні властивості щодо впливу на індекс НОМА-β в експерименті та клініці. Очевидно поясненням цього є недостатній час спостереження в експерименті.

5.3. Кореляційні взаємозв'язки в пошуку маркерів інсулінорезистентності

Загалом у хворих на ЦД-2 спостерігали низку кореляційних зв'язків. Деякі з них характеризувались високим рівнем достовірності і сили. Значна частина показників (крім резистину, АлТ) корелювала з інсуліном, С-пептидом, індексами НОМА, глюкозою, HbA1c, що можна розцінювати як різною мірою пряму причетність до інсулінорезистентності.

Такі взаємодії, як інсулін–НОМА-IR ($r=0,819$; $p<0,001$), глюкоза натще–HbA1c ($r=0,852$; $p<0,001$), інсулін–С-пептид ($r=0,699$; $p<0,001$), інсулін–НОМА-β ($r=0,696$; $p<0,001$), а також сечова кислота–НОМА-IR ($r=0,564$; $p=0,004$), характеризувалися високим рівнем достовірності й мали високу силу та верхній діапазон середньої сили кореляції.

До специфічних адипоцитокінів, тобто таких, що синтезуються лише в білій жировій тканині й беруть активну участь у інсулінорезистентності при ЦД-2, відносять адипонектин [151, 329]. Адипонектин називають також антизапальною молекулою [267].

Вважають, що адипонектин прямо корелює з ЛПВГ, зворотно – з ТГ, СРП, ФНП- α і VCAM-1 [183, 267, 347], а також зворотно асоціюється з АлТ, ІМТ [71, 410]. Наші дослідження підтверджують пряму кореляцію адипонектину з ЛПВГ ($r=0,351$; $p<0,001$), а також зворотну, що прямує до достовірної відмінності з ТГ ($r=-0,192$; $p=0,078$) і АлТ ($r=-0,188$; $p=0,083$). Такий взаємозв'язок спостерігали й інші вчені, наголошуючи на зниженні ЛПВГ внаслідок активації печінкової ліпази малим вмістом адипонектину [417].

За нашими даними, не було кореляції ІМТ з адипонектином ($r=-0,115$; $p=0,299$), що підтверджує спостереження інших дослідників, які звертають увагу на незалежний від маси тіла й рівня інсулінорезистентності ефект адипонектину [267]. Зокрема, доведено, що незалежно від маси тіла адипонектин корелює з НОМА-індексами, гіперінсулінімічним гіпоглікемічним затискачем та іншими індексами, що визначають резистентність до інсуліну [273, 290], і виступає передвісником розвитку ЦД-2, а не ожиріння [399].

Особливості кореляційних зв'язків адипонектину показано в табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Кореляційні зв'язки адипонектину у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
АлТ	$r=-0,188^*$
ЛДГ	$r=0,278^{**}$
ТГ	$r=-0,192^*$
ЛПВГ	$r=0,351^{**}$
С-пептид	$r=-0,212^{**}$
Інсулін	$r=-0,197^*$
НОМА-IR	$r=-0,176^*$
Тестостерон	$r=-0,274^{**}$
SHBG	$r=0,485^{**}$

Показник	Ступінь кореляції
Глюкагон	$r=0,358^{**}$
VCAM-1	$r=0,354^{**}$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Через активацію АМФ-кінази у м'язах адипонектин призводить до окиснення жирних кислот, включення глюкози (зادіює Glut) і утворення лактату. Вважають, що суттєва стимуляція окиснення жирних кислот у скелетних м'язах зумовлює зниження інсулінорезистентності при ЦД-2 [71]. Адипонектин бере безпосередню участь у фосфорилуванні тирозину інсулінового рецептора в м'язах, що й пояснює зниження чутливості до інсуліну за умов гіпоадипонектинемії [398].

Крім цього, при ЦД-2 експресія глюкозних транспортерів GLUT-4 у жировій тканині знижена, на відміну від м'язової тканини, де їх продукція збережена [315]. Як бачимо, ефект адипонектину на м'язову АМФ-кіназу може бути виразніший.

Водночас ми виявили пряму кореляцію адипонектину з глюкагоном ($r=0,358$; $p<0,001$). Одні дослідники підтверджують наявність прямої кореляції між адипонектином і глюкагоном у хворих на цироз [229], інші ж автори пояснюють позитивну кореляцію з глюкагоном пригнічувальною дією адипонектину на печінковий синтез глюкози [329], що може рикошетом викликати підвищення глюкагону в крові.

У нашому дослідженні адипонектин прямо корелював із SHBG ($r=0,485$; $p<0,001$) і зворотно з тестостероном ($r=-0,274$; $p=0,01$). Знаючи, що синтез тестостерону залежить від фосфорилування серину в β -ланцюгу інсулінового рецептора і що саме тому гіперандрогенія супроводжується інсулінорезистентністю [120], можемо припустити, що адипонектин якоюсь мірою причетний до цих процесів.

Зворотна кореляція адипонектину з С-пептидом ($r=-0,212$; $p=0,051$) із тенденцією до достовірності з інсуліном ($r=-0,197$; $p=0,070$) та з НОМА-IR ($r=-0,176$; $p=0,100$) загалом збігається з експериментальними [310] і клінічними спостереженнями, які, крім цього, зафіксували зворотну кореляцію адипонектину з глюкозою [263].

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

На тлі ЦД-2 підвищується активність глюкагонозалежної ліпази адипоцитів і ліпопротеїнліпази, що призводить до зростання ТГ [187, 417]. Зворотна кореляція адипонектину з ТГ, зафіксована у наших дослідженнях, а також іншими авторами [272], свідчить, як вважають, про сприятливий вплив адипонектину на ліпопротеїнліпазу [267].

Зв'язок адипонектину з VCAM-1 ($r=0,354$; $p=0,001$) нашою думкою про його вплив на ендотелій, але за нашими даними кореляція пряма. Пояснення цього факту може ґрунтуватися на знанні того, що в ендотелії через активацію МАРК-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 [170]. У нашій роботі це підтверджується зворотною кореляцією VCAM-1 з глюкозою і НОМА-IR. Отже, позитивна кореляція VCAM-1 з адипонектином може вказувати на здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на МАРК-шлях у ендотелії.

Окрім цього, слід зауважити, що у здорових добровольців не спостерігали кореляційних зв'язків із тим же знаком, що й у хворих на ЦД-2 [288], як бачимо із нашого дослідження. Автори публікації [288] констатували, що у здорових людей гіперінсулінемія не має значного впливу на рівень адипонектину. Аналіз їхніх даних також виявив протилежні знаки кореляції адипонектину з глюкагоном (зворотний зв'язок), кортизолом (прямий зв'язок) і НЕЖК (прямий зв'язок) порівняно з результатами,

отриманими у хворих на ЦД-2. У нашому дослідженні спостерігалася тільки пряма кореляція з глюкозою.

Зафіксовано відсутність кореляції адипонектину з лептином, хоча на низку третіх показників вони діяли з протилежним ефектом (АлТ, С-пептид, інсулін). Цей факт підтвердили для загальної групи хворих інші вчені, водночас виявивши зворотну кореляцію між ними після розподілу на статі [417]. Адипонектин не корелював ні з НЕЖК, на відміну від лептину (пряма кореляція), ні з ФНП- α .

Особливості кореляційних зв'язків адипонектину, які ми спостерігали в клінічному дослідженні, розширюють і поглиблюють знання про ці зв'язки, а також доповнюють обґрунтування інформації про те, що рецептори адипонектину експресуються в скелетних м'язах (AdipoR1) та в печінці (AdipoR2) [136, 497].

Наші дані також підтверджують, що адипонектин слід розглядати як судинопротективний і гіпоглікемічний чинник [329].

Отже, можемо підсумувати, що адипонектин як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності печінки (за даними АлТ, SHBG, ЛПВГ, НОМА-IR, ЛДГ) і ендотелію (VCAM-1). Адипонектин зворотно корелює з гіперінсулінемією (С-пептид, інсулін), гіперандрогенією (тестостерон) і прямо – з глюкозою (рис.5.1).

Лептин, ще один відомий адипокін, який виділяє біла жирова тканина, регулює енергетичні витрати і контроль апетиту [329]. Вважають, що лептин безпосередньо впливає на жирову тканину, β -клітини острівців Лангерганса, м'язи, печінку, гіпоталамус, оскільки експресія його рецепторів OB-R у цих тканинах здійснюється на біологічно значущому рівні [300]. Вміст лептину в крові пропорційний жировим запасам: рівень лептину підвищується з набранням маси і знижується зі схудненням.

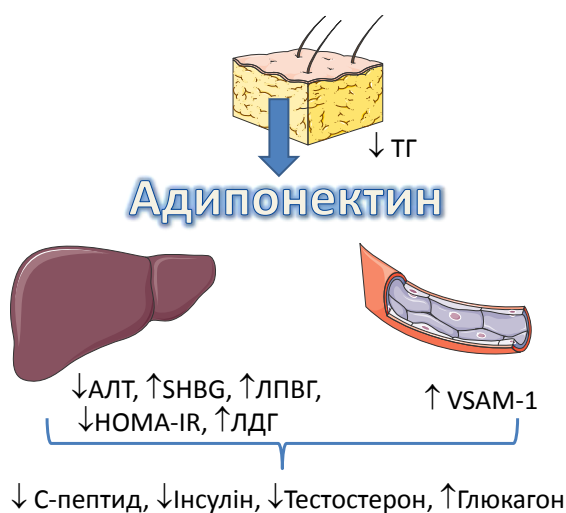


Рис. 5.1. Кореляційні зв'язки адипонектину:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Лептин стимулює виділення ФНП- α , асоціюється з підвищенням СРП, призводячи до розвитку ендотеліальної інсулінорезистентності [220]. За одними даними, лептин прямо корелює з ІМТ, креатиніном, ЛПВГ і зворотно з ТГ [308, 333, 415], за іншими – не виявляє зв'язку між ІМТ і лептином у хворих на ЦД-2 [344]. За умов підвищеного лептину (лептинорезистентності) спостерігали асоціативне підвищення НОМА-IR, С-пептиду та інсуліну [335, 308]. Деякі автори пропонують вивчати співвідношення лептину до адипонектину, оскільки, на їх думку, кореляція з цим індексом може бути більш показова, ніж із кожним адипокіном окремо [197].

Особливості кореляційних зв'язків лептину в нашому дослідженні показано в табл. 5.14.

Таблиця 5.14

Кореляційні зв'язки лептину у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
АлТ	$r=0,348^{**}$
ЛДГ	$r=0,235^{**}$
Глюкоза	$r=-0,256^{**}$
СРП	$r=0,205^*$
С-пептид	$r=0,510^{**}$
Інсулін	$r=0,293^{**}$

Показник	Ступінь кореляції
НОМА-β	r=0,459**
ІМТ	r=0,466**
НЕЖК	r=0,229**

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

У нашому дослідженні, як і в інших спостереженнях у хворих на ЦД-2 і при метаболічному синдромі [124, 308, 333], констатовано прямий кореляційний зв'язок лептину з ІМТ ($r=0,466$; $p < 0,001$).

Ми також мали змогу переконатися у наявності прямого кореляційного зв'язку лептину з С-пептидом ($r=0,510$; $p < 0,001$), інсуліном ($r=0,293$; $p=0,009$), НОМА-β ($r=0,459$; $p < 0,001$) і НЕЖК ($r=0,229$; $p=0,047$), що, на нашу думку, вказує на лептино- й інсулінорезистентність. Адже, як відомо, за нормальних фізіологічних умов лептин пригнічує другу фазу секреції інсуліну через свої рецептори Ob-R, щоб запобігти подальшому “запасанню енергії” [71, 76].

Підвищення НЕЖК теж не характерне для адекватної дії лептину на жирову тканину, оскільки фізіологічно лептин посилює ліполіз із прискореною мобілізацією без підвищення рівня НЕЖК у крові [28]. Отже, зростання НЕЖК у крові свідчить про лептино- та інсулінорезистентність, що припускають і інші автори [267]. Крім цього, як відомо, у нормі ТГ-ліпаза адипоцитів гальмується інсуліном, що запобігає надмірному потраплянню НЕЖК у кров.

Ми також спостерігали логічний, що впливає з наведених вище даних, зворотний кореляційний зв'язок лептину з глюкозою ($r=-0,256$; $p=0,023$). Цей факт може бути підтвердженням того, що лептин, виявляючи інсулінсенсibiliзуючу дію, посилює утилізацію глюкози м'язами. Водночас позитивна кореляція з ЛДГ ($r=0,235$; $p=0,037$) вказує на відому

інсуліноподібну властивість лептину – підвищувати внутрішньоклітинне окиснення глюкози [243, 334, 385].

Ми виявили також прямий кореляційний зв'язок лептину з АлТ ($r=0,348$; $p=0,001$), як з маркером печінкової інсулінорезистентності [431]. Наші спостереження прямої кореляції з тенденцією до достовірності лептину з СРП ($r=0,205$; $p=0,071$) збігаються з даними літературних джерел, як ознаки посилення лептином запальних процесів у судинній стінці [220, 436].

Отже, можемо підсумувати, що лептин, як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності (НЕЖК, ІМТ), відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності печінки (АлТ, глюкоза натще, СРП, ЛДГ), а також маркера глюкозочутливості β -клітин острівців Лангерганса (С-пептид, інсулін, НОМА- β) (рис. 5.2).

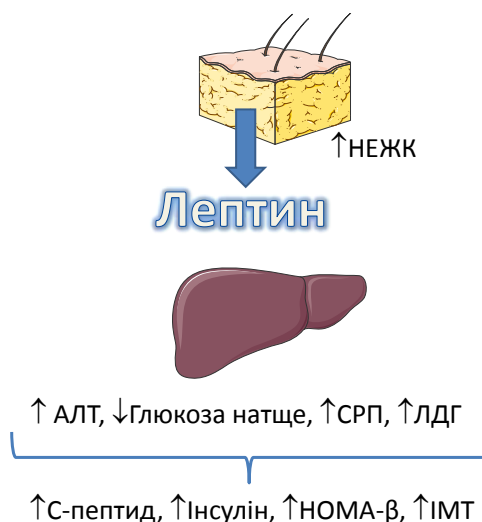


Рис. 5.2. Кореляційні зв'язки лептину:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

У 2001 р. резистин віднесли до гормонів, що синтезуються жировою тканиною, оскільки його виявили у щурів і мишей [465]. Усе ж у людини резистин більшою мірою виділяється моноцитами/макрофагами в межах жирової тканини, ніж адипоцитами безпосередньо [158]. Це підтверджується низкою робіт, де не було виявлено кореляції резистину з ІМТ, а також із

віком, статтю інсуліном, НОМА-IR [403, 439]. Водночас виявлено, що, викликаючи інсулінорезистентність, резистин посилює печінковий синтез глюкози [337]. Констатували кореляційні зв'язки резистину з маркерами запалення, функції органів (нирки, печінка) і метаболізму. Наприклад, йому приписують здатність підвищувати вміст VCAM-1, активувати ендотелій до продукування ендотеліну 1, спонукати секрецію прозапальних речовин, назагал спричиняючи атерогенез [158, 220, 466]. Рецептори до резистину знайдені в м'язах і ендотеліальних клітинах [211].

За даними багатьох досліджень, резистин найчастіше стійко корелював у зворотному напрямі з загальним холестерином, ЛПНГ, ЛПВГ, а також прямо з ФНП- α , СРП, інтерлейкінами, креатиніном, білірубінном, псевдохолінестеразою. Отримані результати пояснювали, зокрема, пригнічувальною дією резистину на біосинтезні властивості печінки та як показника ниркової недостатності [158, 439].

Особливості кореляційних зв'язків резистину в нашому дослідженні показано в табл. 5.15.

Ми також виявили зворотну кореляцію резистину з ЛПНГ ($r=-0,231$; $p=0,033$) і тенденцію до достовірної відмінності з ЛПВГ ($r=-0,168$; $p=0,100$). Отже, така картина впливу резистину справді може свідчити як про зниження синтезуючих можливостей печінки [439], так і про її інсулінорезистентність [411].

Окрім цього, існує спостереження про активацію ліпопротеїнліпази під впливом резистину і глюкагону [320]. До слова, зауважмо, що надмірна активація ліпопротеїнліпази в капілярах м'язів і печінки у дослідях на тваринах викликала інсулінорезистентність цих тканин [473]. Ми зафіксували прямий кореляційний зв'язок резистину і глюкагону ($r=0,212$; $p<0,001$). У літературі вдалося знайти дані про те, що гіперглікемія підвищує експресію резистину [422]. Ймовірно, глюкагон як гормон, що підвищує вміст глюкози, має до цього причетність.

Кореляційні зв'язки резистину у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
ЛДГ	$r=-0,294^{**}$
Загальний холестерин	$r=-0,256^{**}$
ЛПНГ	$r=-0,231^{**}$
ЛПВГ	$r=-0,168^*$
ФНП- α	$r=0,223^{**}$
Тестостерон	$r=0,217^{**}$
Глюкагон	$r=0,212^*$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Помічено також, що тестостерон посилює експресію резистину [444]. У нашому дослідженні зафіксована пряма кореляція резистину з тестостероном ($r=0,217$; $p=0,049$). Оскільки основою синтезу статевих гормонів є холестерин, його зворотна кореляція з резистином ($r=-0,256$; $p=0,018$) може свідчити про сприяння синтезу тестостерону.

Ми також виявили, як і інші автори [158], пряму кореляцію резистину з ФНП- α ($r=0,223$; $p=0,041$), що, на думку деяких учених, відображає стимуляцію резистином утворення ФНП- α [170], а також пригнічення інсулінопосередкованого транспорту глюкози в адипоцити під впливом резистину [465], що може асоціюватися з підвищенням ФНП- α .

Натомість зв'язку резистину з СРП, що вказано в [220], виявити не вдалось. Із ЛДГ резистин корелював зворотно ($r=-0,294$; $p=0,006$), що свідчить на користь зниження окисного фосфорилування глюкози в печінці на тлі підвищеного резистину.

Отож, можемо підсумувати (рис. 5.3), що резистин, як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності, відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності печінки (за даними ЛПНГ, ЛПВГ, загального холестерину, ЛДГ).

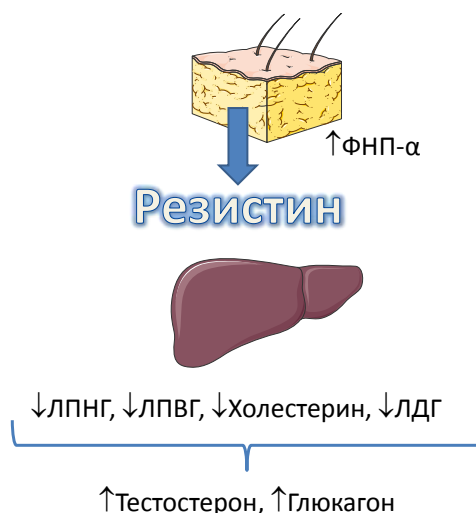


Рис. 5.3. Кореляційні зв'язки резистину:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Сьогодні відомо, що надмір жирових відкладень піддається некрозу й апоптозу, запускаючи процеси запалення, та сприяє інсулінорезистентності [197]. До цього причетні цитокіни, зокрема ФНП- α , який відіграє роль міжклітинного комунікатора. ФНП- α вважають потужним індуктором ендотеліального апоптозу та активації лейкоцитарної адгезії: доведено його вплив на розвиток смерті ретинальних клітин при діабетичній ретинопатії [475]. Тому вважають, що препарати які пригнічують активацію ФНП- α , можуть бути засобом профілактики й лікування судинних уражень при ЦД-2.

Особливості кореляційних зв'язків ФНП- α у нашому дослідженні показано в табл. 5.16.

ФНП- α – позаклітинний білок, як і резистин, виділяється більшою мірою моноцитами і макрофагами в жировій тканині. У нашому дослідженні виявлено прямий зв'язок між ФНП- α і резистином ($r=0,223$; $p=0,041$), що, як згадувалось вище, відображає також стимулюючу роль резистину щодо синтезу ФНП- α [170]. Виявлену нами зворотну кореляцію ФНП- α з ЛПВГ із тенденцією до достовірності ($r=-0,131$; $p=0,100$) деякі автори пояснюють як наслідок активації гормонозалежної ліпази під впливом ФНП- α [194].

Спостерігали також зворотну кореляцію між ЛПВГ і макрофагами – джерелом синтезу запальної молекули ФНП- α [267].

Таблиця 5.16

Кореляційні зв'язки ФНП- α у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
ЛПВГ	$r=-0,131^*$
СРП	$r=0,222^{**}$
Резистин	$r=0,223^{**}$
VCAM-1	$r=-0,246^{**}$
С-пептид	$r=0,158^*$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Пряма кореляція, що прямує до достовірності, між ФНП- α й С-пептидом ($r=0,158$; $p=0,053$) свідчить, імовірно, про посилення гіперінсулінемії та інсулінорезистентності на тлі підвищення цитокіну, що спостерігали й інші дослідники [260, 308].

Пряма кореляція між ФНП- α і СРП ($r=0,222$; $p=0,006$) підтверджує участь цитокіну в процесах запалення [71]. 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 МАРК-шлях у ендотелії, що відомо зі [170].

Відсутня кореляція ФНП- α з лептином, а також із ІМТ, як вважають, вказує на інше джерело походження ФНП- α , крім жирової тканини [308].

Отже, ФНП- α , як специфічний маркер жирової інсулінорезистентності, відіграє роль неспецифічного маркера інсулінорезистентності ендотелію (VCAM-1), печінки (за даними визначення ЛПВГ, СРП). Водночас зростання рівня ФНП- α асоціюється з підвищеним вмістом С-пептиду (рис. 5.4).

Вважають, що за умови інсулінорезистентності ліпоцитів активується глюкагонзалежна ліпаза, що призводить до підвищення вмісту ТГ в крові [417]. Глюкагон та інсулін можуть зсувати метаболізм не лише глюкози, але й ліпідів від стану запасання до розщеплення, що виразно спостерігається на прикладі печінки [237].

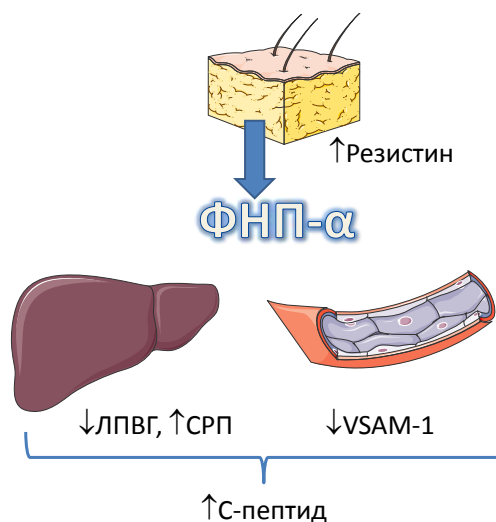


Рис. 6.4. Кореляційні зв'язки ФНП-α:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

У нашому дослідженні зафіксовано пряму кореляцію ТГ з інсуліном ($r=0,285$; $p<0,001$), а також зворотну – з глюкагоном ($r=-0,252$; $p=0,019$), що суперечить активації глюкагонзалежної ліпази у хворих. ТГ, як і НЕЖК, прямо корелювали з С-пептидом ($r=0,284$; $p<0,001$), інсуліном ($r=0,285$; $p<0,001$), а також із глюкозою ($r=0,237$; $p=0,003$), HbA1c ($r=0,165$; $p=0,041$), НОМА-IR ($r=0,468$; $p<0,001$) і загальним холестерином ($r=0,547$; $p<0,001$). ТГ виявляли і зворотну кореляцію з VSAМ-1 ($r=-0,230$; $p=0,034$). Із тенденцією до достовірності ТГ корелювали зворотно з адипонектином ($r=-0,192$; $p=0,078$) і прямо – з МАУ ($r=0,311$; $p=0,066$).

Особливості кореляційних зв'язків ТГ у нашому дослідженні показано в табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Кореляційні зв'язки ТГ у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
Глюкоза	$r=0,237^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,547^{**}$
HbA1c	$r=0,165^{**}$
С-пептид	$r=0,284^{**}$

Показник	Ступінь кореляції
Інсулін	$r=0,285^{**}$
Адипонектин	$r=-0,192^*$
Глюкагон	$r=-0,252^{**}$
НОМА-IR	$r=0,468^{**}$
VCAM-1	$r=-0,230^{**}$
МАУ	$r=0,310^*$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

Отже, ТГ як продукт ліполізу слід віднести до специфічних маркерів інсулінорезистентності жирової тканини. Водночас, із огляду на дані кореляції з НОМА-IR, загальним холестерином і глюкозою натще, ТГ можна вважати неспецифічним маркером інсулінорезистентності печінки. Кореляційні зв'язки із VCAM-1 та МАУ дають змогу припустити, що ТГ – маркер ендотеліальної інсулінорезистентності. Зростання ТГ у крові асоціюється з гіперінсулінемією (за даними визначення С-пептиду, інсуліну), гіперглікемією (згідно з тенденцією до підвищення HbA1c), гіпоглюкагонемією (рис. 5.5).

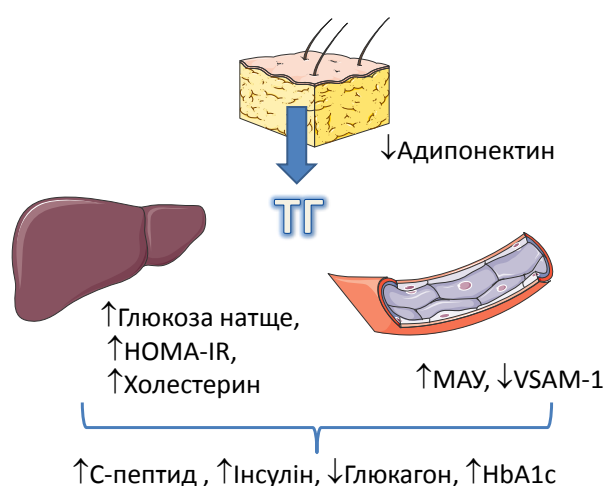


Рис. 5.5. Кореляційні зв'язки ТГ:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

З'ясовано, що НЕЖК, як і тестостерон та ФНП- α , фосфорилують серин на субстраті інсулінового рецептора 1, інактивують і блокують подальшу дію інсуліну, що й служить підґрунтям розвитку інсулінорезистентності [266, 267]. Окрім цього, посилений ліполіз спричиняє підвищення рівня НЕЖК та зростання його інтрапортального потоку, призводячи до появи печінкової інсулінорезистентності [27]. На підтвердження цього зв'язку ми спостерігали пряму кореляцію НЕЖК із АлТ ($r=0,318$; $p=0,001$) і зворотну – з ЛПВГ ($r=-0,222$; $p=0,027$).

Особливості кореляційних зв'язків НЕЖК у нашому дослідженні показано в табл. 6.18.

Таблиця 5.18

Кореляційні зв'язки НЕЖК у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
АлТ	$r=0,318^{**}$
ЛПВГ	$r=-0,222^{**}$
С-пептид	$r=0,282^{**}$
Інсулін	$r=0,239^{**}$
НОМА- β	$r=0,331^{**}$
Лептин	$r=0,229^{**}$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

НЕЖК виявляли пряму кореляцію з С-пептидом ($r=0,282$; $p=0,004$), інсуліном ($r=0,239$; $p=0,017$), НОМА- β ($r=0,331$; $p<0,001$), що підтверджується відомим фактом сприяння НЕЖК екзоцитозу гранул інсуліну упродовж 2–4 год у тандемі з постпрандіальною глюкозою [71].

Констатовано також пряму кореляцію НЕЖК із лептином ($r=0,229$; $p=0,047$). Як уже згадувалося, підвищення НЕЖК не характерне для адекватної дії лептину на жирову тканину [28], а тому свідчить про лептинорезистентність [267]. Можемо також припустити, що одночасне зростання в крові НЕЖК із лептином відбувається за рахунок ліполізу,

оскільки лептин – продукт ліпоцитів. Відомо також, що ліполіз посилюється за умови жирової інсулінорезистентності.

Отже, пряма кореляція НЕЖК із АлТ і зворотна з ЛПВГ (прояви інсулінорезистентної печінки) на тлі зростання лептину (ліполіз унаслідок інсулінорезистентності жирової тканини) наводить на думку, що НЕЖК можна вважати специфічним маркером жирової інсулінорезистентності та неспецифічним маркером інсулінорезистентності печінки (рис. 5.6). Водночас пряма кореляція НЕЖК із С-пептидом, інсуліном і НОМА- β вказує на стимуляцію β -клітин острівців Лангерганса.

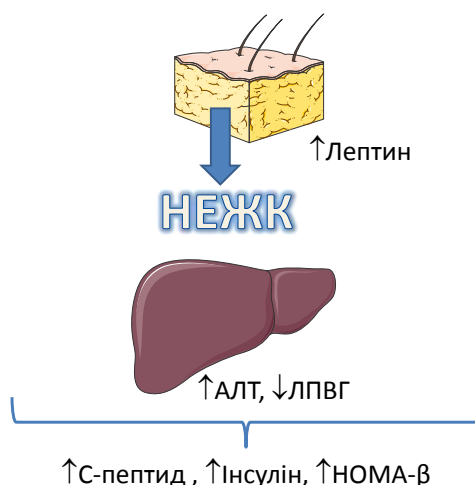


Рис. 5.6. Кореляційні зв'язки НЕЖК:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Як згадувалося вище, надмір жирових відкладень піддається некрозу і апоптозу, запускаючи процеси запалення, сприяючи інсулінорезистентності [197]. За умов запалення у печінці та макрофагах підвищується синтез глобуліну гострої фази – СРП [26].

Зростання СРП асоціюється зі зниженням експресії ендотеліальної NO-синтази, індукцією перекисного окиснення ліпідів і рівня інгібітора активатора плазміногену-1. СРП відіграє значну роль в утворенні атером і атеротромбозів [169]. Водночас звертають увагу на те, що СРП є незалежним

показником, оскільки його зниження супроводжувалось зменшенням кардіоваскулярних подій навіть у тих хворих, у яких дисліпідемія була відсутня або не виражена [140].

Сьогодні СРП вважають передвісником і маркером не лише кардіоваскулярних подій, але й ЦД-2 [469]. Деякі автори стверджують, що існує прямий зв'язок СРП з ІМТ, глюкозою та інсуліном натще [136, 169], з індексом НОМА-ІР [291], а також кореляція з ЛПНГ [361]. Особливості кореляційних зв'язків СРП у нашому дослідженні показано в табл. 5.19.

Таблиця 5.19

Кореляційні зв'язки СРП у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
Загальний холестерин	$r=0,148^*$
ЛПНГ	$r=0,171^{**}$
ФНП- α	$r=0,222^{**}$
С-пептид	$r=0,291^{**}$
Інсулін	$r=0,204^{**}$
НОМА- β	$r=0,256^{**}$
НОМА-ІР	$r=0,174^{**}$
ІМТ	$r=0,162^{**}$
Лептин	$r=0,205^*$
МАУ	$r=0,387^{**}$

Примітки:

1. ** – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. * – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Крім цього, виявлено пряму кореляцію СРП з інсуліном ($r=0,204$; $p=0,012$), С-пептидом ($r=0,291$; $p<0,001$), НОМА- β ($r=0,256$; $p=0,001$), індексом НОМА-ІР ($r=0,174$; $p=0,033$), з ІМТ ($r=0,162$; $p=0,051$), що дає змогу розглядати СРП як маркер гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Цілком імовірно, що саме завдяки цій особливості СРП вказує на ймовірність розвитку ЦД-2 у майбутньому, оскільки його підвищення асоціюється з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю.

Той факт, що в нашому дослідженні не виявлено кореляції СРП з вмістом глюкози натще, нагадує положення про те, що прозапальний статус на етапах розвитку ЦД-2 може характеризуватись евлікемічною інсулінорезистентністю [238], а СРП відіграє роль самостійного і часто незалежного маркера розвитку ЦД-2 [169].

У нашій роботі підтверджено зв'язок СРП з дисліпідемією. Констатовано пряму кореляцію СРП з ЛПНГ ($r=0,171$; $p=0,038$), а також таку, що прямує до достовірності, пряму кореляцію із загальним холестерином ($r=0,148$; $p=0,072$).

Оскільки існує значна кількість доказів, що запалення запускає розвиток інсулінорезистентності, ЦД-2 і атеросклероз [169], СРП як неспецифічний маркер запалення повинен корелювати і з іншими подібними показниками. Ми спостерігали пряму кореляцію СРП з ФНП- α ($r=0,222$; $p=0,006$), який, як вважають, є ініціатором синтезу СРП [26, 66]. Адже відомо, наприклад, що етанерцепт, інгібітор ФНП- α , виразно знижує вміст СРП. Помічено також прямий зв'язок із тенденцією до достовірності між СРП і лептином ($r=0,205$; $p=0,070$), що поряд із даними кореляції СРП з ІМТ ($r=0,162$; $p=0,051$) вказує на зв'язок СРП із жировою тканиною. Той факт, що безпосереднім стимулятором синтезу СРП є ФНП- α і що СРП прямо корелює з ІМТ і лептином, схиляє до думки, що СРП слід вважати маркером жирової інсулінорезистентності.

Отже, СРП, як маркер системного запалення, що синтезується у печінці та макрофагах (рис. 5.7), водночас відіграє роль специфічного маркера інсулінорезистентності печінки (за даними ЛПНГ, загального холестерину, НОМА-IR), неспецифічного маркера інсулінорезистентності жирової тканини (за даними лептину, ФНП- α , ІМТ) та ендотелію (МАУ). Підвищення рівня СРП асоціюється з підвищенням чутливості β -клітин острівців Лангерганса до глюкози (НОМА- β) та гіперінсулінемією (С-пептид, інсулін).

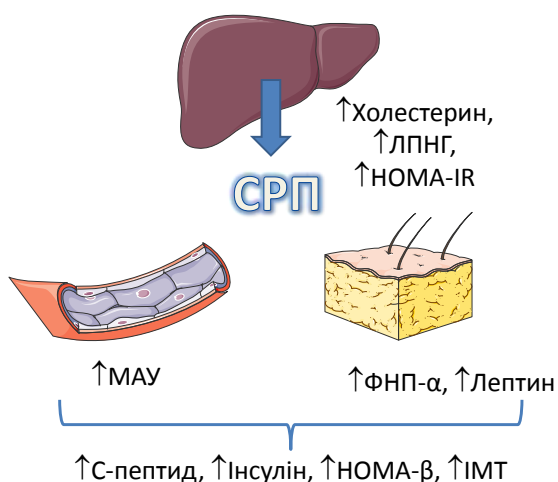


Рис. 5.7. Кореляційні зв'язки СРП:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

АлТ, як уже згадувалося, вважають маркером печінкової інсулінорезистентності [431]. У нашому дослідженні констатовано пряму кореляцію, що прямує до достовірності, АлТ з НbA1c ($r=0,146$; $p=0,072$) і зворотну – з адипонектином ($r=-0,188$; $p=0,083$), що вказує на відношення АлТ до інсулінорезистентності. Достовірна пряма кореляція АлТ з лептином ($r=0,348$; $p=0,001$) і НЕЖК ($r=0,318$; $p=0,001$) виразно підтверджує зв'язок підвищеного АлТ із жировою інсулінорезистентністю. Ми припускаємо, що певним чином АлТ має стосунок до пригнічення активності ліпопротеїнліпази, що своєю чергою призводить до нездатності акумулювати тригліцериди в жировій тканині й служить поясненням достовірної зворотної кореляції АлТ з ІМТ ($r=-0,191$; $p=0,019$).

Особливості кореляційних зв'язків АлТ у нашому дослідженні показано в табл. 5.20.

АлТ виявила зворотний зв'язок із ЛПВГ ($r=-0,315$; $p<0,001$) та ЛПНГ ($r=-0,336$; $p<0,001$). Вражає виразна подібність із резистином, роз'яснена як його пригнічувальна роль на біосинтезні властивості печінки. Ми схильні дотримуватись цього трактування й стосовно АлТ. Крім цього, зв'язок АлТ з

тестостероном ($r=0,255$; $p=0,016$) та холестерином ($r=-0,365$; $p<0,001$) також був тотожний такій взаємодії тестостерону й холестерину з резистином. За нашими даними така особливість АлТ і певна його подібність до резистину виявлена вперше.

Таблиця 5.20

Кореляційні зв'язки АлТ у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
Загальний холестерин	$r=-0,365^{**}$
ЛПВГ	$r=-0,305^{**}$
ЛПНГ	$r=-0,336^{**}$
НbA1c	$r=0,146^*$
ІМТ	$r=-0,191^{**}$
Тестостерон	$r=0,255^{**}$
Лептин	$r=0,348^{**}$
Адипонектин	$r=-0,188^*$
НЕЖК	$r=0,318^{**}$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Отже, враховуючи пряму кореляцію АлТ з НbA1c і тестостероном (зв'язок з гіперглікемією і/або інсулінорезистентністю) й зворотну кореляцію з ЛПНГ, ЛПВГ і холестерином, можемо визнати АлТ специфічним маркером інсулінорезистентності печінки та неспецифічним – жирової тканини (за даними лептину, адипонектину, НЕЖК) на тлі зниження ІМТ (рис. 5.8).

Підвищення вмісту глюкози натще сприймають як показник активації глюконеогенезу в печінці, що переважає за умов її інсулінорезистентності [244].

Особливості кореляційних зв'язків глюкози натще в нашому дослідженні показано в табл. 5.21.

Глюкоза натще прямо й сильно корелювала з НbA1c ($r=0,852$; $p<0,001$) та зворотно – з інсуліном ($r=-0,179$; $p=0,026$) і С-пептидом ($r=-0,173$; $p=0,031$), що цілком логічно. Закономірно також, що глюкоза натще прямо

корелювала з НОМА-IR ($r=0,319$; $p<0,001$) та зворотно з НОМА- β ($r=-0,599$; $p<0,001$).

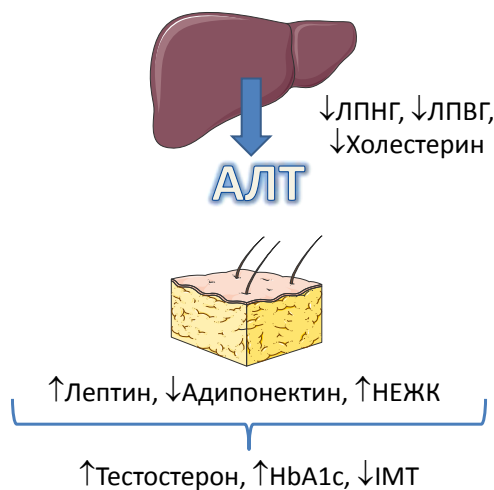


Рис. 5.8. Кореляційні зв'язки АЛТ:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Прямі кореляції глюкози натще з ТГ ($r=0,237$; $p=0,003$), загальним холестерином ($r=0,341$; $p<0,001$) та ЛПНГ ($r=0,241$; $p=0,002$) вказують на безпосередній зв'язок гіперглікемії з дисліпідемією у хворих на ЦД-2.

Таблиця 5.21

Кореляційні зв'язки глюкози натще у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
ЛДГ	$r=-0,253^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,341^{**}$
ТГ	$r=0,237^{**}$
ЛПНГ	$r=0,241^{**}$
НвА1с	$r=0,852^{**}$
Лактат	$r=0,243^{**}$
С-пептид	$r=-0,173^{**}$
Інсулін	$r=-0,179^{**}$
НОМА- β	$r=-0,599^{**}$
НОМА-IR	$r=0,319^{**}$
Лептин	$r=-0,256^{**}$
VCAM-1	$r=-0,261^{**}$
МАУ	$r=0,477^{**}$

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

Показовим є прямий зв'язок глюкози натще з лактатом ($r=0,243$; $p=0,085$) і зворотний із ЛДГ ($r=-0,253$; $p=0,001$), що підкреслено в інших роботах [232]. У нашому дослідженні підвищення лактату вказує на інсулінорезистентність м'язів, а зниження ЛДГ на інсулінорезистентність печінки. Дослідження м'язів показало підвищення у них ЛДГ [144]. Отже, що активніша ЛДГ в печінці, то активнішим є перетворення лактату на піруват. Це своєю чергою зменшує пул лактату в крові та ресурс для глюконеогенезу в печінці.

Гіперглікемія, як відомо, призводить до потовщення базальної мембрани капілярів клубочка, що й викликає появу мікроальбумінурії. У нашому дослідженні підтверджується це патогенетичне пояснення прямою кореляцією глюкози натще з МАУ ($r=0,477$; $p=0,002$). За деякими даними, глюкозу натще вважають маркером потовщення судинної стінки аорти і предиктором атеросклеротичного ураження [295].

Зворотний зв'язок між лептином і глюкозою натще ($r=-0,256$; $p=0,023$) може бути підтвердженням того, що лептин, виявляючи інсулінсенсibiliзуючу дію, посилює утилізацію глюкози м'язами.

У нашому дослідженні VCAM-1 зворотно корелює з глюкозою ($r=-0,261$; $p=0,016$), що не збігається з даними деяких наукових джерел [438].

Таким чином, враховуючи основне походження підвищення рівня глюкози натще, а також її пряму кореляцію з НОМА-IR, ЛПНГ, загальним холестеринном, зворотну з ЛДГ, пропонуємо вважати глюкозу натще специфічним показником інсулінорезистентності печінки. Окрім цього, глюкозу натще можна вважати неспецифічним маркером інсулінорезистентності м'язів (лактат), жирової тканини (ТГ, лептин) і ендотелію (МАУ, VCAM-1). Водночас підвищений вміст глюкози натще пригнічує чутливість β -клітин острівців Лангерганса до виділення інсуліну (рис. 5.9).

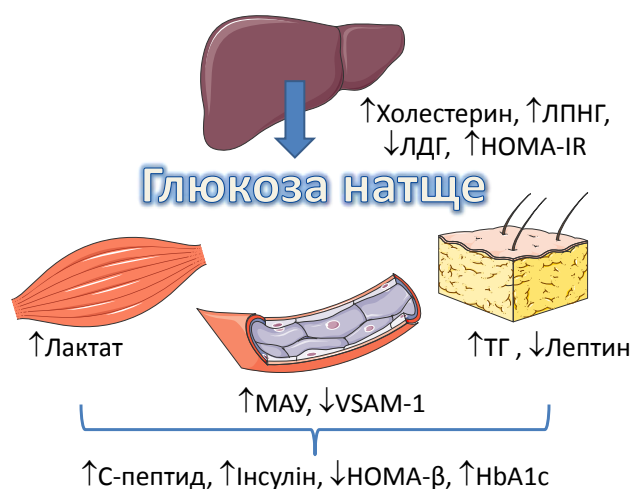


Рис. 5.9. Кореляційні зв'язки глюкози натще:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Деякі вчені помітили пряму кореляційну взаємодію VCAM-1 з постпрандіальним рівнем ТГ і відсутність зв'язку з ТГ та інсуліном натще у осіб із незначно підвищеним вмістом ТГ при ЦД-2 [291], інші зафіксували пряму кореляцію між VCAM-1 і НОМА-IR у хворих із вперше виявленим ЦД-2 [438].

Особливості кореляційних зв'язків VCAM-1 у нашому дослідженні показано в табл. 5.22.

Таблиця 5.22

Кореляційні зв'язки VCAM-1 у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
ЛДГ	$r=0,235^{**}$
Глюкоза	$r=-0,261^{**}$
ТГ	$r=-0,230^{**}$
HbA1c	$r=-0,213^*$
ФНП-α	$r=-0,246^{**}$
НОМА-IR	$r=-0,220^{**}$
SHBG	$r=0,651^{**}$
Адипонектин	$r=0,354^{**}$

Примітки:

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

2. * – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Пояснення прямої кореляції адипонектину із VCAM-1 ($r=0,354$; $p=0,001$), яку ми спостерігали, може ґрунтуватися на знанні того, що в ендотелії через активацію інсулінзалежного MAPK-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 [170, 306]. Отже, позитивна кореляція VCAM-1 з адипонектином може вказувати на здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на MAPK-шлях у ендотелії або посилювати його. Важливість ролі VCAM-1 у розвитку інсулінорезистентності підтверджується в нашій роботі зворотною кореляцією з глюкозою ($r=-0,261$; $p=0,016$) і НОМА-IR ($r=-0,220$; $p=0,044$). Тенденція, що прямує до достовірності між VCAM-1 і HbA1c ($r=-0,213$; $p=0,051$), служить додатковим доказом неоднозначності ролі VCAM-1 при ЦД-2 і не збігається з низкою бібліографічних джерел [438].

На противагу деяким авторам [291], ми спостерігали зворотну кореляцію VCAM-1 із ТГ ($r=-0,230$; $p=0,034$) та з ФНП- α ($r=-0,246$; $p=0,024$), що також може свідчити про компенсаторну роль VCAM-1 щодо інсулінорезистентності. Позитивна кореляція VCAM-1 із SHBG ($r=0,650$; $p=0,001$), який синтезується печінкою, є цьому додатковим підтвердженням, адже підвищення SHBG зменшує в крові вільний тестостерон. Гіперандрогенія, як відомо, супроводжується інсулінорезистентністю [120].

З'ясовано й пряму кореляцію між VCAM-1 і ЛДГ ($r=0,235$; $p=0,031$), що, на нашу думку, поряд зі зворотною кореляцією VCAM-1 з глюкозою натще, HbA1c і НОМА-IR, може свідчити про підвищену ефективність гліколізу в м'язах і печінці через сприятливі зміни в судинній стінці.

Отже, беручи до уваги, що VCAM-1 синтезується в ендотелії під впливом інсуліну, зміни її рівня в крові можна вважати специфічними щодо ендотеліальної інсулінорезистентності. VCAM-1 можна розглядати як неспецифічний маркер інсулінорезистентності печінки (глюкоза натще, НОМА-IR, SHBG, ЛДГ) та жирової тканини (зворотна кореляція з ТГ, ФНП- α та пряма з адипонектином). Зростання VCAM-1 асоціюється зі зниженням рівня HbA1c (рис. 5.10).

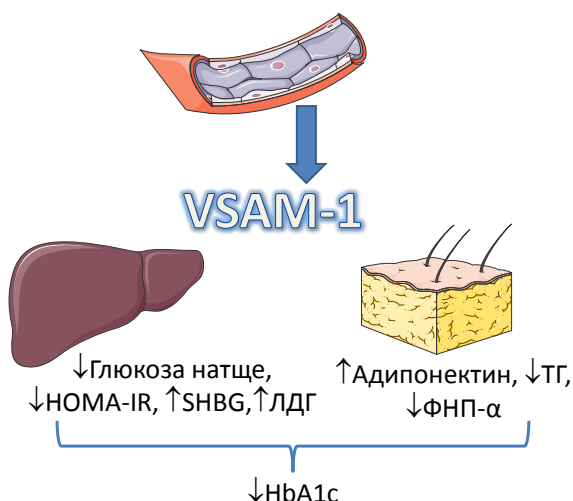


Рис. 5.10. Кореляційні зв'язки VCAM-1:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Несподіванкою стало виявлення значної кількості кореляцій з МАУ, яку вважають маркером генералізованого судинного ураження.

У сучасних працях МАУ розцінюють як маркер ендотеліальної дисфункції при ЦД-2 [141, 298, 367], яка відображає системне трансваскулярне просочування альбуміну [30, 455] і супроводжує ретинопатію та нефропатію при ЦД-2 [163]. Дослідження хворих на ЦД-2 і нефропатію виявили кореляцію СРП з МАУ і макроальбумінурією [455, 482].

У деяких працях констатована пряма кореляція МАУ з адипонектином, гіперглікемією, HbA1c [163], що, як вважають, вказує на МАУ як на показник чутливості до інсуліну [481]. Зафіксовано також пряму кореляцію між МАУ та НОМА-IR [155].

Особливості кореляційних зв'язків МАУ показані в табл. 5.23.

Таблиця 5.23

Кореляційні зв'язки МАУ у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
Загальний холестерин	$r=0,299^*$
ТГ	$r=0,311^*$
HbA1c	$r=0,309^*$
С-пептид	$r=0,327^{**}$

Продовж. табл. 5.23

Показник	Ступінь кореляції
НОМА-IR	$r=0,461^{**}$
Глюкоза	$r=0,477^{**}$
Сечова кислота	$r=0,822^*$
СРП	$r=0,387^{**}$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

Ми спостерігали пряму кореляцію між СРП і МАУ ($r=0,387$; $p=0,021$), що підтверджує зв'язок нефропатії з процесами системного запалення, констатованого й іншими дослідниками [163].

Пряма кореляція МАУ з ТГ ($r=0,311$; $p=0,065$) і загальним холестерином ($r=0,299$; $p=0,075$) вказує на причетність до кардіоваскулярних ризиків [455], а також зв'язку з жировою інсулінорезистентністю.

Пряма кореляція МАУ з С-пептидом ($r=0,327$; $p=0,047$), НОМА-IR ($r=0,461$; $p=0,004$), глюкозою натще ($r=0,477$; $p=0,002$), HbA1c ($r=0,309$; $p=0,066$) і сечовою кислотою ($r=0,822$; $p=0,087$) свідчить про чіткий зв'язок МАУ з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією. Сечова кислота виступає маркером інсулінорезистентності, оскільки виразно прямо корелює з НОМА-IR [153, 452]. У нашій роботі це підтверджується прямою кореляцією сечова кислота–НОМА-IR ($r=0,564$; $p=0,004$).

Отже, враховуючи чіткий зв'язок МАУ з показниками гіперінсулінемії, інсулінорезистентності (С-пептид, НОМА-IR, HbA1c, сечова кислота), пропонуємо вважати МАУ не лише специфічним маркером ендотеліальної дисфункції (рис. 5.11), але й неспецифічним маркером інсулінорезистентності печінки (за даними глюкози натще, НОМА-IR, загального холестерину, СРП) і жирової тканини (за даними ТГ).

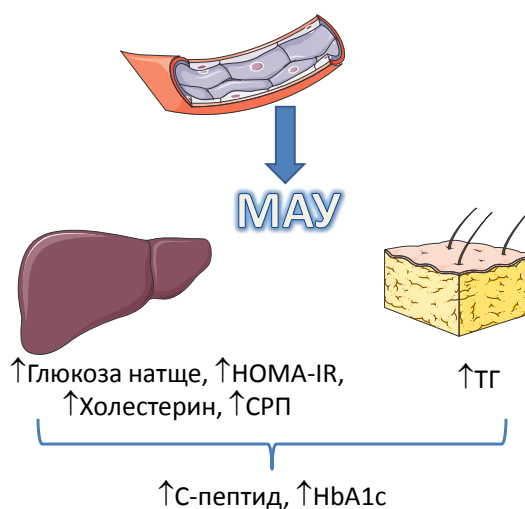


Рис. 5.11. Кореляційні зв'язки мікроальбумінурії:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Як відомо, діабетична нефропатія є проявом системної мікрovasкулярної патології при ЦД загалом і при ЦД-2 зокрема. Згідно з патогенезом гіперглікемія призводить до хронічної гіперфільтрації та підвищення ШКФ із поступовим розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії, неферментативним глікуванням гломерулярної базальної мембрани капілярів і втратою нею від'ємного заряду. У базальній мембрані клубочків капілярів порушується синтез глікозаміногліканів, підвищується її проникність для молекул білка, внаслідок чого виникає протеїнурія.

Передусім наголосимо на виявленій нами прямій кореляції між ШКФ із НОМА-IR ($r=0,346$; $p=0,024$), що свідчить про безпосередню причетність цього лабораторного показника до інсулінорезистентності. Прямий зв'язок ШКФ із тестостероном ($r=0,755$; $p<0,001$) опосередковано це підтверджує, оскільки відомо, що інсулінорезистентність супроводжує гіперандрогенію.

Натомість інші дослідники не виявляли жодної кореляції між ШКФ та НОМА-IR [251] або фіксували зворотну кореляцію між ними [304]. Така незбіжність отриманих даних пояснюється різним рівнем ШКФ у

дослідженні. Ми спостерігали гіперфільтрацію, тобто середній рівень становив понад 90 мл/хв, тоді як у наведених вище дослідженнях включали хворих із ШКФ < 40–50 мл/хв.

Як відомо, за умов гіперінсулінемії посилюється ШКФ. Підтвердженням цього факту слугує пряма кореляція між ШКФ і С-пептидом ($r=0,424$; $p=0,004$). На цьому тлі логічною виглядає кореляція між ШКФ та ІМТ ($r=0,366$; $p=0,015$), що констатували й інші дослідники [155, 323, 420].

Особливості кореляційних зв'язків ШКФ показані в табл. 5.24.

Таблиця 5.24

Кореляційні зв'язки ШКФ у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
ЛДГ	$r=-0,335^{**}$
Лактат	$r=0,644^{**}$
ЛПВГ	$r=-0,351^{**}$
ЛПНГ	$r=-0,262^*$
С-пептид	$r=0,424^{**}$
Інсулін	$r=0,269^*$
НОМА-IR	$r=0,346^{**}$
ІМТ	$r=0,366^{**}$
Тестостерон	$r=0,755^{**}$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Зворотна кореляція ШКФ з ЛПВГ ($r=-0,351$; $p=0,022$), ЛДГ ($r=-0,335$; $p=0,032$) і ЛПНГ ($r=-0,262$; $p=0,093$) дає змогу розглядати ШКФ як маркер печінкової інсулінорезистентності, а пряма кореляція з лактатом ($r=0,644$; $p=0,005$) – як маркер м'язової інсулінорезистентності. Деякі дослідники теж виявили зворотну кореляцію між ШКФ і ЛПНГ [251] та між ШКФ із ЛПВГ [325]. Саме тому автори публікації [325] вважають, що ШКФ слід вважати показником проатерогенного стану.

Отже, беручи до уваги патогенетичне підґрунтя зростання ШКФ пропонуємо розглядати цей лабораторний показник як неспецифічний

маркер ендотеліальної інсулінорезистентності при ЦД-2 (рис. 5.12), а також інсулінорезистентності м'язів (лактатом) і печінки (НОМА-ІР, ЛПНГ, ЛПВГ, ЛДГ). Зростання ШКФ асоціюється з гіперінсулінемією (С-пептид, інсулін) та гіперандрогенією (тестостерон).

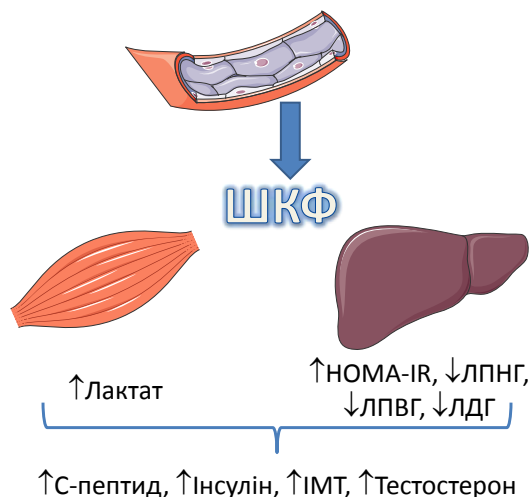


Рис. 5.12. Кореляційні зв'язки ШКФ:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

ЛДГ складається з двох головних гомотетрамерів ЛДГ-1 і ЛДГ-5 і трьох гібридних тетрамерів. ЛДГ-5 працює задля глюконеогенезу в м'язах і печінці (зростання рівня глюкози). ЛДГ-1 переважає в тканинах з аеробним типом метаболізму, а саме, в міокарді, нирках, мозку, еритроцитах, тромбоцитах [418]. У печінці переважає утворення пірувату з лактату, а у м'язах навпаки (рис. 5.13).



Рис. 5.13. Різні напрями впливу ЛДГ у м'язах і печінці

Особливості кореляційних зв'язків ЛДГ у нашому дослідженні показано в табл. 5.25.

Таблиця 5.25

Кореляційні зв'язки ЛДГ у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
Глюкоза	$r=-0,253^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,161^{**}$
ЛПВГ	$r=0,278^{**}$
ЛПНГ	$r=0,206^{**}$
НbA1c	$r=-0,174^{**}$
С-пептид	$r=0,222^{**}$
НОМА- β	$r=0,259^{**}$
Тестостерон	$r=-0,361^{**}$
Лептин	$r=0,235^{**}$
Адипонектин	$r=0,278^{**}$
Резистин	$r=-0,294^{**}$
VCAM-1	$r=0,161^{**}$

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

Зворотна кореляція ЛДГ з глюкозою натще ($r=-0,253$; $p=0,001$) та з НbA1c ($r=-0,174$; $p=0,032$) підтверджує причетність ЛДГ до зменшення субстрату для глюконеогенезу в печінці, оскільки м'язова ЛДГ прямо корелює з глюкозою [144].

Ми спостерігали прямий кореляційний зв'язок ЛДГ із НОМА- β ($r=0,259$; $p=0,032$) та з С-пептидом ($r=0,222$; $p=0,006$), що опосередковано пояснює зниження вмісту глюкози і НbA1c, описаних вище. Не виключена й невідома досі причетність ЛДГ до підвищення чутливості β -клітин острівців Лангерганса до глюкози.

Як відомо, під впливом метформіну пригнічується глюконеогенез, а тому збільшується його субстрат – лактат. У 1-й групі дослідження під впливом Глюкофажу[®] ми спостерігали підвищення лактату з одночасним зниженням вмісту цукру в крові і тенденцією достовірного зниження ЛДГ.

Адже зафіксовано, що Глюкофаж® пригнічує печінковий глюконеогенез із лактату м'язового походження (цикл Корі).

За умови інсулінорезистентності м'язів глюкоза трансформується у лактат і скеровується в печінку для глюконеогенезу. Тому деякі дослідники вивчали саме вміст пірувату як маркера інсулінорезистентності м'язів [340, 346].

ЛДГ прямо корелювала з адипонектином ($r=0,278$; $p=0,009$), що підтверджує їх однакову спрямованість щодо пригнічення печінкового синтезу, оскільки відомо, що адипонектин пригнічує глюконеогенез [329]. Водночас позитивна кореляція лептину з ЛДГ ($r=0,235$; $p=0,037$) може свідчити про інсуліноподібну властивість лептину підвищувати внутрішньоклітинне окиснення глюкози [243, 334, 385], а зворотна кореляція ЛДГ з резистином ($r=-0,294$; $p=0,006$), навпаки, – про зниження окисного фосфорилування глюкози у м'язах на тлі підвищеного резистину.

Пряма кореляція ЛДГ із VCAM-1 ($r=0,235$; $p=0,031$) вказує на підвищення впливу інсуліну на MAPK-шлях. Пряма кореляція ЛДГ з ЛПНГ, ЛПВГ, загального холестерину вказує на сприяння синтезним властивостям печінки на противагу резистину, де всі перелічені зв'язки були зворотними [158, 439]. Зворотна кореляція ЛДГ з тестостероном опосередковано вказує на їх стосунок до процесів інсулінорезистентності.

Отже, можемо розглядати ЛДГ як специфічний маркер інсулінорезистентності печінки поряд з іншими (ЛПВГ, ЛПНГ, загальний холестерин, глюкоза натще), а також як неспецифічний маркер інсулінорезистентності ендотелію (VCAM-1) та жирової тканини (адипонектин, лептин, резистин). ЛДГ прямо корелює з С-пептидом, НОМА- β та зворотно – з HbA1c і тестостероном (рис. 5.14).

Вважають, що визначення індексу НОМА найбільш доцільне в широкому діапазоні епідеміологічних досліджень для вивчення чутливості до інсуліну [282].

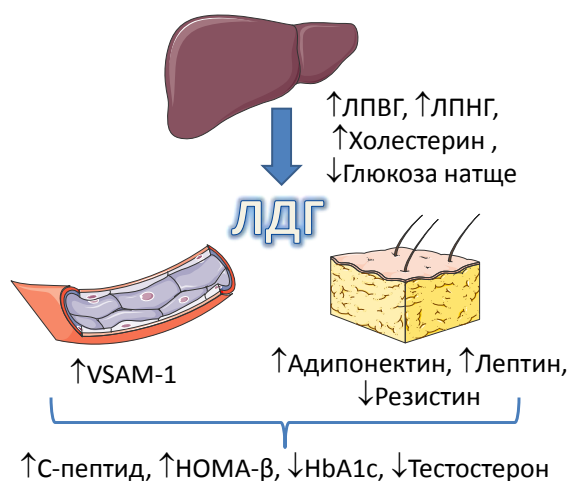


Рис. 5.14. Кореляційні зв'язки ЛДГ:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

НОМА-IR – показник, у якому беруться до уваги глюкоза і рівень інсуліну натще, а тому він безпосередньо віддзеркалює здатність інсуліну пригнічувати глюконеогенез, прямо корелює з потовщенням *intima media* [305].

Після проведення мультиваріантного регресійного аналізу хворим із порушеннями судинної структури та функції виявлено, що НОМА-IR вказував на зміни швидкості аорто-феморальної пульсової хвилі [196]. У дослідженнях [196] та [295] наголошується, що індекс НОМА-IR асоціюється з жорсткістю каротидних артерій і аорти, що трактують як патогенетичну ознаку розвитку атеросклерозу. За даними інших авторів, індекс НОМА-IR прямо корелює з ТГ і МАУ [155].

Індекс НОМА-IR, як вважають деякі вчені [307], вказує на інсулінорезистентність м'язів. Під час вивчення сили і маси чотириголового м'яза у осіб без ЦД-2 виявили, що НОМА-IR має зворотну кореляцію з цими показниками. Такий зв'язок не залежав від жирового прошарку, глюкози натще, віку чи статі.

Відомо також, що в процесі патогенетичного розвитку ЦД-2 спочатку страждає процес захоплення глюкози м'язовою тканиною, пізніше

втрачається глікогенсинтезна здатність печінки і в кінцевому підсумку посилюється ліполіз у жировій тканині [374]. Звідси випливає, що на початках інсулінорезистентність спричинить нездатність м'язів акумулювати глюкозу, а відтак призведе до потрапляння в кров лактату з відповідною активацією глюконеогенезу. Поступовий розвиток інсулінорезистентності печінки спричинить появу глюкози в крові натще. Тому глюкоза натще передусім сигналізує про попередньо розвинену інсулінорезистентність м'язів.

Особливості кореляційних зв'язків індексу HOMA-IR показано в табл. 5.26.

Таблиця 5.26

Кореляційні зв'язки HOMA-IR у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
Глюкоза	$r=0,309^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,399^{**}$
ТГ	$r=0,468^{**}$
ЛПНГ	$r=0,211^{**}$
HbA1c	$r=0,165^{**}$
Лактат	$r=0,431^{**}$
СРП	$r=0,174^{**}$
С-пептид	$r=0,635^{**}$
Інсулін	$r=0,819^{**}$
HOMA- β	$r=0,258^{**}$
Сечова кислота	$r=0,564^{**}$
ІМТ	$r=0,265^{**}$
Глюкагон	$r=-0,183^*$
Адипонектин	$r=-0,176^*$
VCAM-1	$r=-0,220^{**}$
ШКФ	$r=0,346^{**}$
МАУ	$r=0,461^{**}$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05 < p < 0,1$)

Ми спостерігали логічну пряму кореляцію НОМА-IR з глюкозою натще ($r=0,309$; $p<0,001$), HbA1c ($r=0,165$; $p=0,042$), інсуліном ($r=0,819$; $p<0,001$), С-пептидом ($r=0,635$; $p<0,001$), ІМТ ($r=0,265$; $p=0,001$). Як і в дослідженнях, згаданих вище, ми також спостерігали пряму кореляцію НОМА-IR з ТГ ($r=0,468$; $p<0,001$) та з сечовою кислотою ($r=0,564$; $p=0,004$). Сечова кислота виступає маркером інсулінорезистентності, оскільки виразно прямо корелює із НОМА-IR [96, 153, 452], причому посилення інсулінорезистентності супроводжується підвищенням вмісту сечової кислоти в крові [419]. Сечову кислоту вважають природним антиоксидантом і маркером ендотеліальної дисфункції [96, 275].

Зв'язок НОМА-IR із судинними змінами в нашому дослідженні підтверджується прямою кореляцією з МАУ ($r=0,461$; $p=0,004$), ШКФ ($r=0,346$; $p=0,024$). Стосунок НОМА-IR до печінкових змін у поєднанні з прозапальним статусом представлено прямою кореляцією з ЛПНГ ($r=0,211$; $p=0,009$), загальним холестеринем ($r=0,399$; $p<0,001$) та з СРП ($r=0,174$; $p=0,033$). Пряма кореляція НОМА-IR із лактатом ($r=0,431$; $p=0,001$) вказує на причетність до м'язової інсулінорезистентності.

Незрозумілою, на перший погляд, є зворотна кореляція НОМА-IR із VCAM-1 ($r=-0,220$; $p=0,044$) і пряма кореляція з НОМА- β ($r=0,258$; $p=0,001$). Ми констатували з тенденцією до достовірності зв'язок НОМА-IR з глюкозою натще ($r=-0,183$; $p=0,090$), а також із адипонектином ($r=-0,176$; $p=0,098$).

Отже, НОМА-IR можна розглядати як специфічний маркер печінкової інсулінорезистентності (прямо корелює із загальним холестеринем, глюкозою натще, СРП, ЛПНГ, сечовою кислотою), а також як неспецифічний маркер м'язової (пряма кореляція з лактатом), ендотеліальної (згідно з даними МАУ, ШКФ, VCAM-1) та жирової інсулінорезистентності (за даними ТГ, адипонектину). Водночас зростання НОМА-IR вказує на гіперінсулінемію, гіперглікемію, підвищену чутливість β -клітин острівців Лангерганса до виділення інсуліну і зниження рівня глюкозону (рис. 5.15).

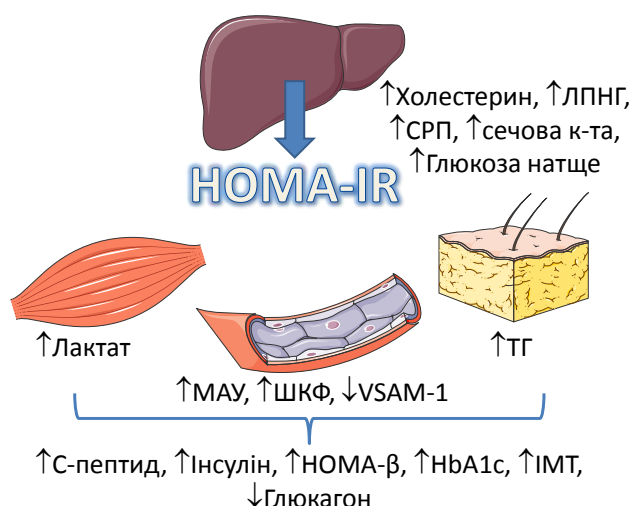


Рис. 5.15. Кореляційні зв'язки НОМА-ІР:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Отримані спостереження та дані літератури дають змогу стверджувати, що за умов розвинутої інсулінорезистентності інсулін не здатний активувати інсулінозалежну ліпопротеїнліпазу, що призводить до підвищення в крові вмісту ЛПДНГ. Водночас активується глюкагонозалежна ліпаза адипоцитів, що спричинює підвищення рівня ТГ, а в печінці, як вважають, через знижений вміст адипонектину, запускається діяльність печінкової ліпази, що призводить до зниження ЛПВГ [417]. Справді, доведено: що вищий рівень інсуліну, то нижчий рівень ЛПВГ [407]. Імовірно, справа також стосується поступового переходу гіперінсулінемії в інсулінорезистентність. Отримано дані про те, що надмірна активація ліпопротеїнліпази інсуліном у печінці та м'язах призводить до інсулінорезистентності [473].

У нашому дослідженні також констатовано зворотну кореляцію інсуліну з ЛПВГ ($r=-0,214$; $p=0,008$), пряму з холестерином ($r=0,185$; $p=0,022$), а також зворотну тенденцію достовірності інсуліну з адипонектином ($r=-0,197$; $p=0,070$). При цьому виявлено зворотну кореляцію ($r=-0,281$; $p<0,001$) ЛПВГ з ЛПНГ (у таблиці не подається) [324].

Особливості кореляційних зв'язків інсуліну в нашому дослідженні показано в табл. 5.27.

Таблиця 5.27

Кореляційні зв'язки інсуліну у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
Глюкоза	$r=-0,179^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,185^{**}$
ТГ	$r=0,285^{**}$
ЛПВГ	$r=-0,214^{**}$
НьА1с	$r=-0,253^{**}$
Лактат	$r=0,374^{**}$
СРП	$r=0,204^{**}$
С-пептид	$r=0,699^{**}$
НОМА- β	$r=0,696^{**}$
НОМА-IR	$r=0,819^{**}$
Сечова кислота	$r=0,587^{**}$
ІМТ	$r=0,210^{**}$
Лептин	$r=0,293^{**}$
Адипонектин	$r=-0,197^*$
Глюкагон	$r=-0,207^*$
НЕЖК	$r=0,239^{**}$
ШКФ	$r=0,269^*$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

Дія інсуліну в адипоцитах включає також вплив на транскрипцію генів, які відповідають за синтез ТГ і пригнічення окиснення НЕЖК [315], що в нашому дослідженні підтвердилось прямою кореляцією інсуліну з НЕЖК ($r=0,239$; $p=0,017$) та з ТГ ($r=0,285$; $p<0,001$).

Інсулін прямо корелював з лактатом ($r=0,374$; $p=0,006$), що може свідчити про інсулінорезистентність м'язів і нездатність проходження гліколізу, оскільки печінковий лактат інсулін пригнічує [221].

Поряд із цим констатували відому й логічну взаємодію інсуліну з НьА1с ($r=-0,253$; $p=0,001$), глюкозою натще ($r=-0,179$; $p=0,026$), ІМТ ($r=0,210$; $p=0,010$), НОМА-IR ($r=0,819$; $p<0,001$), а також із С-пептидом ($r=0,699$;

$p < 0,001$), причому останні два процеси характеризувалися високим рівнем достовірності й мали високу силу та верхній діапазон середньої сили кореляції.

Пряма кореляція інсуліну із ШКФ з тенденцією до достовірності ($r=0,269$; $p=0,084$) підтверджує відомий факт про підвищення фільтраційної здатності нирок на початкових етапах розвитку ЦД-2, коли відповідно до патогенезу спостерігається гіперінсулінемія.

Пряма кореляція інсуліну з НОМА- β ($r=0,696$; $p < 0,001$), яку ми спостерігали, підтверджує, що присутність інсуліну в крові є необхідною умовою глюкозочутливості β -клітин для подальшого виділення інсуліну [456].

Інсулін виявляв також пряму кореляцію з СРП ($r=0,204$; $p=0,012$) та лептином ($r=0,293$; $p=0,009$). Перша взаємодія підтверджує роль СРП як показника інсулінорезистентності [169, 198, 238], а друга – вказує на присутність лептинорезистентності [308, 335]. Зафіксовано позитивну кореляцію інсуліну з сечовою кислотою ($r=0,587$; $p=0,002$).

Загальні тенденції взаємовпливу глюкагону й інсуліну – протилежні. Нами виявлено зворотну кореляцію глюкагону з С-пептидом ($r=-0,264$; $p=0,013$) та з тенденцією до достовірності з інсуліном ($r=-0,207$; $p=0,055$), що може свідчити про пригнічувальну дію інсуліну на глюкагон [237, 500].

Отже, наше дослідження підтвердило відомі прямі кореляційні взаємозв'язки інсуліну з лактатом, НОМА-IR, НЕЖК, ТГ, лептином, загальним холестеринем, СРП, С-пептидом, НОМА- β , ІМТ, ШКФ та зворотні кореляційні зв'язки з адипонектином, глюкозою, ЛПВГ, HbA1c та глюкагоном, що може бути свідченням правомочності виявлених вище кореляційних зв'язків між іншими досліджуваними показниками (рис. 5.16).

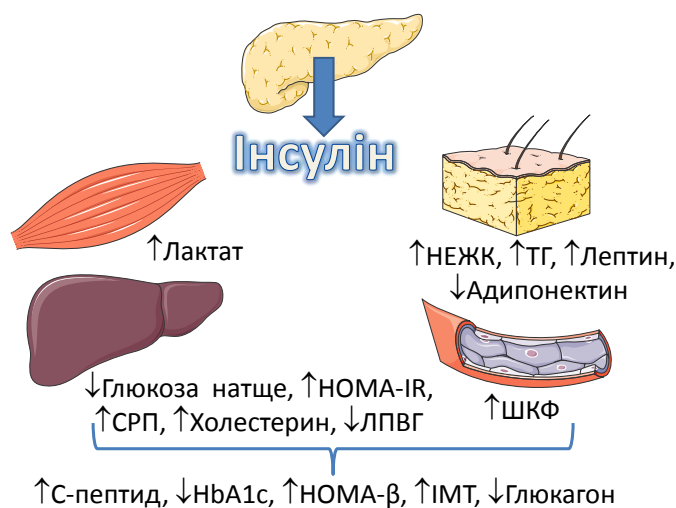


Рис. 5.16. Кореляційні зв'язки інсуліну:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

В останні роки зібрано досить інформації, щоб розвіяти міф про інертність С-пептиду. Сьогодні відомо, що С-пептид із високою афінністю зв'язується з багатьма клітинними мембранами, зокрема, із так званим пертусістоксинчутливим рецептором, що зв'язує G-білок (англ. pertussis-toxin sensitive G-protein-coupled receptor) у ниркових каналцях [279]. А це, як вважають, дає змогу С-пептиду запобігати розвитку діабетичної нефро- і нейропатії на прикладі експериментальних досліджень і результатів, отриманих під час спостереження за хворими на ЦД-1. З'ясували також, що мішенями дії С-пептиду є Na^+ , K^+ -АТФ-аза, ПК-С, PPAR- γ , MAPK, PI3K, NF- κB та ін. [280]. У нормальних фізіологічних умовах С-пептид, як і інсулін стимулює PPAR- γ рецептори через інші шляхи, ніж це роблять тiazолідиндіони [336].

На прикладі пацієнтів та результатів дослідження експериментальних моделей ЦД виявлено, що введення С-пептиду посилює захоплення глюкози м'язами, підвищує синтез ендотеліальної NO-синтази, загалом виявляючи інсуліноміметичний ефект [163]. Тому висловлюється думка про

необхідність розробки препаратів С-пептиду для замісної терапії хворих на ЦД [279].

Індукція апоптозу через ФНП- α у нирках успішно нівелюється за умови попереднього призначення С-пептиду в експериментальних дослідженнях [280].

Особливості кореляційних зв'язків С-пептиду показано в табл. 5.28.

Таблиця 5.28

Кореляційні зв'язки С-пептиду у хворих на ЦД-2

Показник	Ступінь кореляції
ЛДГ	$r=0,222^{**}$
Глюкоза	$r=-0,173^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,208^{**}$
ТГ	$r=0,285^{**}$
ЛПВГ	$r=-0,246^{**}$
ЛПНГ	$r=0,149^*$
НbA1c	$r=-0,263^{**}$
ФНП- α	$r=0,158^*$
СРП	$r=0,291^{**}$
Інсулін	$r=0,699^{**}$
НОМА- β	$r=0,476^{**}$
НОМА-IR	$r=0,635^{**}$
Сечова кислота	$r=0,684^{**}$
ІМТ	$r=0,467^{**}$
Лептин	$r=0,510^{**}$
Адипонектин	$r=-0,212^*$
Глюкагон	$r=-0,264^{**}$
НЕЖК	$r=0,282^{**}$
ШКФ	$r=0,424^{**}$
МАУ	$r=0,327^{**}$

Примітки:

1. $**$ – достовірна різниця між середніми значеннями ($p<0,05$)
2. $*$ – тенденція до достовірних відмінностей ($0,05<p<0,1$)

У нашому дослідженні С-пептид, як і інсулін, прямо корелював з НЕЖК ($r=0,282$; $p=0,004$), ТГ ($r=0,285$; $p<0,001$), загальним холестерином ($r=0,208$; $p=0,009$), СРП ($r=0,291$; $p<0,001$), ІМТ ($r=0,467$; $p<0,001$), НОМА-IR ($r=0,635$; $p<0,001$), НОМА- β ($r=0,476$; $p<0,001$), сечовою кислотою ($r=0,684$;

$p < 0,001$), лептином ($r = 0,510$; $p < 0,001$), ШКФ ($r = 0,424$; $p = 0,004$), а також зворотно, як інсулін з глюкозою ($r = -0,173$; $p = 0,031$), HbA1c ($r = -0,263$; $p < 0,001$), ЛПВГ ($r = -0,246$; $p = 0,002$), адипонектином ($r = -0,212$; $p = 0,051$), глюкогоном ($r = -0,264$; $p < 0,013$).

Але, на відміну від інсуліну, ми спостерігали додатково прямі кореляції С-пептиду з ЛПНГ ($r = 0,149$; $p = 0,065$), ФНП- α ($r = 0,158$; $p = 0,053$) і МАУ ($r = 0,327$; $p = 0,047$). Пряма кореляція С-пептиду з ФНП- α , на нашу думку, підтверджує дані спостережень під час вивчення клітин проксимальних каналців у нирках опосума [142]. З'ясувалося, що у відповідь на високий вміст ФНП- α інсулін і більшою мірою С-пептид через активацію NF- κ B посилюють утворення TRAF2-протеїну (ФНП- α його гальмує) і пригнічують апоптоз, індукований ФНП- α . Тому вважаємо, що підвищення вмісту С-пептиду є компенсаторним і полягає у запобіганні апоптозу в клітинах ниркових каналців.

Виявлено пряму кореляцію С-пептиду з ЛДГ ($r = 0,222$; $p = 0,006$), тоді як у інсуліну спостерігали пряму кореляцію з лактатом ($r = 0,374$; $p = 0,006$). Прямий зв'язок між С-пептидом і ЛДГ ми схильні розцінювати як сприяння гліколізу в печінці, оскільки ЛДГ прямо корелювала з С-пептидом і зворотно – з глюкозою натще. А прямий зв'язок інсуліну з лактатом вказує на інсулінорезистентність, оскільки в нормі інсулін посилює утилізацію глюкози. Різні кореляційні зв'язки С-пептиду й інсуліну зі складовими гліколізу підтверджують спостереження про їх відмінності, зокрема, про те, що на тлі інсулінорезистентності С-пептид виявляє інсуліноміметичну дію, тобто бере на себе “прямі обов'язки інсуліну” [163].

Отже, наше дослідження виявило (рис. 5.17) прямі кореляційні взаємозв'язки С-пептиду з ІМТ, НЕЖК, ТГ, ФНП- α , лептином та зворотно з адипонектином, що може характеризувати С-пептид як маркер жирової інсулінорезистентності. Прямий зв'язок С-пептиду з загальним холестеринем, СРП, ЛПНГ, ЛДГ, НОМА-IR і зворотний з ЛПВГ свідчить про те, що його можна розглядати і як маркер печінкової інсулінорезистентності. Зростання

C-пептиду може вказувати на ендотеліальну інсулінорезистентність, оскільки він прямо корелює з ШКФ і МАУ, НОМА-β.

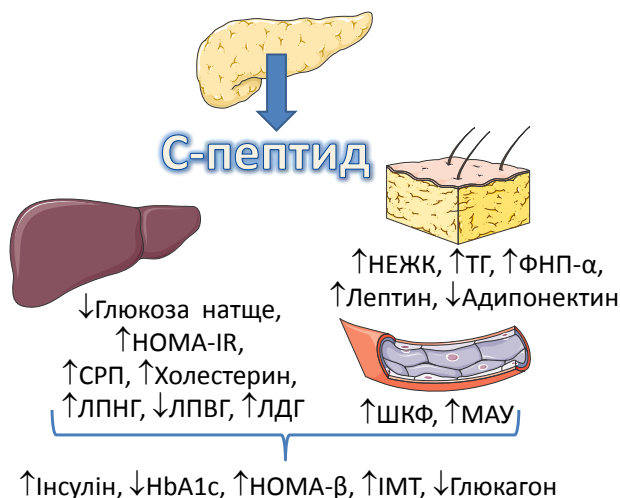


Рис. 5.17. Кореляційні зв'язки C-пептиду:

↑ – пряма кореляція;

↓ – зворотна кореляція.

Аналіз кореляційних зв'язків у нашому дослідженні дав змогу з'ясувати місце кожного маркера ІР у патогенезі ЦД-2. Адипонектин, лептин, резистин, ФНП-α, НЕЖК і ТГ діяли як специфічні маркери ІР першого порядку жирової тканини. До специфічних маркерів печінкової інсулінорезистентності першого порядку можемо віднести СРП, АлТ, глюкозу в крові натще, індекс НОМА-IR, холестерин, ЛПНГ, ЛДГ. Специфічними маркерами ІР ендотелію першого порядку вважаємо VCAM-1 та МАУ. М'язова ІР визначається лактатом як специфічним маркером першого порядку.

Водночас індекс НОМА-IR є неспецифічним маркером другого порядку м'язової, жирової тканини та ендотелію. ЛДГ – неспецифічний маркер другого порядку жирової тканини та ендотелію. МАУ – неспецифічний маркер другого порядку жирової тканини і печінки. VCAM-1 – неспецифічний маркер другого порядку жирової тканини, печінки і м'язів. Глюкоза крові натще – неспецифічний маркер другого порядку жирової тканини, м'язів і ендотелію. АлТ – неспецифічний маркер другого порядку

жирової тканини. СРП – неспецифічний маркер другого порядку жирової тканини та ендотелію. Адипонектин – неспецифічний маркер другого порядку печінки, м'язової тканини й ендотелію. НЕЖК – неспецифічний маркер другого порядку печінки. ТГ – неспецифічний маркер другого порядку печінки та ендотелію. ФНП- α – неспецифічний маркер другого порядку печінки та ендотелію. Резистин і лептин – неспецифічні маркери другого порядку печінки й м'язової тканини. ШКФ – неспецифічний маркер другого порядку печінки, м'язової тканини та ендотелію. Знижений рівень SHBG вказує на гіпоадипонектинемію.

Відмінність кореляційних зв'язків між усіма досліджуваними лабораторними показниками з інсуліном і С-пептидом вказує на особливу роль С-пептиду в патогенезі ЦД-2, на що вказували й інші [104]. С-пептид виявляє особливість щодо своєї прямої кореляції з ФНП- α , ЛПНГ, МАУ і ЛДГ. Зазначмо, що поруч з тим, як інсулін прямо корелює з лактатом, С-пептид прямо корелює з ЛДГ.

5.4. Прикладні аспекти отриманих результатів досліджень

Отже, патогенез ЦД-2 – складна й недостатньо вивчена проблема в діабетології. Інсулінорезистентність як його невід'ємна частина – поняття, від якого безпосередньо залежить якість лікування хворих на ЦД-2. Сьогодні відомо, що досягнення евглікемії недостатнє для контролю багатьох патогенетичних процесів при ЦД-2.

Проаналізувавши значну кількість даних, учені, наприклад, дійшли висновку, що нормоглікемія не є вирішальним чинником щодо контролю судинної дисфункції, яка натомість виразно корелює з показниками запалення [188]. Виявили, що інсулінові сенситайзери усувають судинну дисфункцію при ЦД-2 незалежно від своєї антигіперглікемічної активності

[493]. З'ясували також, що контроль глікемії частково впливає на розвиток нефропатії, тоді як багатофакторне лікування (низькобілкове харчування, вплив на ренін-ангіотензинову систему тощо) більш ефективне [163].

Беззастережний привілей для контролю глікемії нівелювали й інші дослідники. У звіті про національне перехресне дослідження хворих на ЦД-2, що проводилося в Бразилії, зазначено: “Кардіоваскулярний ризик асоціювався не з відсутнім контролем глікемії, а з незадовільним ліпідним профілем” [234]. Аналіз лікування інсуліном хворих на ЦД-2 через 3 роки показав погіршення початкової ретинопатії у 15% осіб, непроліферативної ретинопатії – у 67% осіб без жодного зв'язку з HbA1c. У хворих із незначно вищим HbA1c судини сітківки були в кращому стані, що пояснюється відсутністю інсулінотерапії в анамнезі [163]. У результаті аналізу дослідження TRICARE Prime хворих на ЦД-2 виявилось, що гострий інфаркт міокарда виникав частіше, а застійна серцева недостатність була вищою у осіб, що, крім пероральних цукрознижувальних препаратів, отримували інсулін [126]. Констатують також, що під час лікування ЦД-2 необхідно переслідувати дві групи мішеней: гіперглікемічну і негіперглікемічну [351].

Беручи до уваги наведені вище та інші літературні джерела [90, 236, 322, 447], які узгоджуються з аналізом результатів нашого клінічного та експериментального досліджень, можемо стверджувати необхідність цільового використання цукрознижувальних засобів, здатних впливати на мішені інсулінорезистентності при ЦД-2.

Для оптимального призначення лікарських засобів щодо покриття мішеней інсулінорезистентності слід добре знати як вихідні лабораторні дані хворого, так і можливості препарату [64]. Ми здійснювали перехресне дослідження, при якому зменшується імовірність помилки, оскільки розкид даних звужується 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 [80,

82]. Спостерігали 68 хворих із ЦД-2 середнього ступеня важкості, без важких ускладнень, і 17 здорових осіб.

Рівні С-пептиду та інсуліну досліджуваних хворих не виходили за межі норми й відповідали стадії патогенезу ЦД-2, яка характеризується інсулінорезистентністю з нормоінсулінемією (згідно з запропонованою класифікацією). На цій стадії патогенезу можуть бути залучені всі мішені інсулінорезистентності, які виявляються з різною силою індивідуально у кожного пацієнта [188].

Вдалося з'ясувати як поведуться Піоглар[®], Глюкофаж[®] і Амарил[®] у одного й того ж хворого з певною патогенетичною картиною ЦД-2 та характеристики препаратів загалом у всіх хворих. Отже, аналіз сукупних даних впливу препаратів на хворих підтвердив відомі факти і виявив деякі особливості.

Призначення Піоглару[®] (піоглітазону) сприяло зниженню індексу НОМА-IR, ФНП-α та підвищенню вмісту адипонектину у хворих на ЦД-2, що констатували й інші автори [159, 397]. Піоглар[®] (піоглітазон) виявляв схильність до зниження ТГ й інсуліну, що теж узгоджується з літературними джерелами [125, 351].

Глюкофаж[®] (метформін), як і Піоглар[®] (піоглітазон), зменшував індекс НОМА-IR у досліджуваних хворих на ЦД-2, що спостерігали також інші вчені. Відкриттям стала здатність Глюкофажу[®] підвищувати вміст глюкагону натще. Водночас виявили пряму кореляцію глюкагону з адипонектином, зворотну з інсуліном, С-пептидом, а також протилежну тенденцію до НОМА-IR, що свідчить про позитивний ефект підвищення концентрації глюкагону щодо контролю гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Позитивний ефект від підвищення рівня глюкагону Глюкофажем[®] підтверджує його схильність одночасно знижувати вміст HbA1c і підвищувати адипонектину. За даними вчених із Великої Британії, отриманими в експерименті на мишах, під впливом метформіну, як активатора АМФК-шляху, виразно підвищується вміст глюкагону [145].

Отже, питання позитивного чи негативного ефекту метформіну щодо підвищення глюкагону дискусійне і вимагає подальшого вивчення.

Ми спостерігали тенденцію до зниження вмісту лептину у хворих під впливом Глюкофажу[®] за узагальненими даними та у 3-й групі хворих. Це може вказувати на особливість впливу Глюкофажу[®] у певної категорії хворих.

Амарил[®] (глімепірид) знижував HbA1c, вміст глюкози в крові натще досліджуваних нами хворих на ЦД-2. Виявлено також його схильність до зниження ФНП- α , що підтверджено й у низці наукових праць [171, 400].

Порівняно з Глюкофажем[®] (метформіном) і Піогларом[®] (піоглітазоном) Амарил[®] (глімепірид) підвищував індекс НОМА- β (з Піогларом[®] – тенденція до достовірних змін), рівень С-пептиду і знижував рівень адипонектину, що спостерігали й інші дослідники [33, 191].

Нездатність Глюкофажу[®] підвищувати НОМА- β , виявлена в нашому дослідженні, підтверджується спостереженням, що метформін знижує мітохондріальний синтез АТФ у панкреатичних β -клітинах, призводячи до зниження їх чутливості, пригнічення виділення інсуліну з β -клітин і ймовірного апоптозу [337].

Деякі автори надають перевагу піоглітазону над глімепіридом у здатності знижувати вміст НЕЖК [190, 460]. За нашими даними, Піоглар[®] порівняно з Амарилом[®] схильний знижувати ТГ, а порівняно з Глюкофажем[®] зменшувати вміст ЛПНГ і підвищувати адипонектин без впливу на НЕЖК. Натомість інші дослідники спостерігали здатність піоглітазону підвищувати рівень ЛПВГ без впливу на рівень ЛПНГ порівняно з метформіном [227, 460]. Перевага Піоглару[®] над Глюкофажем[®] щодо підвищення концентрації адипонектину узгоджується з результатами досліджень інших учених [219].

Ми звернули увагу на те, що підвищення лактату на тлі приймання Глюкофажу[®] супроводжувалося виразним зростанням вмісту глюкагону та зниженням вмісту глюкози натще. Активність ЛДГ у цих умовах знижувалася, рівень адипонектину зростав. Нам не вдалося знайти в

літературних джерелах опису саме такого поєднання. Лише в одному експериментальному дослідженні *in vitro* та *in vivo* виявили одночасне посилення гліколізу й підвищення вмісту лактату в міоцитах на тлі впливу берберину [160]. Констатовано одночасне підвищення концентрації лактату і зменшення вмісту глюкози під впливом цього рослинного агента. Вдалося з'ясувати, що берберин пригнічує аеробне окиснення глюкози і посилює гліколіз. Як відомо, аеробне дихання відбувається у мітохондріях, тоді як гліколіз – поза межами мітохондрій. Гліколіз має нижчу ефективність щодо вироблення АТФ і потребує більше глюкози, ніж аеробне окиснення для отримання тієї ж кількості АТФ. Окрім цього, у хворих на ЦД-2 кількість мітохондрій виразно менша, ніж у здорових, що стає додатковим підґрунтям для пригнічення аеробного окиснення глюкози [185].

Із огляду на результати наведеного вище експерименту, можна зробити висновок, що оскільки метформін (подібно до берберину) пригнічує аеробне окиснення глюкози і активує гліколіз, то зниження рівня глюкози в крові під час приймання метформіну є наслідком підвищеної її потреби у гліколізі. Водночас глюкагон, як відомо, пригнічує гліколіз, тому його рівень у хворих компенсаторно зростає.

Зазначмо, що в жодного з наших хворих лактатацидоз не розвинувся, оскільки максимальний середній рівень лактату перебував у діапазоні $2,66 \pm 0,59$ ммоль/л (лактатацидоз розвивається при значеннях лактату ≥ 5 ммоль/л) [345].

Особливості впливу препаратів у групах виявили їх додаткові можливості. Зокрема лише Піоглар[®] знижував підвищену активність АлТ у хворих 2-ї та 3-ї групи. Таку ж особливість піоглітазону спостерігали й інші вчені [227]

Під час порівняльного аналізу впливу Амарилу[®] в кожній групі хворих виявили зниження концентрації глюкози натще, вмісту HbA1c у хворих 1-ї групи, підвищення рівня глюкагону у хворих 3-ї групи. Підвищення рівня глюкагону на тлі приймання Амарилу[®] на противагу Глюкофажу[®] не

супроводжувалось зростанням концентрації лактату і адипонектину. Підвищення рівня глюкозону на тлі приймання Амарилу[®] спостерігали й інші дослідники [176]. Водночас слід зазначити, що вперше проаналізовано рівень глюкозону натще в перехресному дослідженні під впливом різних препаратів і виявлено його виразне підвищення на тлі приймання Глюкофажу[®] й Амарилу[®].

Порівняння дії препаратів у групах дало змогу уточнити деякі деталі. Глюкофаж[®] на відміну від Амарилу[®] підвищував рівень глюкозону у хворих 1-ї групи. Піоглар[®] порівняно з Глюкофажем[®] у 1-й групі знижував вміст ФНП- α , у 2-й – підвищував вміст адипонектину. Порівняння Піоглару[®] і Амарилу[®] підкреслило переваги Піоглару[®] щодо підвищення рівня адипонектину у хворих 1-ї групи.

За даними експериментального дослідження, Піоглар[®] знижував індекс НОМА-IR, підвищував індекс НОМА- β з одночасним зниженням рівня HbA1c, на відміну від інших препаратів. Амарил[®] підвищував індекс НОМА- β , а Глюкофаж[®] знижував вміст глюкози і HbA1c. Амарил[®] виявляв виражені властивості секретагога, підвищуючи вміст інсуліну та С-пептиду. Глюкофаж[®] позитивно впливав на ліпідний профіль, підвищуючи ЛПВГ і знижуючи ЛПНГ. Інші препарати таких властивостей не мали. Піоглар[®] і Амарил[®] з тенденцією до зниження впливали на вміст ТГ і загального холестерину, а Глюкофаж[®] – лише на рівень загального холестерину. Глюкофаж[®] знижував концентрацію лептину у експериментальних тварин.

У нашій роботі, як і в інших дослідженнях, індекс НОМА-IR прямо корелював з глюкозою ($r=0,309$) та інсуліном ($r=0,819$) [305], з HbA1c ($r=0,165$) [252, 437], із С-пептидом ($r=0,635$) [435], із загальним холестерином ($r=0,399$), ТГ ($r=0,468$) і ЛПНГ ($r=0,211$) [155, 435, 437], з СРП ($r=0,174$) [291, 437], сечовою кислотою ($r=0,564$) [97, 153, 452], ІМТ ($r=0,265$) [435], ШКФ ($r=0,346$) [437], МАУ ($r=0,461$) [155].

Спостерігалася слабка зворотна кореляція з тенденцією до достовірності між індексом НОМА-IR та адипонектином ($r=-0,176$). Зв'язок НОМА-IR з жировою тканиною зафіксували й інші вчені на прикладі прямої кореляції НОМА-IR з адипонектином [109, 128, 184], а також із підшкірним та вісцеральним жировим прошарком, яку визначали мультидетекторною комп'ютерною томографією [133].

Виявлено також прямі кореляції індексу НОМА-IR з лактатом ($r=0,431$), індексом НОМА- β ($r=0,258$) і зворотні – з VCAM-1 ($r=-0,220$) та з тенденцією до достовірності з глюкогоном ($r=-0,183$).

Наші результати узгоджуються з даними низки досліджень, які свідчать про прямий зв'язок між рівнем лактату та інсулінорезистентністю. Виявили, що лактат асоціюється з маркером інсулінорезистентності – співвідношенням ТГ/ЛПВГ [154].

Окрім цього, за нашими даними, лактат прямо і з високим рівнем достовірності ($p<0,001$) корелював з інсуліном, ШКФ і з тенденцією до достовірних змін – із ТГ та глюкозою натще ($p=0,085$). Прямую кореляцію лактату з глюкозою спостерігали й інші дослідники [232]. Отже, лактат виявляє себе як чіткий маркер інсулінорезистентності. Пряма кореляція лактату з НОМА-IR пов'язана більше з підвищенням вмісту інсуліну, ніж глюкози.

Пояснення прямого зв'язку між НОМА-IR і НОМА- β , ймовірно, слід шукати у площині розвитку інсулінорезистентності з її підвищеним рівнем інсуліну та глюкози. Як відомо, для відповіді β -клітин на глюкозу необхідний вплив інсуліну. Відповідно надмір інсуліну та глюкози спричинює зростання відповіді β -клітин на глюкозу.

Низка кореляційних взаємозв'язків між експериментальними даними збіглася з результатами клінічних досліджень: глюкоза – із загальним холестеринном, ТГ, HbA1c, НОМА-IR; HbA1c – із загальним холестеринном, ЛПНГ, АлТ; С-пептид – із загальним холестеринном, НОМА-IR, НОМА- β ,

лептином, інсуліном; інсулін – з НОМА-IR, НОМА-β, лептином; лептин – з НОМА-β.

Таким чином, аналіз кореляційних зв'язків між даними наших досліджень дав змогу з'ясувати місце кожного маркера IP щодо певної патогенетичної мішені й виокремити вплив досліджуваних препаратів на досліджувані маркери інсулінорезистентності (табл. 5.29).

Зауважмо, що всі три вивчені нами препарати мають однаковий відсоток очікуваного зниження вмісту HbA1c (1,0–1,5% для бігуанідів, тiazолідиндіонів і похідних сульфонілсечовини) або достовірно не відрізняються (для похідних сульфонілсечовини очікуване зниження вмісту HbA1c міститься в межах 0,9–2,5%, для бігуанідів – від 1,1 до 3,0 %, а для тiazолідиндіонів 1,2–2,3 %) [328].

Таблиця 5.29

Вплив Піоглару[®], Глюкофажу[®] та Амарилу[®] на маркери мішеней інсулінорезистентності

Маркери інсулінорезистентності	Піоглар [®]	Глюкофаж [®]	Амарил [®]
Маркери 1-го порядку жирової тканини (+ маркер 2-го порядку...)			
Адипонектин (м'язової тканини, печінки, ендотелію)	↑к,л	↑к	-
Лептин (м'язової тканини, печінки)	-	↓к,е,л	-
Резистин (м'язової тканини, печінки)	-	-	-
ФНП-α (печінки, ендотелію)	↓к,л	-	↓к,л
НЕЖК (печінки)	-	-	-
ТГ (печінки, ендотелію)	↓к,е,л	-	↓е,л
Маркери 1-го порядку печінки (+ маркер 2-го порядку...)			
СРП (жирової тканини, ендотелію)	↓к	-	-
АлТ (жирової тканини)	↓к,л	-	-
Глюкоза натще (жирової, м'язової тканини, ендотелію)	-	↓к,е	↓к
НОМА-IR (жирової, м'язової тканини, ендотелію)	↓к,е	↓к	-
ЛДГ (жирової тканини, ендотелію)	↑к	↓к	↑к
Загальний холестерин	↓е	↓е,л	↓е
ЛПНГ	↓к,л	↓е,л	-
VCAM-1 (жирової, м'язової тканини, печінки)	↑к,л	↑к	↑к
МАУ (жирової тканини, печінки)	-	-	-

Маркери інсулінорезистентності	Піоглар [®]	Глюкофаж [®]	Амарил [®]
Маркери 1-го порядку м'язової тканини (+ маркер 2-го порядку...)			
Лактат (печінки, жирової тканини)	-	↑к,л	-

Примітки:

- ↓,↑ – напрями дії препарату
- к – клінічно підтверджений вплив у нашому дослідженні
- е – експериментально підтверджений вплив у нашому дослідженні
- л – підтверджений вплив згідно з даними літератури

Опрацювання можливостей впливу досліджуваних препаратів на патогенетичні мішені інсулінорезистентності дало змогу розробити схему вибору лікування (рис. 5.18).

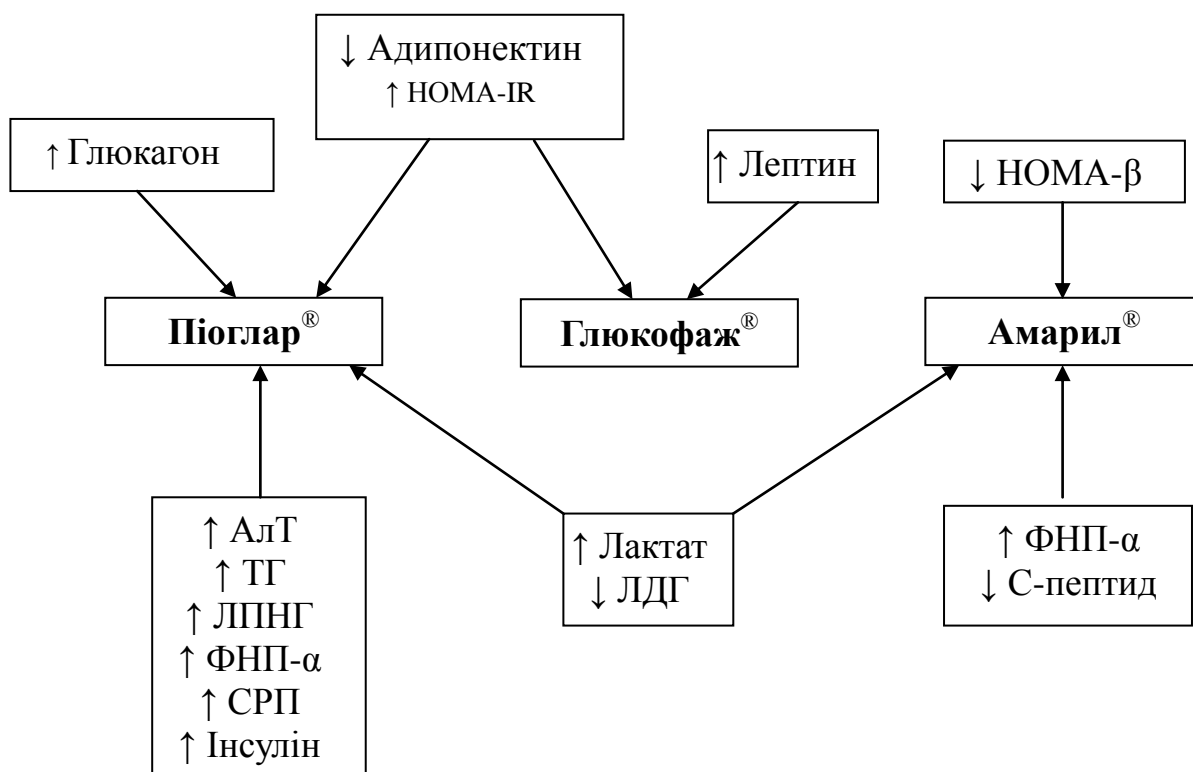


Рис. 5.18. Схема вибору антигіперглікемічного препарату залежно від вихідних лабораторних показників, що характеризують інсулінорезистентність хворих на ЦД-2

Результати наших досліджень показали, що коли у хворого виявлені підвищені рівні адипонектину і/або НОМА-IR і/або лактату і/або знижений вміст ЛДГ, слід обирати між Глюкофажем[®] або Піогларом[®]. Якщо у хворого ще й підвищений рівень лептину, тоді препаратом вибору стає Глюкофаж[®], а якщо підвищений рівень глюкагону – Піоглар[®]. У разі підвищення активності АлТ і/або вмісту ТГ і/або ЛПНГ і/або ФНП-α і/або СРП і/або інсуліну, слід призначати Піоглар[®]. Якщо у хворого підвищений рівень індексу НОМА-β і/або рівень С-пептиду перебуває в нижніх межах норми, треба обирати Амарил[®]. Амарил[®], як і Піоглар[®], додатково знижує вміст ФНП-α.

У схему не ввійшла VCAM-1, оскільки отримані результати свідчать про те, що будь-який із досліджуваних препаратів підвищує її вміст у крові (Амарил[®] і Піоглар[®] – достовірно, Глюкофаж[®] – із тенденцією до достовірності). Питання впливу Піоглару[®], Глюкофажу[®] і Амарилу[®] на VCAM-1 дискусійне, оскільки інші дослідники також спостерігали підвищення VCAM-1 на тлі приймання піоглітазону у хворих на ЦД-2 [416]. Дехто констатував зниження експресії VCAM-1 під впливом піоглітазону та метформіну у хворих із порушенням толерантності до глюкози і в дослідженнях *in vitro* [132, 363, 463], а дехто взагалі не виявляв жодного впливу на судинні адгезивні молекули тiazолідиндіонів і метформіну [226, 309, 429], а також глімепіриду і метформіну *in vitro* [390].

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 МАРК-шляху інсулін стимулює експресію VCAM-1 [170]. Це підтверджується у наших дослідженнях зворотною кореляцією VCAM-1 з глюкозою і НОМА-IR. Отже, позитивна кореляція VCAM-1 з адипонектином може свідчити про здатність адипонектину відновлювати вплив інсуліну на МАРК-шлях у ендотелії під впливом Піоглару[®] й Амарилу[®] більшою мірою, ніж під впливом Глюкофажу[®]. Водночас деякі спостереження

підтверджують, що підвищення VCAM-1 супроводжує неоваскуляризацію диска зорового нерва при діабетичній ретинопатії [162].

У схему не включені також глюкоза натще і HbA1c, оскільки контроль за ними під час лікування слід здійснювати в усіх випадках. Цільовим під час лікування ЦД-2 згідно з ADA/EASD має бути рівень HbA1c < 7,0 % [408], відповідно до рекомендацій AACE/IDF – < 6,5% [393], вміст глюкози натще – < 5,5 ммоль/л, згідно з даними Міжнародної федерації діабетологів та Європейського бюро ВООЗ для зменшення ризику судинних ускладнень, згідно з ADA/EASD – < 7,2 ммоль/л, за AACE/IDF – < 6,0 ммоль/л.

Результати наших досліджень дали змогу спростувати думку деяких учених про необхідність першочергового призначення піоглітазону замість метформіну в лікуванні ЦД-2 [225, 227]. Водночас ми вважаємо, що піоглітазон не можна ставити й на рівні з метформіном, як це пропонується в консенсусі AACE, ACE [423]. Наші дані свідчать на користь підходу ADA/EASD, де метформін розглядають як препарат першого вибору, а піоглітазон – як більш потужний, оскільки додається до метформіну за відсутності цільового рівня глікованого гемоглобіну [408]. Але у випадках, коли метформін підвищує рівень лактату (навіть без ризику розвитку лактатацидозу), вважаємо за доцільне вже на початку терапії виключити метформін із можливих комбінацій з іншими препаратами та інсуліном через виразну кореляцію лактату з інсулінорезистентністю м'язів.

Підсумовуючи вплив препаратів на ту чи іншу мішень ІР при ЦД-2, можемо стверджувати, що Глюкофаж[®] позитивно впливає на печінкову інсулінорезистентність, показниками чого є зниження вмісту глюкози натще, індексу НОМА-ІР і жирову інсулінорезистентність (підвищує рівень адипонектину, знижує вміст лептину). Піоглар[®] виявляє свій позитивний ефект на жирову інсулінорезистентність (підвищує вміст адипонектину, знижує рівень ФНП- α і ТГ), інсулінорезистентність печінки (знижує рівень ЛПНГ, АлТ, СРП) і м'язову інсулінорезистентність (знижує вміст лактату, НОМА-ІР). Водночас, як уже згадувалось, підвищення адипонектину

позитивно впливає й на ендотеліальну інсулінорезистентність. Контроль СРП, окрім сприятливого впливу на інсулінорезистентність печінки, сприяє зменшенню інсулінорезистентності жирової тканини і ендотелію. Амарил[®] через ФНП- α насамперед позитивно впливає на жирову інсулінорезистентність, а також інсулінорезистентність печінки й ендотелію. Водночас Амарил[®] підвищує чутливість β -клітин до глюкози (НОМА- β), але, на відміну від інших секретогогів, не підвищує рівень С-пептиду й інсуліну.

Отже, пошук шляхів корекції інсулінорезистентності патогенетичних мішеней при ЦД-2 привів до розуміння важливості визначення багатьох лабораторних показників.

Відкриття нових чи вивчення відомих лабораторних констант дасть змогу розширити створену нами схему вибору лікування й уточнити отримані результати у майбутніх клінічних та експериментальних дослідженнях.

Описані в цьому розділі дані опубліковані в працях [43, 35, 36, 41, 46, 48, 49, 54, 55, 57, 58, 64, 319].

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, неестерифіковані 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; неестерифіковані 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 ($p=0,03$), 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 ($p=0,03$) 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 ($p=0,04$), 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 2-го типу, 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 ($r=0,158$, $p=0,05$). Характерною особливістю інсуліну на відміну від С-пептиду була 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 гліметірид.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Зростання вмісту С-пептиду, інсуліну, фактора некрозу пухлин α , індексу НОМА-IR, а також зниження рівня адипонектину є показанням до призначення Піоглару[®] хворим на цукровий діабет 2-го типу. Підвищений рівень активності аланінамінотрансферази не є протипоказанням, оскільки піоглітазон її знижує.

2. Підвищення ІМТ, рівня лептину та індексу НОМА-IR передбачають призначення Глюкофажу[®] хворим на цукровий діабет 2-го типу. Водночас слід моніторувати вміст лактату і глюкагону в крові хворих, оскільки Глюкофаж[®] може їх підвищувати.

3. Призначення Амарилу[®] може супроводжуватися виразним зростанням рівня глюкагону, що обмежує вплив даного препарату на інсулінорезистентність. Основними його можливостями слід вважати його здатність знижувати рівень глюкози в крові і вміст глікованого гемоглобіну. Якщо згадані моменти переважають у клінічній картині хворого, слід обрати комбінацію Глюкофажу[®] чи Піоглару[®] з Амарилом[®].

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. А. с. №17635 Україна. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2 : методична карта / О. П. Кіхтяк (Україна) – №17711; заявл. 26.06.06.
2. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов – М. : Триада-Х, 2004. – 412 с.
3. Багатокомпонентний вплив сіофору на перебіг цукрового діабету II типу / В. В. Корпачов, І. А. Мосендз, А. В. Ковальчук, Т. І. Корпачова // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 2. – С. 19–23.
4. Балаболкин М. И. Влияние глимепирида на показатели перекисного окисления липидов и состояние активности ферментов антиоксидантной защиты / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Міжнар. ендокринол. журн. – 2007. – № 6. – С. 37–41.
5. Балаболкин М. И. Возможности лечения сахарного диабета 2 типа на современном этапе / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 11. – С. 3–13.
6. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 2002. – С. 554–555.
7. Берштейн Л. М. Эндокринная функция жировой ткани, или как Вас теперь называть, мистер Ж. ? / Л. М. Берштейн // Природа. – 2005 – № 3. – С. 23–27.
8. Бобров В. О. / Артеріальна гіпертензія в осіб літнього віку : особливості діагностики, диференційоване лікування : метод. рекомендації // В. О. Бобров, О. Й. Жаров, І. В. Давидова. – К., 2000. – 20 с.
9. Болгарська С. В. Діаліпон – новий ефективний засіб для лікування діабетичної невропатії / С. В. Болгарська // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 3. – С. 60–63.
10. Брэнд-Миллер Д. Глюкоза совершает новую революцию в диетологии / Д. Брэнд-Миллер, К. Фостер-Пауэл, С. Колагури – Ростов н/Д. : Феникс, 2005. – 416 с.

11. Волошин О. І. Сучасні аспекти фітотерапії цукрового діабету / О. І. Волошин, О. В. Глубоченко // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2010. – № 5. – С. 46–47.
12. Вплив цукрознижувального засобу піоглітазон на показники глікемії та деякі чинники ризику серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Б. М. Маньковський, Н. М. Жердева, О. Г. Пхакадзе [та ін.] // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 33–35.
13. Всемирное руководство по сахарному диабету 2-го типа / рабочая группа по клиническим руководствам // Новости медицины и фармации (эндокринология). – 2006. – № 13 (195). – С.17–24.
14. Генделека Г. Ф. Зростання поширеності цукрового діабету 2-го типу у світі : чи можливо приборкати епідемію? / Г. Ф. Генделека // Інтегративна антропологія. – 2007. – № 1. – С. 78–82.
15. Глікований гемоглобін у клініці. Нове розуміння проблеми / В. О. Корольов, В. І. Молчанов, В. П. Белокурєнко [та ін.] // Лабор. діагностика. – 2005. – №1 (31). – С. 64–69.
16. Данилова Л. А. Колориметрический метод определения гликозилированных гемоглобинов / Л. А. Данилова, Н. И. Лопатина // Лабор. дело. – 1986. – № 5. – С. 281–283.
17. Державна цільова Програма “Цукровий діабет” на 2009–2013 роки // Офіційний вісн. України. – 2009 – № 64 (31.08.09).
18. Діагностика і лікування переддіабету в континуумі гіперглікемії : коли починається ризик розвитку цукрового діабету? / А. J. Garber, Y. Handelsman., D. Einhorn, D. A. Bergman // Діабет і серце. – 2009 – № 1 (127). – С. 8–15.
19. Дмитренко О. В. Липидмодифицирующая терапия : лекарственные средства, тактика и клинические руководства / О. В. Дмитренко // Практична ангіологія. – 2007. – № 1. – С. 12 – 19.
20. Дорогой А. П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повікова смертність при цукровому діабеті : Динаміка

показників / А. П. Дорогой // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2007. – № 3. – С. 46–47.

21. Досвід застосування Діаліпону® у лікуванні діабетичної полінейропатії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2 типу / О. В. Савран, Д. Г. Когут, Г. А. Кідалова, Л. В. Бертаєва // Пробл. ендокринної патології. – 2005. – № 1. – С. 61–64.

22. Досвід застосування фармакологічних прерпаратів у профілактиці та лікуванні синдрому діабетичної стопи / П. М. Боднар, А. О. Пешко, В. М. Маргітич, Є. В. Таран // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 3. – С. 56–59.

23. Доценко М. Я. Ефективність комбінованої гіполіпідемічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу / М. Я. Доценко, С. М. Малахова // Ліки України. – 2008. – № 9. – С. 78–81.

24. Ефимов А. С. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений / А. С. Ефимов, Б. Н. Маньковский, Е. П. Костюк [и др.] // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 471 – 485.

25. Єфімов А. С. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крові хворих на цукровий діабет 1 типу / А. С. Єфімов, С. М. Ткач, Д. А. Єфімов // Ендокринологія. – 2000. – Т.5, № 1. – С. 47–53.

26. Зайчик А. Ш. Общая патофизиология / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб. : ЭЛБИ, 2001. – 624 с.

27. Зайчик А. Ш. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб. : ЭЛБИ, 2000. – 688 с.

28. Залесский В. Н. Апоптоз адипоцитов и механизмы лептинзависимой регуляции ожирения и избыточной массы тела (состояние, проблемы и перспективы) / В. Н. Залесский, Н. В. Великая // Пробл. харчування. – 2004. – № 3. – С. 23–27.

29. Зелінська Н. Б. Ожиріння та цукровий діабет 2 типу / Н. Б. Зелінська // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2003. – № 2. – С. 68–77.

30. Иванов Д. Д.. Микроальбуминурия : взгляд нефролога // Здоров'я України. – 2008. – № 21 (1). – С. 18–19.
31. Иванов Д. Д. Нефрологія в практиці сімейного лікаря / Д. Д. Иванов, О. М. Корж. – К. : Аврора плюс, 2006. – 272 с.
32. Інсулінотерапія у лікуванні цукрового діабету 2 типу / О. В. Сафонова, О. П. Кіхтяк, А. М. Урбанович [та ін.] // Acta Medica Leopoliensia. – 2006. – № 1. – С. 145-147.
33. Каминский А. В. Сахароснижающий препарат глимепирид и его место в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа / А. В. Каминский // Міжнар. ендокринол. журн. – 2010. – № 1. – С. 46–47.
34. Камінський А. В. Синдром інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу та його медикаментозна корекція / А. В. Камінський, А. А. Самойлов, І. А. Кисельова // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. – № 1. – С. 12–22.
35. Кіхтяк О. П. PPAR- γ агоністи – модулятори інсуліночутливості / О. П. Кіхтяк // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 2. – С. 38–42.
36. Кіхтяк О. П. PPAR- γ агоністи : чи рішення про серцево-судинний ризик остаточне? / О. П. Кіхтяк // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 3. – С. 16–21.
37. Кіхтяк О. П. Апробація варіантів нової експериментальної моделі цукрового діабету 2-го типу / О. П. Кіхтяк // Експеримент. та клін. фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1. – С. 26–29.
38. Кіхтяк О. П. Біохімічні механізми розвитку макроангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Укр. бальнеол. журн. – 2004. – № 2. – С.110–113.
39. Кіхтяк О. П. Вибір PPAR- γ агоніста для лікування низькодозового стрептозотоцинового діабету, індукованого спеціальною дієтою / О. П. Кіхтяк // Експеримент. та клін. фізіологія і біохімія. – 2009. – № 3. – С. 86–89.

40. Кіхтяк О. П. Глюкофаж[®] – золотий ювіляр із великим майбутнім / О. П. Кіхтяк // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2008. – № 1. – С. 73–79.
41. Кіхтяк О. П. За і проти чинника некрозу пухлин альфа як маркера ожиріння та інсулінорезистентності на прикладі клінічного дослідження / О. П. Кіхтяк // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 1. – С. 26–29.
42. Кіхтяк О. П. Зауваження щодо безпечного використання “натуральних продуктів” / О. П. Кіхтяк, Х. А. Кіхтяк // Матеріали між нар. наук.-практ. конф. “Клінічна фармація : 10 років в Україні : тези доп. – Харків, 2003. – С. 75.
43. Кіхтяк О. П. Інсуліночутливі тканини та маркери інсулінорезистентності за цукрового діабету 2-го типу / О. П. Кіхтяк // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 58–63.
44. Кіхтяк О. П. Лікування “Метформіном” низькодозового стрептозотоцинового діабету, індукованого спеціальною дієтою / О. П. Кіхтяк // Експеримент. та клін. фізіологія і біохімія. – 2009. – № 2. – С. 31–35.
45. Кіхтяк О. П. Логіка добору дизайну клінічного дослідження з метою вивчення патогенезу цукрового діабету 2-го типу / О. П. Кіхтяк, О. П. Нещерет // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 40–43.
46. Кіхтяк О. П. Метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу та препарат, що їх об’єднує / О. П. Кіхтяк // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 3. – С. 56–60.
47. Кіхтяк О. П. Можливості відтворення цукрового діабету в експерименті / О. П. Кіхтяк, Н. В. Скрипник // Експеримент. та клін. фізіологія і біохімія. – 2004. – № 2. – С. 118–120.
48. Кіхтяк О. П. Можливості впливу на варіанти центральної та периферійної інсулінорезистентності нелікованих раніше хворих з цукровим

діабетом 2-го типу / О. П. Кіхтяк // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 28–33.

49. Кіхтяк О. П. Особливості кореляційних зв'язків маркерів жирової інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу / О. П. Кіхтяк // Ліки України. – 2011. – № 1. – С. 29–32.

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

51. Кіхтяк О. П. Патохімічні аспекти розвитку ангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Acta Medica Leopoliensia. – 2006. – № 1. – С. 137–144.

52. Кіхтяк О. П. Патохімічні механізми розвитку ангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 105 – 109.

53. 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 // Експеримент. та клін. фізіологія і біохімія. – 2002. – № 2. – С. 121–122.

54. Кіхтяк О. П. Порівняльна оцінка патогенетичного впливу піоглітазону і метформіну в лікуванні цукрового діабету типу 2 / О. П. Кіхтяк // Практ. медицина. – 2008. – № 3. – С. 26–31.

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

56. Кіхтяк О. П. Ранні механізми змін в патогенезі цукрового діабету та перспективи їх корекції / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова, А. М. Урбанович [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2004. – № 4 (37). – С. 66–67.

57. Кіхтяк О. П. Секретагог з інсуліномодулюючою властивістю / О. П. Кіхтяк, Х. А. Москва // Ендокринологія. – 2007. – № 12. – С. 106.

58. Кіхтяк О. П. Синдром інсулінорезистентності за цукрового діабету типу 2 та можливості його корекції / О. П. Кіхтяк // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2006. – № 3. – С. 53–57.
59. Кіхтяк О. П. Засоби фітотерапевтичного впливу в діабетології / О. П. Кіхтяк, Х. А. Кіхтяк // Матеріали X Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств : тези доп. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2004. – С. 83.
60. Кіхтяк О. П. Зміна патогенетичної картини цукрового діабету типу 2 під впливом лікування за даними маркерів інсулінорезистентності / О. П. Кіхтяк // Матеріали першого національного конгресу “Человек и лекарство – Украина” : тези доп. – Київ, 2008. – С. 21.
61. Кіхтяк О. П. Питання раціонального добору лікарського засобу у викладанні медико-біологічних дисциплін / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова, Н. С. Красна // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Клінічна фармація : 10 років в Україні” : тези доп. – Харків, 2003. – С. 164.
62. 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.
63. Клиническое руководство по лабораторным тестам / пер. с англ., под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Издательство, Юнимед–пресс, 2003. – 960 с.
64. Клінічні аспекти раціонального вибору лікарського засобу / О. П. Кіхтяк, О. В. Сафонова, М. Є. Гоцко, Н. Р. Данилевич // Матеріали IX Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств присвячений 25-річчю СФУЛТ : тези доп. – Луганськ-Київ-Чикаго, 2002. – С. 100-101.
65. Кравчун Н. О. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання / Н. О. Кравчун // Пробл. ендокрин. патології. – 2005. – № 4. – С. 23-31.
66. Кравчун Н. О. Фактор некрозу пухлин- α та цукровий діабет 2 типу / Н. О. Кравчун // Пробл. ендокринної патології. – 2005. – № 3. – С. 3–8.

67. Курашвили В. А. Натуральная медицина : новая роль в меняющемся мире / В. А. Курашвили // Журн. натуральной медицины. – 2001. – № 1. – С. 2–6.
68. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
69. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
70. Литвинова Л. О. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ // Л. О. Литвинова, О. Б. Тонковид // Східноєвропейський журн. громадського здоров'я. – 2008. – № 3 (3). – С. 92–97.
71. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу/ В. О. Малижев, Л. В. Анастасій, О. С. Ларін [та ін.] // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 1 (10). – С. 3–25.
72. Лобода О. М. Оптимізація лікувальних стратегій у хворих на діабетичну нефропатію / О. М. Лобода // Укр. журн. нефрол. та діалізу. – 2009. – № 1. – С. 25–28.
73. Маньковский Б. Н. Использование глимепирида (амарила) в терапии больных сахарным диабетом II типа / Б. Н. Маньковский // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 4. – С. 44–46.
74. Маньковський Б. М. Постпрандіальна гіперглікемія : патогенетичне значення та нові можливості медикаментозної корекції / Б. М. Маньковський // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2003. – № 2. – С. 25–28.
75. Маньковський Б. Н. Влияние периндоприла на содержание эндотелиальных факторов в крови больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным нефропатией / Б. М. Маньковський, А. Г. Пхакадзе // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 60–65.

76. Марчук Н. Ю. Роль інсулінової резистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків / Н. Ю. Марчук, О. О. Сергієнко // Пробл. ендокринної патології. – 2005. – № 3. – С. 72–86.
77. Маслянюк В. А. Диференційований підхід до лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу з використанням амарилу / В. А. Маслянюк, П. М. Ляшук, Л. Б. Павлович // Міжнар. ендокринол. журн. – 2007. – № 5. – С. 63–64.
78. Михальчук Л. М. Діабетична нефропатія : погляд на проблему / Л. М. Михальчук, А. С. Єфімов // Міжнар. ендокринол. журнал. – 2009. – №3. – С. 75–80.
79. Мищенко Т. С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Т. С. Мищенко, Т. Г. Перцева., В. Н. Мищенко // Междунар. неврол. журнал. – 2005. – №4. – С. 29–34.
80. Мінцер О. П. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині : У 10 кн. Кн.5. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – К. : Вища шк., 2003. – 350 с.
81. Мкртумян А. М. Профилактика сахарного диабета 2 типа – не миф, а реальность [кафедра эндокринологии и диабетологии] / А. М. Мкртумян. – www.consilium-medicum.com.
82. Мохов О. И. Методология планирования клинических исследований / О. И. Мохов, Д. Ю. Білоусов // Качественная клиническая практика. – 2001. – № 1. – С.8–20.
83. Науменко В. Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В. Г. Науменко // Міжнар. ендокринол. журн. – 2006. – № 1. – С. 21–24.
84. Нещерет О. П. Пошук оптимальної стратегії дослідження залежно від мети / О. П. Нещерет, О. П. Кіхтяк // Міжнар. ендокринол. журн. – 2008. – № 2. – С. 47–54.
85. Ограничение возможностей хроматографического определения гликированного гемоглобина (HbA1c) при сахарном диабете в присутствии

- аномальных гемоглобинов / Л. П. Пашинцева, Т. А. Буданцева, О. В. Троицкая [и др.] // Клинич. лабор. диагностика. – 2001. – № 7. – С. 39–43.
86. Олексик О. Х. Піоглітазон і метформін у корекції показників інсулінової резистентності та індексу маси тіла у юнаків із гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду / О. Х. Олексик // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 1. – С. 70–74.
87. Опыт применения метформина у больных сахарным диабетом II типа с ожирением / В. В. Корпачев, І. А. Мосендз, А. В. Ковальчук [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 1. – С. 61–65.
88. Паньків В. І. Бігуаніди в лікуванні цукрового діабету 2-го типу. Сучасний погляд на проблему / В. І. Паньків // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2007. – № 2. – С. 75–79.
89. Пат. № 2153170 С1 Российская федерация, МПК 7 G 01 N 33/48. Способ диагностики синдрома инсулинорезистентности / Кивва В. Н., Кофанова С. С., Кивва Н. Д. [и др.]; заявитель и патентообладатель : Кивва В. Н., Кофанова С. С., Кивва Н. Д. [и др.] – № 99118625/14; Заявл. 26.08.1999; опубл. 20.07.2000, ФИПС.
90. Пат. № 8401 Україна, МПК А 61 В 5/145; А 61 В 5/107, G 01 N 33/48. Спосіб оцінки інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу / Горшунська М. Ю., Караченцев Ю. І., Полторак В. В., Білецька О. М.; заявник і патентовласник : Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України.– № 20040907427; Заявл. 10.09.2004; опубл. 15.08.2005, Бюл. № 8.
91. Пат. № 8703 Україна, МПК А 61 В 5/107; G 01 N 33/50. Спосіб діагностики інсулінорезистентності / Воронко А. А.; заявник і патентовласник Воронко А. А. – № u200501286; Заявл. 14.02.05; опубл. 15.08.05, Бюл. № 8.
92. Полторак В. В. Блокада K_{ATP} -каналов препаратами сульфонилмочевини і кардіоваскулярна безпека у больних сахарним діабетом II типа /

- В. В. Полторац, Н. И. Горбенко, М. Ю. Горшунская // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 6 (32). – С. 65–78.
93. Полторац В. В. Стандарт современных пероральных антидиабетических препаратов / В. В. Полторац // Medicus Amicus. – 2005. – № 5. – С. 16.
94. Полторац В. В. Эпайдра (инсулин глюлизин) – новый аналог инсулина короткого действия / В. В. Полторац, Ю. И. Караченцев, М. Ю. Горшунська // Пробл. ендокринної патології. – 2006. – № 1. – С. 57–65.
95. Полторац В. Оптимізація глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет новими аналогами інсуліну (фізіологічні моделі замісної інсулінотерапії) / В. Полторац, Ю. Караченцев, М. Горшунська // Ліки України. – 2005. – № 1. – С. 48–50.
96. Порухення обміну сечової кислоти як прояв метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу / Н. М. Гуріна, А. А. Шупрович, І. О. Мосендз, В. В. Корпачов // Журн. АМН України. – 2006. – Том 12, № 3. – С. 484–496.
97. Применение метформина (сиофора) у больных с абдоминальным типом ожирения / И. И. Дедов, С. А. Бутрова, Б. П. Мищенко, Ф. Х. Дзгоева // Пробл. ендокринологии. – 2000. – Т. 46, № 5. – С. 25–29.
98. Приступюк О. Сучасне медикаментозне лікування хворих на цукровий діабет 2 типу / О. Приступюк // Міжнар. ендокринол. журн. – 2005. – № 2. – С. 29–33.
99. Приступюк О. Сучасне медикаментозне лікування хворих на цукровий діабет 2 типу / О. Приступюк // Міжнар. ендокринол. журн. – 2005. – № 2. – С. 29–34.
100. Резников А. Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения / А. Г. Резников // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 429–443.
101. Резніков О. Г. Експериментальне вивчення фармакологічної активності препаратів для лікування ожиріння : метод. рекомендації / О. Г. Резніков, О. К. Кульчицький. – К. : Держ. фармакол. центр МОЗ України, 2002. – 26 с.

102. Резніков О. Г. Методологічні особливості експериментальної оцінки препаратів для лікування ожиріння / О. Г. Резніков // Вісн. фармакол. і фармації. – 2002. – № 10. – С. 17–19.
103. Сафонова О. В. Ультраструктура кровоносних капілярів плацентарного бар'єру при цукровому діабеті / О. В. Сафонова, О. П. Кіхтяк, М. Є. Гоцко // Експеримент. та клін. фізіологія і біохімія. – 2002. – № 3. – С. 74–76.
104. Сергієнко В. О. Кардіоміопатія при цукровому діабеті 2 типу : значення гіперінсулінемії, гіперС-пептидемії, гіперлептинемії та факторів запального процесу / В. О. Сергієнко // Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія. – 2009. – № 3. – С. 17–22.
105. Сергієнко О. О. Діабетична кардіоміопатія / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов, Д. А. Єфімов, В. О. Сергієнко. – Львів-Київ : Кварт, 2007. – 341 с.
106. Серцево-судинні захворювання. Довідник “VADEMECUM info Доктор Кардіолог” / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. – К. : ТОВ “ГІРА Здоров'я України”, 2005. – 542 с.
107. Скибчик В. А., Соломенчук Т. М. Риск микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом : значение теста на гликозилированный гемоглобин / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2006. – № 1. – С. 61–68.
108. Скибчик В. А., Соломенчук Т. М. Серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук. – Львів : Галицька видавнича спілка, 2005. – 167 с.
109. Скрипник Н. В. Кореляція між адипоцитокінами і критеріями йодного дефіциту пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом типу 2 у Карпатському регіоні / Н. В. Скрипник // Лікарська справа. – 2010. – № 1-2. – С. 70–77.
110. Соколов Е. И. Диабетическое сердце / Е. И. Соколов. – М. : Медицина, 2002. – 416 с.

111. Соколова Л. К. Доказательные рекомендации по лечению пациентов с нарушениями углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы / Л. К. Соколова // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2. – С. 14–15.
112. Стан ендокринологічної служби України в 2007 р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / З. М. Митник, М. П. Жданова, З. Г. Крушинська [та ін.] // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2008. – № 3. – С. 8–15.
113. Стандарти діагностики та лікування. Довідник “VADEMECUM Доктор Ендокринолог” / за ред. М. Д. Тронька. – [2-е вид.]. – К. : ТОВ “Доктор-Медіа”, 2007. – 352 с.
114. Сучасна пероральна антидіабетична терапія : метод. рекомендації / Н. О. Кравчун, Ю. І. Караченцев, В. В. Полторак [та ін.]. – Харків : Ін-т проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України, 2007. – 20 с.
115. Терещенко І. В. Роль С-пептиду в патогенезі та клінічній картині метаболічного синдрому / І. В. Терещенко, Є. Н. Терехова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2006. – № 3. – С. 87–88.
116. Томашевський Я. І. Семіотика та основні принципи діагностики ендокринних захворювань / Я. І. Томашевський, Є. В. Плешанів, О. П. Кіхтяк [та ін.] // Мітохондріальний діабет. Піровиноградний діабет. Цукровий діабет. – Львів, 2003. – С. 27–46.
117. Тронько К. М. Рівень циркулюючих прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин-альфа) у крові хворих на цукровий діабет 1 типу, ускладнений ретинопатією / К. М. Тронько // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, № 1. – Р. 151–153.
118. Тронько М. Д. Гендерні та статеві особливості цукрового діабету / М. Д. Тронько, О. В. Корпачева-Зінич. – К. : Книга плюс, 2008 – 208 с.
119. Тронько М. Д. Пероральная сахароснижающая терапия сахарного диабета 2 типа : тактика и ближайшие перспективы / М. Д. Тронько,

- А. С. Ефимов, С. Н. Ткач // Вісн. фармакол. і фармації. – 2005. – № 12. – С. 8–16.
120. Тронько М. Д. Метаболізм андрогенів при цукровому діабеті 2-го типу / М. Д. Тронько, О. В. Корпачева-Зінич // Укр. мед. часоп. – 2008. – № 4. – С. 71–87.
121. Хворостінка В. М. Ефективність патогенетичної терапії жирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет / В. М. Хворостінка, А. В. Власенко // Міжнар. ендокринол. журн. – 2007. – № 4. – С. 3–7.
122. Шестакова М. В. Инсулинорезистентность : патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению [ГУ, эндокринол. научный центр] / М. В. Шестакова, О. Ю. Брескина. – М. : РАМН, 2006. – www.consilium-medicum.com.
123. Щербак О. В. Сучасний фармацевтичний ринок препаратів альфа-ліпоєвої кислоти в Україні / О. В. Щербак // Фармац. журн. – 2000. – № 4. – С. 29–32.
124. A comparison between metabolic syndrome post-hematopoietic stem cell transplantation and spontaneously occurring metabolic syndrome / L. Airaghi, P. Usardi, S. Forti [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2010, Jul. 1 – Режим доступу до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
125. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia / R. B. Goldberg, D. Kendall, M. Deeg [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, N 7. – P. 1547–1554.
126. A comparison of select cardiovascular outcomes by antidiabetic prescription drug classes used to treat type 2 diabetes among Military Health System beneficiaries, fiscal year 2003–2006 / S. W. Casscells, E. Granger, J. Swedorske, [et al.] // Am. J. Ther. – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 198–205.
127. A new rat model of type 2 diabetes : the fat-fed, streptozotocin-treated rat / M. J. Reed, K. Meszaros, L. J. Entes [et al.] // Metabolism. – 2000. – Vol. 49, N 11. – P. 1390–1394.

128. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects / M. Matsuhisa, Y. Yamasaki, M. Emoto [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 77, N 1. – P. 151–154.
129. A peroxide-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides / M. W. McGowan, J. D. Artiss, D. R. Strandbergh, B. Zak // *Clin. Chem.* – 1983. – Vol. 29, N 4. – P. 538–542.
130. A pilot study of the effects of pioglitazone and rosiglitazone on de novo lipogenesis in type 2 diabetes / C. Beysen, E. J. Murphy, H. Nagaraja [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2008. – Vol. 49, N 12. – P. 2657–2663.
131. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naïve patients with type 2 diabetes mellitus / M. Hers, D. Johns, Y. Reviriego [et al.] // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25, N 4. – P. 1074–1095.
132. A review of thiazolidinediones and metformin in the treatment of type 2 diabetes with focus on cardiovascular complications / B. Molavi, N. Rassouli, S. Bagwe, N. Rassouli // *Vasc. Health and Risk Management.* – 2007. – Vol. 3, N 6. – P. 967–973.
133. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study / S. R. Preis, J. M. Massaro, S. J. Robins [et al.] // *Obesity.* – 2010. – Vol. 18, N 11. – P. 2191–2118.
134. Acute regulation of fatty acid oxidation and AMP-activated protein kinase in human umbilical vein endothelial cells / Z. Dagher, N. Ruderman, K. Tornheim, Y. Ido // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88, N 12. – P. 1276–1282.
135. Adams J. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans / J. Adams, T. Pratipanawatr, R. Berria // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, N 1. – P. 25–31.

136. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome / J. P. Whitehead, A. A. Richards, I. J. Hickman [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – Vol. 8, N 3. – P. 264–280.
137. Adiponectin and the metabolic syndrome : mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease / C. Lara-Castro, Y. Fu, B. H. Chung, W. T. Garvey // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2007. – Vol. 18, N 3. – P. 263–270.
138. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines / A. N. Vgontzas, E. Zoumakis, E. O. Bixler [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 5. – P. 2119–2126.
139. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormones secretion : implications for health and disease / B. Ahren // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43, N 4. – P. 393–410.
140. Air force/texas coronary atherosclerosis prevention study investigators : measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P. M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield [et al.] // *N. England Medicine.* – 2001. – Vol. 344, N 26 – P. 1959–1965.
141. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis / T. Deckert, B. Feldt-Rasmussen, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Diabetologia.* – 1989. – Vol. 32, N 4. – P. 219–226.
142. Al-Rasheed N. M. C-peptide signals via Galpha i to protect against TNF-alpha-mediated apoptosis of opossum kidney proximal tubular cells / N. M. Al-Rasheed, G. B. Willars, N. J. Brunskill // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, N 4. – P. 986–995.
143. Alterations of insulin resistance and the serum adiponectin level in patients with type 2 diabetes mellitus under the usual antihypertensive dosage of telmisartan treatment / Y. Fuke, N. Fujita, A. Satomura [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* – 2010. – Vol. 12, N 5. – P. 393–398.
144. Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes / A. Oberbach,

Y. Bossenz, S. Lehmann [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 4. – P. 895–900.

145. AMP-activated protein kinase regulates glucagon secretion from mouse pancreatic alpha cells / I. Leclerc, G. Sun, C. Morris [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 54, N 1. – P. 125–134.

146. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus / D. L. Bhatt, S. P. Marso, A. T. Hirsch [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, N 6. – P. 625–628.

147. Andersen K. The role of inflammation in vascular insulin resistance with focus on IL-6 / K. Andersen, B. Pedersen // *Horm. Metab. Res.* – 2008. – Vol. 40, N 9. – P. 635–639.

148. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance by NF-kappaB activation via NADPH oxidase / Y. Wei, J. R. Sowers, S. E. Clark [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 294, N 2. – P. 345–351.

149. Anjaneyulu M. Protective effect of pioglitazone against multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in rats / M. Anjaneyulu, P. Ramarao // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 25, N 3. – P. 205–208.

150. Ashcroft F. M. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion : lessons from studies of cloned channels / F. M. Ashcroft, F. M. Gribble // *J. Diabetes Compl.* – 2000. – Vol. 12, N 2. – P. 2182–2188.

151. Association between 45T/G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with type 2 diabetes / L. Lin-Lin, K. Xiao-Long, R. Xin-Jian [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34, N 12. – P. 1287–1290.

152. Association between insulin resistance and carotid arterial stiffness in nondiabetic hemodialysis patients / Y. Zhou, Z. Yu, H. Jia [et al.] // *Blood Purif.* – 2009. – Vol. 28, N 3. – P. 193–199.

153. Association between the risk factors of cardiovascular diseases and insulin resistance / M. Wang, D. Zhao, W. Wang [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 366–369.

154. Association of blood lactate with type 2 diabetes : the atherosclerosis risk in communities carotid MRI study / S. O. Crawford, R. C. Hoogeveen, F. L. Brancati [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 39, N 6. – P. 1647–1655.
155. Association of urinary albumin excretion with insulin resistance in Japanese subjects : impact of gender difference on insulin resistance / K. Utsunomiya, K. Takamatsu, I. Fukuta [et al.] // *Intern. Med.* – 2009. – Vol. 48, N 18. – P. 1621–1627.
156. Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortosone ratio, and C-peptide : Markers for diabetes and cardiovascular risk? / J. Anderson, J. Carlquist, W. Roberts [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153, N 1. – P. 67–73.
157. Bailey C. J. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones / C. J. Bailey // *Diabetes, Obesity Metab.* – 2005. – Vol. 7, N 6. – P. 675–691.
158. Barnes K. M. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans / K. M. Barnes, J. L. Miner // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2009. – Vol. 10, N 1. – P. 96–107.
159. Benefit of adding pioglitazone to successful statin therapy in nondiabetic patients with coronary artery disease / K. Sugamura, S. Sugiyama, Y. Matsuzawa [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, N 7. – P. 1193–1197.
160. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis / J. Yin, Z. Gao, D. Liu [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 294, N 1. – P. 148–156.
161. Bergmeyer H. U. Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase / H. U. Bergmeyer, M. Horder, R. Rej // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1986. – Vol. 24, N 3. – P. 481–495.
162. Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy / M. Nowak, T. Wielkoszyński, B. Marek [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 8, N 3. – P. 159–164.

163. Bloomgarden Z. T. Diabetes complications / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, N 6. – P. 1506–1514.
164. Bloomgarden Z. T. Concepts of insulin resistance / Z. T. Bloomgarden // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2005. – Vol. 3, N 4. – P. 284–293.
165. Bonser A. C-peptide measurement : methods and clinical utility / A. Bonser, P. Garcia-Webb // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 1984. – Vol. 19, N 2. – P. 297–352.
166. Bray G. A. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity : experimental observations and clinical implications. / G. A. Bray // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000 – Vol. 24, Suppl. 2. – P. 8–17.
167. Brief communication : sleep curtailment in healthy men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite / K. Spiegel, E. Tasali, P. Penev, E. Van Cauter // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141, N 11. – P. 846–850.
168. Cancela J. M. Regulation of intracellular Ca^{2+} stores by multiple Ca^{2+} -releasing messengers / J. M. Cancela, O. H. Petersen // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, Suppl. 3. – P. 349–357.
169. Capuzzi D. C-reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and type 2 diabetes : controversy and challenge / D. Capuzzi, J. Freeman // *Clin. Diabetes*. – 2007. – Vol. 25, N 3. – P. 16–22.
170. Cardiovascular actions of insulin / R. Muniyappa, M. Montagnani, K. Kon Koh, M. J. Quon // *Endocrine Reviews*. – 2007. – Vol. 28, N 5. – P. 463–491.
171. Caveolin-1 essential for glimepiride-induced insulin secretion in the pancreatic betaNC-6 cell line / A. Puddu, B. Salani, R. Cordera [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 375, N 2. – P. 235–237.
172. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2006. Diabetes data and trends [online]. URL : <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>.
173. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice / L. Koch, T. Munderlich, J. Seibler [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 6. – P. 2132–2147.

174. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? / T. Just, H. W. Pau, U. Engel, T. Hummel // *Appetite*. – 2008. – Vol. 51, N 3. – P. 622–627.
175. Changes in metformin pharmacokinetics after intravenous and oral administration to rats with short-term and long-term diabetes induced by streptozotocin / Y. H. Choi, D. C. Lee, I. Lee, M. G. Lee // *J. Pharm. Sci.* – 2008. – Vol. 97, N 12. – P. 5363–5375.
176. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy / B. Ahren, J. E. Foley, E. Ferrannini [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, N 4. – P. 730–732.
177. Chaput J. P. Relationship between short sleeping hours and childhood overweight / obesity : results from the ‘Quebec en Forme’ Project / J. P. Chaput, M. Brunet, A. Tremblay // *Int. J. Obes.* – 2006. – Vol. 30, N 7 – P. 1080–1085.
178. Characterization of STZ-induced Type 2 Diabetes in Zucker Fatty Rats / T. Okamoto, N. Kanemoto, Y. Ohbuchi [et al.] // *Exp. Anim.* – 2008. – Vol. 57, N 4. – P. 335–345.
179. Chard T. An introduction to radioimmunoassay & related techniques / T. Chard. – Amsterdam : Elsevier, 1990. – 330 p.
180. Chia C. W. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus / C. W. Chia, J. M. Egan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 10. – P. 3703–3716.
181. Chronic administration of pioglitazone attenuates intracerebroventricular streptozotocin induced-memory impairment in rats / A. R. Pathan, B. Viswanad, S. K. Sonkusare, P. Ramarao // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 79, N 23. – P. 2209–2216.
182. Circadian and glucocorticoid regulation of Rev-erb α expression in liver / I. P. Torra, V. Tsibulsky, F. Delaunay [et al.] // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 3799–3806.
183. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2

diabetes / C. Mantzoros, T. Li, J. Manson, J. Meigs [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 8. – P. 4542–4548.

184. Circulating pro-inflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes / S. C. Su, D. Pei, C. H. Hsieh [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2010, Jan. 8 – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

185. Civitarese A. E. Minireview : Mitochondrial energetics and insulin resistance / A. E. Civitarese, E. Ravussin // *Endocrinology.* – 2008 – Vol. 149, N 3. – P. 950–954.

186. Clark M. G. Impaired microvascular perfusion : a consequence of vascular dysfunction and potential cause of insulin resistance in muscle / M. G. Clark // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 295, N 4. – P. 732–750.

187. Cleavage of protein kinase D after acute hypoinsulinemia prevents excessive lipoprotein lipase-mediated cardiac triglyceride accumulation / M. S. Kim, F. Wang, P. Puthanveetil [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, N 11. – P. 2464–2475.

188. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes / A. Natali, E. Toschi, S. Baldeweg [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, N 4. – P. 1133–1140.

189. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat : a model for type 2 diabetes and pharmacological screening / K. Srinivasan, B. Viswanad, L. Asrat [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2005. – Vol. 52, N 4. – P. 313 – 320.

190. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed type 2 diabetes / T. Yamanouchi, T. Sakai, K. Igarashi [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2005. – Vol. 22, N 8. – P. 980–985.

191. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes : The PERISCOPE randomized controlled trial / S. Nissen, S. J. Nicholls, K. Wolsky [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299, N 13. – P. 1561–1573.

192. Comparison of the effects of glimepiride and glibenclamide on adipose tissue tumour necrosis factor- α mRNA expression and cellularity / Y. Mori, H. Komiya, N. Kurakawa, N. Tajima // *Diabetes Obes. Metab.* – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 28–34.
193. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone / C. Vecchione, A. Aretini, A. Maffei [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42, N 2. – P. 166–170.
194. Coppack S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue / S. W. Coppack // *Proc. Nutr. Soc.* – 2001. – Vol. 60, N 3. – P. 349–356.
195. Coronary artery calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD patients / S. Kobayashi, M. Oka, K. Maesato [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, N 5. – P. 1289–1295.
196. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults : the Bogalusa heart study / A. R. Bhuiyan, S. R. Srinivasan, W. Chen, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 189, N 1. – P. 1–7.
197. Correlation of the leptin : adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals / F. M. Finucane, J. Luan, N. J. Wareham [et al.] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, N 11. – P. 2345–2349.
198. Correlations of high-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients / A. Futoshi, M. Takayuki, U. Yoshikazu [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157, N 3. – P. 311–317.
199. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes : relationship with chronic complications / I. Chiodini, G. Adda, A. Scillitani [et al.] // *Diabetes Care*– 2007. – Vol. 30, N 1. – P. 83–88.
200. C-peptide replacement improves weight gain and renal function in diabetic rats / L. Rebsomen, S. Pitel, F. Boubred [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2006 – Vol. 32, N 3. – P. 223–228.
201. Danforth E. J. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? / E. J. Danforth // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 26, N 1. – P. 13.

202. DeFronzo R. A. Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance / R. A. DeFronzo, J. D. Tobin, R. Andreas // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 23, N 1. – P. 214–223.
203. Del Prato S. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes / S. Del Prato, P. Marchetti, R. Bonadonna // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 109–116.
204. Design and evaluation of chitosan films for transdermal delivery of glimepiride / H. O. Ammar, H. A. Salama, S. A. El-Nahas, H. Elmotasem // *Curr. Drug Deliv.* – 2008. – Vol. 5, N 4. – P. 290–298.
205. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range / S. Eda, J. Kaufmann, W. Roos, S. Pohl // *J. Clin. Lab. Anal.* – 1998. – Vol. 12, N 2. – P. 137–144.
206. Differences in insulin secretion in portal blood following acute administration of glimepiride and glibenclamide : a study in OLETF rats / K. Matsuura, Y. Mori, Y. Kitahara [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. 126.
207. Different modulation of dipeptidyl peptidase-4 activity between microvascular and macrovascular human endothelial cells / L. Pala, A. Pezzatini, I. Dicembrini, S. Ciani [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2010, May 9. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
208. Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus : a prospective, randomized crossover study / B. Chappuis, M. Braun, C. Stettler [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2007. – Vol. 23, N 5. – 392–399.
209. Differential influences of peroxisome proliferators-activated receptors gamma and alfa on food intake and energy homeostasis / P. J. Larsen, P. Jensen, R. V. Sorensen [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, N 9. – P. 2249–2259.

210. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -cyclodextrin / H. Sugiuchi, Y. Uji, H. Okabe, T. Irie // *Clin. Chem.* – 1995. – Vol. 41, N 1. – P. 717–723.
211. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells : a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions / D. Kawanami, K. Maemura, N. Takeda [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 314, N 2. – P. 415–419.
212. Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia / T. W. van Haefen, W. Pimenta, A. Mitrakou, M. Korytkowski [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 265–270.
213. Donnelly R. Effect of pioglitazone on the drivers of cardiovascular risk in type 2 diabetes / R. Donnelly // *Int. J. Clin. Practice.* – 2007. – Vol. 61, N 7. – P. 1160–1169.
214. Early or advanced stage type 2 diabetes is not accompanied by in vivo skeletal muscle mitochondrial dysfunction / H. M. De Feyter, N. M. van den Broek, S. F. Praet [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, N 5. – P. 643–653.
215. ECCLS. Determination of the catalytic activity concentration in serum of L-alanine aminotransferase (EC 2.6.1.2, ALAT). // *Klin. Chem. Mitt.* – 1989. – Vol. 20, N 1. – P. 204–211.
216. Effect of acute hyperglycemia on insulin secretion in humans / E. Toschi, S. Camastra, A. Sironi [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 130–133.
217. Effect of chronic rosiglitazone, metformin and glyburide treatment on beta-cell mass, function and insulin sensitivity in mZDF rats / L. L. Atkinson, C. VcDonald-Dyck, C. Benkoczi, D. T. Finegood // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10, N 9. – P. 780–790.
218. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes : a randomized trial / T. Mazzone, P. Meyer, S. Feinsein [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296, N 21. – P. 2572–2581.

219. Effect of pioglitazone on various parameters of insulin resistance including lipoprotein subclass according to particle size by a gel-permeation high-performance liquid chromatography in newly diagnosed patients with type 2 diabetes / K. Nakano, G. Hasegawa, M. Fukui [et al.] // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57, N 5. – P. 423–430.
220. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions : implication of vascular disease / P. Kougiyas, H. Chai, P. H. Lin [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2005. – Vol. 126, N 1. – P. 121–129.
221. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo / D. S. Edgerton, C. J. Ramnanan, C. A. Grueter [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, N 12. – P. 2766–2775.
222. Effects of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, N 1. – P. 854–864.
223. Effects of metformin on QT and QTc interval dispersion of diabetic rats / S. Costa, A. Goncales, A. Areas, R. G. Morgabel // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2008. – Vol. 90, N 4. – P. 232–238.
224. Effects of mitiglinide on glucose-induced insulin release into the portal vein and fat-induced triglyceride elevation in prediabetic and diabetic OLEFT rats / Y. Mori, K. Ojima, Y. Fujimori [et al.] // *Endocrine.* – 2006. – Vol. 29, N 2. – P. 309–315.
225. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus / P. K. Sharma, A. Bhansali, R. Sialy [et al.] // *Clin. Endocrinology.* – 2006. – Vol. 65, N 6. – P. 722–728.
226. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus : a randomized, placebo-controlled trial / J. De Jager, A. Kooy, P. Lehert [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257, N 1. – P. 100–109.
227. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus : a double-blind, randomized trial / G. Schernthaner,

- D. R. Mathews, B. Charbonnel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 12. – P. 6068–6076.
228. Elasy T. Diabetes and C-reactive protein / T. Elasy // *Clin. Diabetes.* – 2007. – Vol. 25, N 1. – P. 1–2.
229. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics / U. J. Tietge, K. H. Böker, M. P. Manns, M. J. Bahr // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004 – Vol. 287, N 1 – P. 82–89.
230. Elliot W. J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs : a network meta-analysis / W. J. Elliot, P. M. Meyer // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369, N 9557. – P. 201–207.
231. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed / M. Rehm, S. Zahler, M. Lotsch [et al.] // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 100, N 5. – P. 1211–1213.
232. Endothelial inflammation induced by excess glucose is associated with cytosolic glucose 6-phosphate but not increased mitochondrial respiration / I. R. Sweet, M. Gilbert, E. Maloney [et al.] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, N 5. – P. 921–931.
233. Erdmann E. Pioglitazone and mechanisms of CV protection / E. Erdmann, R. Wilcox // *Quarterly J. Medicine.* – 2009. – Vol. 103, N 4. – P. 213–228.
234. Estimating cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes : a national multicenter study in Brazil / M. B. Gomes, D. Giannella-Neto, M. Faria [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2009. – Vol. 1, N 1. – P. 2–22.
235. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population / L. A. Stevens, J. Coresh, H. I. Feldman [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, N 10. – P. 2749–2757.
236. Farah R. Intensification of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes despite antihyperglycemic treatment / R. Farah, R. Shurtz-Swirski, O. Lapin // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2008. – Vol. 22, N 7 – P. 20.

237. Farhy L. S. System-level control to optimize glucagon counterregulation by switch-off of alpha-cell suppressing signals in beta-cell deficiency / L.S. Farhy, A. L. McCall // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2009. – Vol. 3, N 1. – P. 21–33.
238. Festa A. Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes : lessons from the diabetes control and complications trial / A. Festa, S. M Haffner // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, N 19. – P. 2414–2415.
239. Fossati P. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogenperoxide / P. Fossati, L. Prencipe // *Clin. Chem.* – 1982. – Vol. 28, N 1. – P. 2077–2080.
240. Friedeman J. M. Obesity in the new millennium / J. M. Friedeman // *Nature.* – 2000. – Vol. 404, N 1. – P. 632–634.
241. Gaikwad A. B. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance / A. B. Gaikwad, B. Viswanad, P. Ramarao // *Pharmacol. Res.* – 2007. – Vol. 55, N 5. – P. 400–407.
242. Garber A. J. Durable antidiabetic effect of glyburide / metformin tablets as initial therapy for type 2 diabetes / A. J. Garber, B. A. Piper, J. S. Park // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, Suppl. 2. – P. 451.
243. Gavrilova O. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipotrophic mice / O. Gavrilova // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105, N 3 – P. 271–278.
244. Geloneze B. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance / B. Geloneze, M. A. Tambascia // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 50, N 2. – P. 208–215.
245. Gerich J. E. Contributions of insulin-resistance and insulin secretory defects of type 2 diabetes Mellitus / J. E. Gerich // *Mayo Clinic. Proceeding.* – 2003. – Vol. 78, N 4. – P. 447–456.
246. Gerstein H. C. Point : if it is important to prevent type 2 diabetes, it is important to consider all proven therapies within a comprehensive approach / H. C. Gerstein // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, N 2. – P. 432–434.

247. Giboney P. T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient / P. T. Giboney // *Am. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 71, N 6. – P. 1105–1110.
248. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events / T. Giles // *J. Hypertens. Suppl.* – 2005. – Vol. 23, N 1. – P. 35–39.
249. Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in type 2 diabetes / D. Fave, M. Cassone-Faldetta, O. Laurenti [et al.] // *Diabet. Med.* – 2002. – Vol. 19, N 9. – P. 752–757.
250. Glimepiride as insulin sensitizer : increased liver and muscle responses to insulin / R. C. Mori, S. M. Hirabara, A. E. Hirata [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10, N 7. – P. 596–600.
251. Glomerular filtration rate, cardiovascular risk factors and insulin resistance / M. R. Salazar, H. A. Carbajal, A. G. Marillet, [et al.] // *Medicina.* – 2009 – Vol. 69, N 5. – P. 541–546.
252. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus : a 42-month, open-label, observational, primary care study / M. Hanefeld, A. Pfützner, T. Forst, G. Lübben // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006 – Vol. 22, N 6. – P. 1211–1215.
253. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus / UKPDS 49. // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281, N 21. – P. 2005–2012.
254. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy / S. E. Kahn, S. M. Hafner, M. A. Heise [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, 23. – P. 2427–2443.
255. Goldberg R. B. The new clinical trials with thiazolidinediones – DREAM, ADOPT, and CHICAGO : promises fulfilled? / R. B. Goldberg // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2007. – Vol. 18, N 4. – P. 435–442.
256. Goldberg R. Thiazolidinediones and vascular damage / R. Goldberg // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2007. – Vol. 14, N 2. – P. 108–115.

257. Graber M. Reducing diagnostic errors in medicine : what's the goal? / M. Graber, R. Gordon, N. Franklin // *Acad. Med.* – 2002.– Vol. 77, N 10. – P. 981–992.
258. Grant P. J. Obesity, adipocytes and squirrels / P. J. Grant // *Diab.Vasc. Dis. Res.* – 2004. – Vol. 1, N 2. – P. 67.
259. Green R. M. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests / R. M. Green, S. Flamm // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123, N 4. – P. 1367–1384.
260. Greenberg A. S. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function : potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. S. Greenberg, M. L. McDaniel // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32, Suppl 3. – P. 24–34.
261. Gresele P. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus / P. Gresele, G. Guglielmini, M. DeAngelis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, N 6. – P. 1013–1020.
262. Gu W. Relationship between circulating vascular cell adhesion molecule-1 and vascular complications in type 2 diabetes mellitus / W. Gu, X. Xu, Y. Zhu // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2001. – Vol. 40, N 7. – P. 456–458.
263. Guerre-Millo M. Adiponectin : an update / M. Guerre-Millo // *Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 34, N 1. – P. 12–18.
264. GUIDE study : double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients / G. Schernthaner, A. Grimaldi, U. Di Mario [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 34, N 8. – P. 535–542.
265. Gulcelik N. E. Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications / N. E. Gulcelik, A. Usman, A. Gürlek // *Endocrine.* – 2009. – Vol. 36, N 3. – P. 397–403.
266. Gutierrez D. A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia / D. A. Gutierrez, M. J. Puglisi, A. H. Hasty // *Curr. Diab. Rep.* – 2009. – Vol. 9, N 1. – P. 26–32.

267. Gyllenborg J. Cardiovascular risk factors in men : the role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin / J. Gyllenborg, S. L. Rasmussen, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50, N 8. – P. 882–888.
268. Hadi H. A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / H. A. Hadi, J. A. Suwaidi // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3, N 6. – P. 853–876.
269. Halabi C. M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its agonists in hypertension and atherosclerosis : mechanisms and clinical implications / C. M. Halabi, C. Sigmund // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2005. – Vol. 5, N 6. – P. 389–398.
270. Hardy G. Cysteinyl leukotrienes modulate angiotensin II constrictor effects on aortas from streptozotocin-induced diabetes rat / G. Hardy, F. Stanke-Labesque, M. Peoc'h [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, N 11. – P. 1751–1758.
271. Harwood H. J. Isozyme-nonspecific N-substituted bipiperidylcarboxamide acetyl-CoA carboxylase inhibitors reduce tissue malonyl-CoA concentrations, inhibit fatty acid synthesis, and increase fatty acid oxidation in cultured cells and in experimental animals / H. J. Harwood, S. F. Petras, L. D. Shelly [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, N 39. – P. 37090–37111.
272. Havel P. J. Update on adipocyte hormones / P. J. Havel // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 143–151.
273. Havel P. J. Update on adipocyte hormones : regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism / P. J. Havel // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 143–151.
274. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population / T. Gunji, N. Matsushashi, H. Sato [et al.] // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14, N 5. – P. 144–150.
275. Hermans M. P. Raised natriuretic peptides, big-endothelin-1 and improved beta-cell function in type 2 diabetic males with hyperuricaemia / M. P. Hermans, S. A. Ahn, M. F. Rousseau // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2009. – Vol. 6, N 3. – P. 190–193.

276. Hermansen K. Body weight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus / K. Hermansen, L. S. Mortensen // *Drug Safety*. – 2007. – Vol. 30, N 12. – P. 1127–1142.
277. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, insulin resistance and saturated fatty acids are associated with endothelial dysfunction in healthy adolescents / Y. Chen, W. Osika, F. Dangardt [et al.] // *Atherosclerosis* – 2010. – Vol. 48, N 12. – P. 899–903.
278. High-fiber cereal reduces postprandial insulin responses in hyperinsulinemic but not normoinsulinemic subjects / T. M. Wolever, J. E. Campbell, D. Geleva, G. H. Anderson // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, N 6. – P. 1281–1285.
279. Hills C. E. Cellular and physiological effects of C-peptide / C. E. Hills, N. J. Brunskill // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2009. – Vol. 116, N 7. – P. 565–574.
280. Hills C. E., Brunskill N.J. Intracellular signalling by C-peptide / C. E. Hills, N. J. Brunskill // *Exp. Diabetes. Res.* – 2008, March 18. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
281. Homeostasis model assessment (HOMA) as surrogate insulinization criteria in patients with type 2 diabetes / V. Bermudez, R. Canj, C. Cano, [et al.] // *Am. J. Ther.* – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 409–416.
282. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity : studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity / E. Bonora, G. Targher, M. Alberiche [et al.]. // *Diabetes Care* – 2000 – Vol. 23, N 1. – P. 57–63.
283. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man / D. R. Matheus, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28, N 7. – P. 412–419.
284. Homogenous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterolin serum with rtiblock copolymer and α -cyclodextrin sulfate / H. Sugiuchi, T. Irie, Y. Uji [et al.] // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol. 44, N 3. – P.552–531.

285. Hotamisligil G. S. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil // *J. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 245, N 6. – P. 621–625.
286. Huerta M. G. Adiponectin and leptin : potential tools in the differential diagnosis of pediatric diabetes? / M. G. Huerta // *Rev. Endoc. Metab. Dis.* – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 187–196.
287. Hyperactivation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in streptozotocin-diabetes is associated with reduced stress responsiveness and decreased pituitary and adrenal sensitivity / O. Chan, K. Inouye, M. Vranic, S. Matthews // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 143, N 5. – P. 1761–1768.
288. Hyperglycemia prevents the suppressive effect of hyperinsulinemia on plasma adiponectin levels in healthy humans / R. M. Blüner, S. N. van der Crabben, M. E. Stegenga [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 295, N 3. – P. 613–617.
289. Hyperproinsulinaemia and risk of type 2 diabetes mellitus in women / M. B. Schulze, C. G. Solomon, N. Rifai [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2005. – Vol. 22, N 9. – P. 1178–1184.
290. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 5. – P. 1930–1935.
291. ICAM-1 and VCAM-1 in healthy men are strongly associated with traits of the metabolic syndrome, becoming evident in the postprandial response to a lipid-rich meal / D. Rubin, S. Claas, M. Pfeuffer [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2008. – Vol. 1, N 7. – P. 32.
292. Identification of autoantibody negative autoimmune type 2 diabetes patients / B. M. Brooks-Worrell, J. L. Reichow, A. Goel [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011 – Vol. 34, N 1. – P. 168–173.
293. Identification of telmisartan as a unique angiotensine II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity / S. C. Benson, H. A. Pershadsingh, C. I. Ho [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, N 5. – P. 993–1002.

294. IDF clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes / A. A. Monira, P. Aschner, H. Beck-Nielsen [et al.] – Brussels : International Diabetes Federation, 2005. – 79 p.
295. Impact of metabolic indices on central artery stiffness : independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. / D. R. Webb, K. Khunti, R. Silverman [et.al] // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, N 6. – P. 1190–1198.
296. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women/ O. Carlson, B. Martin, K. S. Stote [et al.] // *Metabolism*. – 2007. – Vol. 56, N 12. – P. 1729–34.
297. Impaired proliferation and increased L-lactate production of dermal fibroblasts in the GK-rat, a spontaneous model of non-insulin dependent diabetes mellitus / K. Hehenberger, A. Hansson, J. D. Heilborn [et al.] // *Wound Repair Regeneration*. – 1999. – Vol. 7, N 1. – P. 65–71.
298. Impairment in vascular reactivity and elevation of soluble intercellular adhesion molecule and vascular cell adhesion molecule precede the development of microalbuminuria and elevation of von Willebrand factor in individuals with type 2 diabetes / S. Lim, E. Caballero, P. Swakowski [et al.] // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 142.
299. Importance of apolipoproteins B and C3 with abdominal fat, waist to hip ratio in measurement of insulin secretion and insulin sensitivity pattern in diagnosis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose the risk factors in atherosclerosis and diabetes study / M. Minic, E. Vidgen, P. Modi, C. Kendall // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, Suppl. 2. – P. 590.
300. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin sensitive tissues : overlapping but distinct pathways from insulin / Y. B. Kim, S. Uotani, D. D. Pierroz [et al.] // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141, N 7. – P. 2328–2339.

301. Inducible nitric oxide synthase-nitric oxide plays an important role in acute and severe hypoxic injury to pancreatic beta cells / S. H Ko, G. R Ryu, S. Kim [et al.] // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 85, N 3. – P.323–330.
302. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes : results of the prospective population-based European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) – Potsdam study / J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, N 3. – P. 812–817.
303. Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase dependent mechanism in human skin fibroblasts ex vivo / G. Ceolotto, M. Bevilacqua, I. Papparella [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 53, N 5. – P. 1344–1351.
304. Insulin resistance and the cluster of abnormalities related to the metabolic syndrome are associated with reduced glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes / S. De Cosmo, R. Trevisan, A. Minenna, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 2. – P. 432–434.
305. Insulin resistance as a risk factor for carotid atherosclerosis : a comparison of the homeostasis model assessment and the short insulin tolerance test / H. Sourij, I. Schmoelzer, P. Dittrich [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39 (4). – P. 1349–1351.
306. Insulin resistance in vascular endothelium / R. Muniyappa, M. J. Quon // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2007. – Vol. 10, N 4. – P. 523–530.
307. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged $>$ or $=$ 70 years. Health ABC Study / J. I. Barzilay, G. A. Cotsonis, J. Walston [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, N 4. – P. 736–738.
308. Insulin resistance syndrome in the elderly : assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status / W. A. Banks, L. M. Willoughby, D. R. Thomas, J. E. Morley // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, N 9. – P. 2369–2373.
309. Insulin sensitivity during oral glucose tolerance test and its relations to parameters of glucose metabolism and endothelial function in type 2 diabetic

- subjects under metformin and thiazolidinedione / A. Kautzky-Willer, A. Tura, C. Winzer // *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – Vol. 8, N 5. – P. 561–567.
310. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity / A. Tsuchida, T. Yamauchi, Y. Ito [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, N 29. – P. 30817–30822.
311. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) / UK Prospective Diabetes Group (UKPDS). // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, N 9131. – P. 837–853.
312. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family / K. E. Mayo, L. J. Miller, D. Bataille [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2003. – Vol. 55, N 1. – P. 167–194.
313. Is there a role for locally produced interleukin-1 in the deleterious effects of high glucose or the type 2 diabetes milieu to human pancreatic islets? / N. Welsh, M. Cnop, I. Kharroubi [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, N 11. – P. 3238–3244.
314. Jandeleit-Dahm K. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes / K. Jandeleit-Dahm, C. Tikellis, C. Reid // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, N 3. – P. 463–473.
315. Kahn B. B. Obesity and insulin resistance / B. B. Kahn, J. S. Flier // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, N 4. – P. 473–481.
316. Kahn S. E. Point : recent long-term clinical studies support an enhanced role for thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes / S. E. Kahn, B. Zinman // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, N 6. – P. 1672–1676.
317. Kawakami N. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes / N. Kawakami, N. Takatsuka, H. Shimizu [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, N 1. – P. 282–283.
318. Kelesidis I. Adiponectin and cancer : a systematic review / I. Kelesidis, T. Kelesidis, C. S. Mantzoros // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 94, N 9. – P. 1221–1225.

319. 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.
320. Kim S. J. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes / S. J. Kim, C. Nian, C. H. McIntosh // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, N 47. – P. 34139–34147.
321. Klover P. J. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity / P. J. Klover, A. H. Clementi, R. A. Mooney // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146, N 8. – P. 3417–3427.
322. Kos K. Adipokines : emerging therapeutic targets / K. Kos, J. P. Wilding // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2009. – Vol. 10, N 10. – P. 1061–1068.
323. Koulouridis E. Metabolic syndrome risk factors and estimated glomerular filtration rate among children and adolescents / E. Koulouridis, K. Georgalidis, I. Kostimpa [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, N 3. – P. 491–498.
324. Krauss R. M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes / R. M. Krauss // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, N 6. – 1496–1504.
325. Krikken J. A. Lower HDL-C and apoA-I are related to higher glomerular filtration rate in subjects without kidney disease / J. A. Krikken, R. T. Gansevoort, R. P. Dullaart // *J. Lipid. Res.* – 2010. – Vol. 51, N 7. – P. 1982 – 1990.
326. Krinke G. J. *The laboratory rat* / G. J. Krinke. – London (UK) : Academic Press, 2000. – 510 p.
327. Kundrotas L. W. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors / L. W. Kundrotas, D. J. Clement // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38, N 12. – P. 2145–2150.
328. Kurukulasuriya L. R. Therapies for type 2 diabetes : lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors / L. R. Kurukulasuriya, J. R. Sowers // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – Vol. 30, N 9. – P. 45.

329. Lang K. Leptin and adiponectin : new players in the field of tumor cell and leukocyte migration / K. Lang, J. Ratke // *Cell. Commun. Signal.* – 2009. – Vol. 7, N 1. – P. 27.
330. LDL cholesterol method certification protocol for manufactures / National reference system for cholesterol. // *Cholesterol reference method laboratory network.* – 1997. – Vol. 45, N 1. – P.1812–1817.
331. Lee M. G. Effects of diabetes mellitus induced by alloxan on the pharmacokinetics of metformin in rats : restoration of pharmacokinetic parameters to the control state by insulin treatment / M. G. Lee, Y. H Choi., I. Lee // *J. Pharm. Sci.* – 2008. – Vol. 11, N 1. – P. 88–103.
332. Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes / Y. Toyoshima, O. Gavrilova, S. Yakar [et al.] // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146, N 9. – P. 4024–4035.
333. Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus / M. A. Buyukbese, A. Cetinkaya, R. Kocabas [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2004. – Vol. 13, N 5. – P. 321–325.
334. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy / I. Shimomura, R. E. Hammer, S. Ikemoto [et al.] // *Nature.* – 1999. – Vol. 401, N 6748. – P. 73–76.
335. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women / M. Zeman, R. Jirak, M. Jachymova [et al.] // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 387–395.
336. Ligand-independent activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by insulin and C-peptide in kidney proximal tubular cells : dependent on phosphatidylinositol 3-kinase activity / N. M. Al-Rasheed, R. S. Chanai, R. J. Baines [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004 – Vol. 279, N 48. – P. 747–754.
337. Lim C. T. AMPK as a mediator of hormonal signaling / C. T. Lim, B. Kola, M. Korbonits // *J. Mol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 44, N 2. – P. 87–97.
338. Lindmark S. Insulin resistance, endocrine function and adipokines in type 2 diabetes patients at different glycaemic levels : potential impact for glucotoxicity

in vivo / S. Lindmark, J. Buren, J. W. Eriksson // *Clin. Endocrinology*. – 2006. – Vol. 65, N 3. – P. 301–309.

339. Linfoot P. Pathophysiology of ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus / P. Linfoot, C. Bergstrom, E. Ipp // *Diabetic Medicine*. – 2005. – Vol. 22, N 10. – P. 1414–1419.

340. Lipid induced insulin resistance affects women less than men and is not accompanied by inflammation or impaired proximal insulin signaling / L. D. Høeg, K. A. Sjøberg, J. Jeppesen [et al.] // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, N 1. – P. 64–73.

341. Long-term efficacy and tolerability of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus / P. Segal, H. E. Eliahou, D. Petzinna [et al.] // *Clin. Drug Investig.* – 2005. – Vol. 25, N 9. – P. 589–595.

342. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice / C. Rask-Madsen, Q. Li, B. Freund [et al.] // *Cell. Metab.* – 2010. – Vol. 11, N 5. – 379–389.

343. “Low dose” metformin improves hyperglycemia better than acarbose in type 2 diabetics / K. Yajima, A. Shimada, H. Hirose [et al.] // *Rev. Diab. Studies* – 2004. – Vol. 1, N 2. – P. 89–94. 441.

344. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender / R. P. Dullaart, R. de Vries, A. van Tol, W. J. Sluiter // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156, N 3. – P. 387–394.

345. Luft F. C. Lactic acidosis update for critical care clinicians / F. C. Luft // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, Suppl. 17. – P. 15–19.

346. Madarame H. Endocrine responses to upper- and lower-limb resistance exercises with blood flow restriction / H. Madarame, K. Sasaki, N. Ishii // *Acta Physiol. Hung.* – 2010 – Vol. 97, N 2. – P. 192–200.

347. Maia-Fernandes T. Cardiovascular actions of adiponectin : pathophysiologic implications / T. Maia-Fernandes, R. J. Roncon-Albuquerque, A. F. Leite-Moreira // *Rev. Port. Cardiol.* – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1431–1449.

348. Mampulu J. C. Gliclazide decreases vascular smooth muscle cell dysfunction induced by cell-mediated oxidized low-density lipoprotein / J. C. Mampulu, G. Renier // *Metabolism*. – 2001. – Vol 50, N 6. – P. 688–695.
349. Mampulu J. C. Signalling pathways involved in retinal endothelial cell proliferation induced by advanced glycation end products : inhibitory effect of gliclazide / J. C. Mampulu, G. Renier // *Diab. Obes. Metab.* – 2004. – Vol. 6, N 2. – P. 95–103.
350. Management of blood glucose. Clinical Guidelines [National Institute for Clinical Excellence Management of type 2 diabetes] – Режим доступа : http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_INTERITEG_guidelines.pdf.
351. Managing type 2 diabetes : going beyond glycemic control / M. W. Stolar, B. J. Hoogwerf, S. M. Gorshow [et al.] // *J. Manag. Care Pharm.* – 2008 – Vol. 14, Suppl. 5 B – P. 2–19.
352. Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical public health practice : a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W Alexander [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 3. – P. 499–511.
353. Massive bilateral pleural effusion associated with use of pioglitazone / Y. W. Chen, Y. C. Chen, C. J. Wu, H. H. Chen // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30, N 8. – P. 1485–1489.
354. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. / Y. Matsuzawa // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol.19, N 4. – P. 637–647.
355. McAlister F. A. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy / F. A. McAlister, D. T. Eurich, S. R. Majumdar // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2008. – Vol. 10, N 7. – P. 703–708.
356. McGarry J. D. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes / J. D. McGarry // *Science*. – 1992. – Vol. 258, N 5083. – P. 766–770.

357. McLeod J. F. Clinical pharmacokinetics of Nateglinide : a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent / J. F. McLeod // Clin. Pharmacokinetics. – 2004. – № 43, N 2. – P. 97–120.
358. MDRD Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation./ A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 130, N 6. – P. 461–470.
359. Mechanism underlying the chronic pioglitazone treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent relaxation seen in aortas from diabetic rats / T. Matsumoto, E. Noguchi, T. Kobayashi, K. Kamata // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42, N 7. – P. 993–1007.
360. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work : results of the WOLF study / B. H. Karlsson, A. K. Knutsson, B. O. Lindahl, L. S. Alfredsson // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 2003. – Vol. 76, N 6. – P. 424–430.
361. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia in strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes : synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor / A. Yoshimasa, S. Wakabayashi, R. Yamamoto [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, N 9. – P. 2211–2216.
362. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes : synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor / Y. Aso, S. Wakabayashi, R. Yamamoto [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, N 9. – P. 2211–2216.
363. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells / Y. Hattori, K. Suzuki, S. Hattori, K. Kasai // Hypertension. – 2006 – Vol. 47, N 6. – P. 1183–1188.

364. Metformin normalizes endothelial function by suppressing vasoconstrictor prostanoids in mesenteric arteries from OLETF rats, a model of type 2 diabetes / T. Matsumoto, E. Noguchi, K. Ishida [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ.* – 2008. – Vol. 295, N 3. – P. 1165–1176.
365. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance / Y. Kim, J. Kim, Y. Park [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, N 3. – P. 716–724.
366. Metformin treatment corrects vascular insulin resistance in hypertension / S. Verma, L. Yao, A. S. Dumont, J. H. McNeill // *Lippincott Williams & Wilkins.* – 2000. – Vol. 18, N 10. – P. 1445–1450.
367. Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality : evidence for distinct pathways : the Hoorn Study / H. J. Beijers, I. Ferreira, B. Bravenboer [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, N 9. – P. 1698–1703.
368. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance / E. Ferramini, M. Nannipieri, K. Williams [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, N 1. – P. 160–165.
369. Modulation of food intake by glucose in patients with type 2 diabetes / B. Schultes, A. Peters, M. Halschmid [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28 (12). – P.2884–2889.
370. Moriwaki Y. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus : relationship with diabetic nephropathy / Y. Moriwaki, T. Yamamoto, Y. Shibutani // *Metabolism.* – 2003. – Vol. 52, N 5. – P. 605–608.
371. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test / M. A. Abdul-Ghani, M. Matsuda, B. Balas, R. A. DeFronzo // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, N 1. – P. 89–94.
372. Nar A. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease / A. Nar, O. Gedik // *Acta Diabetol.* – 2009. – Vol. 46, N 2. – P. 113–118.

373. Naruse K. Activation of vascular protein kinase C-[beta] inhibits akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity-associated insulin resistance / K. Naruse, C. Rask-Madsen, N. Takahara // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, N 3. – P. 691–698.
374. Neel V. Diabetes mellitus : a “thrifty” genotype rendered detrimental by progress? / V. Neel // *Am. J. Hum. Genet.* – 1962. – Vol. 14, N 4. – P. 352–362.
375. Neshler R. Modeling phasic insulin release : immediate and time-dependent effects of glucose / R. Neshler, E. Cerasi // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 53–59.
376. Nesto R. W. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure : a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association / R. W. Nesto, D. Bell, R. O. Bonow // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 23. – P. 2941–2948.
377. New equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, N 9. – P. 604–612.
378. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes : predictors of liver fibrosis. / D. N. Amarapurka, A. D. Amarapurkar, N. D. Patel [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2006. – Vol. 5, N 1. – P. 30–33.
379. Nordquist L. The C-peptide fragment EVARQ reduces glomerular hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats / L. Nordquist, E. Moe, M. Sjöquist // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2007. – Vol. 23, N 5. – P. 400–405.
380. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats / J. T. Cheng, C. C. Huang, I. M. Liu [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, N 3. – P. 819–825.
381. Novel fat depot-specific mechanisms underlie resistance to visceral obesity and inflammation in 11{beta}-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient Mice / M. Wamil, J. H. Battle, S. Turban [et al.] // *Diabetes*. – 2011, Feb. 24 – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

382. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. M. Turek, C. Joshu, A. Kohsaka [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 308, N 5724. – P. 1043–1045.
383. Obesity and type 2 diabetes do not alter splanchnic cortisol production in humans / R. Basu, R. Singh, A. Basu [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 90, N 7. – P. 3919–3926.
384. Obesity : preventing and managing the global epidemic – report of a WHO Consultation on Obesity? [WHO / NUT / NCD / 98]. – Режим доступа: <http://www.who.int/dsa/cat97/zfaq.htm#Obesity>.
385. Ogawa Y. Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin / Y. Ogawa // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48, N 9. – P. 1822–1829.
386. Olefsky J. M. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferators-activated receptor [gamma] agonists / J. M. Olefsky // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, N 4. – P. 467–472.
387. Oral glyburide, but not glimepiride, blocks the infarct-size limiting effects of pioglitazone / Y. Ye, Y. Lin, J. R. Perez-Polo, Y. Birnbaum // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2008. – Vol. 22, N 6. – P. 429–436.
388. Ornithine decarboxylase, kidney size, and the tubular hypothesis of glomerular hyperfiltration in experimental diabetes / C. T. Scott, D. Aihua, B. Dingjiu [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107, N 2. – P. 217–224.
389. Osei K. Thiazolidinediones increase hepatic insulin extraction in African Americans with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. A pilot study of rosiglitazone / K. Osei, T. Gaillard, D. Schusterb // *Metabolism*. – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 24–29.
390. Participation of high glucose concentrations in neutrophil adhesion and surface expression of adhesion molecules on cultured human endothelial cells : effect of antidiabetic medicines / H. Omi, N. Okayama, M. Shimizu [et al.] // *J. Diab. Complic.* – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 201–208.

391. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ regulates expression of PDX-1 and NKX6.1 in INS-1 cells / J. A. Moibi, D. Gupta, L. T. Jetton [et al.] // *Diabetes* – 2007. – Vol. 56, N 1 – P. 88–95.
392. Phielox E. Type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function / E. Phielox, M. Mensink // *Physiol. Behav.* – 2008. – Vol. 94 (2). – P. 252–258.
393. Phillips P. J. Oral hypoglycaemics – a review of the evidence / P. J. Phillips, S. M. Twigg // *Aust. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 39, N 9. – P. 651–653.
394. Pioglitazone can ameliorate insulin resistance in low-dose streptozotocin and high sucrose-fat diet induced obese rats / S. Ding, Z. Shen, Y. Chen [et al.] // *Acta Pharmacol. Sinica.* – 2005. – Vol. 26, N 5. – P. 575–580.
395. Pioglitazone increases the number and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus / C. H. Wang, M. K. Ting, S. Verma [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152, N 6. – P. 1051–1058.
396. Pioglitazone prevents hypertension and reduces oxidative stress in diet-induced obesity / A. D. Dobrian, S. D. Schriver, A. A. Khraibi [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, N 1. – P. 48–56.
397. Pioglitazone reduces atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients / I. Masahiko, H. Akihiko, Y. Hiroshi [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 34–40.
398. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans / N. Stefan, B. Vozarova, T. Funahashi [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, N 6. – P. 1884–1888.
399. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism / O. Tschritter, A. Fritsche, C. Thamer [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, N 2. – P. 239–243.
400. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects / T. Tsunekawa, T. Hayashi, Y. Suzuki [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, N 2. – P. 285–289.

401. Plasma C peptide level and cognitive function among older women without diabetes mellitus / O. Okereke, S. E. Hankinson, F. B. Hu, F. Grodstein // *Arc. Int. Med.* – 2005. – Vol. 165, N 14. – P. 1651–1656.
402. Plasma leptin measurements in epidemiological investigation : comparison of two commonly used assays and estimate of regression dilution bias / R. Iacone, O. Russo, P. Russo [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 12, N 2. – P. 71–79.
403. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus / B. S. Youn, K. Y. Yu, H. J. Park [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 1. – P. 150–156.
404. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica / J. Lund, J. Arendt, S. M. Hampton [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 171, N 3. – P. 557–564.
405. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance : combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the insulin resistance atherosclerosis study / A. J. Hanley, K. Williams, C. Gonzalez [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, N 2. – P. 463–469.
406. Prevention of diet-induced obesity by dietary isomerized hop extract containing osohumulones, in rodents / H. Yajima, T. Noguchi, E. Ikeshima [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2005. – Vol. 29, N 8. – P. 991–997.
407. Preventing type 2 diabetes mellitus: room for residual risk reduction after lifestyle changes? / V. G. Athyros, K. Tziomalos, A. Karagiannis [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2010 – Vol. 16, N 34 – P. 3939-3947.
408. Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49, N 8. – P. 1711–1721.

409. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic / obese rats / M. Srinivasan, R. Aalinkeel, F. Song, M. Patel // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, Suppl. 4. – P. 984–990.
410. Raised alanine transaminase and decreased adiponectin are featured of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes / I. Hickman, J. Whitehead, J. Prins, G. Macdonald // *Diab. Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9, N 3. – P. 438–440.
411. Rajala M. W. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecular- β selectively impair insulin action on glucose production / M. W. Rajala, S. Obici, P. E. Scherer // *J. Clin. Investigation*. – 2003. – Vol. 111, N 2. – P. 225–230.
412. Ranganathan G. The translational regulation of lipoprotein lipase in diabetic rats involves the 3'-untranslated region of the lipoprotein lipase mRNA / G. Ranganathan, C. Li, P. Kern // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, N 52. – P. 40986–40991.
413. Recommendations for improving cholesterol measurement : a report from the laboratory standardization panel of the national cholesterol education program // NIH Publication. – 1990. – Vol. 90, N 1. – P. 2964.
414. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients : losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study / H. Ibsen, M. H. Olsen, K. Wachtell [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, N 2. – P. 198–202.
415. Relationship between plasma leptin and plasma insulin levels in type 2 diabetes patients before and after treatment with glibenclamide and glimepiride / S. K. Bhattacharya, M. Madan, P. Mahajan [et al.] // *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 52, N 1. – P. 43–52.
416. Relationship between vascular reactivity and lipids in Mexican-Americans with type 2 diabetes treated with pioglitazone / E. Wajsborg, A. Sriwijitkamol, N. Musi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 4. – P. 1256–1262.

417. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins : evidence for independent roles of age and sex / M. Cnop, P. J. Havel, K. M. Utzschneider // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46, N 4. – P. 459–469.
418. Relationship of plasma creatinine and lactic acid in type 2 diabetic patients without renal dysfunction / F. Liu, J. X. Lu, J. L. Tang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2009. – Vol. 122, N 21. – P. 2547–2553.
419. Relevance of uric acid in progression of type 2 diabetes mellitus. / A. Causevic, S. Semiz, A. Macic Dzankovic [et al.] // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 10, N 1. – P. 54–59.
420. Renal disease in obesity : the need for greater attention / P. Rutkowski, A. Klassen, K. Sebekova [et al.] // *J. Ren. Nutr.* – 2006. – Vol. 16, N 3. – P. 216–223.
421. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 5–20.
422. Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infarction / J. Gao, C. Chang Chua, Z. Chen [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2007. – Vol. 43, N 5. – P. 601–609.
423. Rodbard Y. W. American Association of Clinical Endocrinologists – medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus / Y. W. Rodbard, L. Blonde, S. S. Braithwaite // *Endocrine Practice*. – 2007. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 1–68.
424. Role of adipokines in complications related to obesity : a review. / M. Gnacińska, S. Małgorzewicz., M. Stojek [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 54, N 2. – P. 150–157.
425. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus : a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study / C. J. Bailey, A. Bagdonas, J. Rubes [et al.] // *Clin. Ther.* – 2005. – Vol. 27, N 10. – P. 1548–1561.

426. Rosiglitazone in Alzheimer's disease study group : efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease / M. E. Risner, A. M. Saunders, J. F. Altman [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2006. – Vol. 6, N 4. – P. 246–254.
427. Rosiglitazone reduces plasma insulin and its precursors while decreasing glycaemia in type 2 diabetes / N. P. Jones, B. Charbonnel, F. Lunnqvist [et al.] // *Diabetologia.* – 1999. – № 42, Suppl. 1. – A. 229.
428. Ruggenenti P. Time to abandon microalbuminuria? / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, N 7. – P. 1214–1222.
429. Ryysy L. Improvement of glycemic control by 1 year of insulin therapy leads to a sustained decrease in sE-selectin concentrations in type 2 diabetes / L. Ryysy, H. Yki-Järvinen // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, N 3. – P. 549–554.
430. Sadikot S. M. Risk of coronary artery disease associated with initial sulphonylurea treatment of patients with type 2 diabetes : a matched case-control study / S. M. Sadikot, C. E. Mogensen // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 82, N 3. – P. 391–395.
431. Sattar N. Predicting type 2 diabetes : a role for novel parameters or simple prediction models? / N. Sattar // *Clinical laboratory.* – 2005. – Vol. 29, N 2. – P. 7–11.
432. Scheen A. J. Is there a role for alpha-glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus? / A. J. Scheen // *Drugs.* – 2003. – Vol. 63, N 10. – P. 933–951.
433. Scutellaria baicalensis enhances the anti-diabetic activity of metformin in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats / V. Y. Waisundara, A. Hsu, D. Huang, B. K. Tan // *Am. J. Clin. Med.* – 2008. – Vol. 36, N 3. – P. 517–540.
434. Selection, validation, standardization, and performance of a designated comparison method for HDL-cholesterol for use in the cholesterol reference method laboratory network / M. Kimberly, E. Leary, T. Cole, P. Waymack // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol. 45, N 10. – P. 1803–1812.

435. Serum leptin in the development of insulin resistance and other disorders in the metabolic syndrome / R. Lichnovská, S. Gwozdzieviczová, R. Chlup, J. Hřebíček // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* – 2005. – Vol. 149, N 1. – P. 119–126.
436. Serum leptin levels in older patients with hip fracture – impact on peri-operative myocardial injury / A. A. Fisher, S. L. Goh, W. Srikusalankul [et al.] // *Am. Heart. Hosp. J.* – 2009. – Vol. 7, N 1. – P. 9–16.
437. Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in nondiabetic subjects / N. Tahara, S. I. Yamagishi, T. Matsui [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2010, Jul. 7. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
438. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance – the Chennai urban rural epidemiology study (CURES) / R. Deepa, K. Velmurugan, K. Arvind [et al.] // *Metabolism.* – 2006. – Vol. 55, N 9. – P. 1232–1238.
439. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients / A. Koch, O. A. Gressner, S. Edouard [et al.] // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13, N 3. – P. 95.
440. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers / N. Nakanishi, M. Okamoto, H. Yoshida [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 18, N 6. – P. 523–530.
441. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women : a prospective 21-year follow-up study / A. M. Strasak, C. C. Kelleher, L. J. Brant [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2008 – Vol. 125, N 2. – P. 232–239.

442. Serum γ -glutamyltransferase, triglyceride and total cholesterol are possible prediabetic risk markers in young Japanese men / Y. Akehi, Y. Tsutsumi, A. Tatsumoto [et al.] // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57, N 11. – P. 981–989.
443. Sethi G. TNF : a master switch for inflammation to cancer / G. Sethi, B. Sung, B. B. Aggarwal // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 1, N 13. – P. 5094–5107.
444. Sex hormones and adipocytokines in postmenopausal women / L. Siemińska, A. Cichoń-Lenart, D. Kajdaniuk [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2006. – Vol. 20, N 120 – P. 727–730.
445. Sharma A. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells / A. Sharma, J. Janke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40, N 5. – P. 609–611.
446. Shen Y. Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease? / Y. Shen, P. W. Peake, J. J. Kelly // *Nephrology.* – 2005. – Vol. 10, N 6. – P. 599–605.
447. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? / V. G. Athyros, K. Tziomalos, A. Karagiannis [et al.] // *Curr. Drug Targets.* – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 122–135.
448. Signals and pools underlying biphasic insulin secretion / J. Henquin, N. Ishiyama, M. Nenquin [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 60–67.
449. Singhal A. Adiponectin predicts insulin resistance but not endothelial function in young, healthy adolescents / A. Singhal, N. Jamieson, M. Fewtrell // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 8. – P. 4615–4621.
450. Sinha Roy R. Metformin is a GLP-1 secretagogue, not a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor / Roy R. Sinha, R. Bergeron, L. Zhu // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 284.
451. Sleep loss : a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes / K. Spiegel, K. Knutson, R. Leproult [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99, N 5. – P. 2008–2019.

452. So A. Uric acid transport and disease / A. So, B. Thorens // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, N 6. – P. 1791–1799.
453. Spiegel K. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function / K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, N 9188. – P. 1435–1439.
454. Standards of medical care in diabetes / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 4–36.
455. Stehouwer C. D. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease : analysis of potential mechanisms / C. D. Stehouwer, Y. M. Smulders // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, N 8. – P. 2106–2111.
456. Stivastava S. Insulin constitutively secreted by beta-cells is necessary for glucose-stimulated insulin secretion / S. Stivastava, H. Goren // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, N 8. – P. 2049–2056.
457. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects / S. Deng, M. Vatamaniuk, X. Huang [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, N 3. – P. 624–632.
458. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone acrp30/adiponectin implications for metabolic regulation and bioactivity / U. B. Pajvani, X. Du, T. P. Combs [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, N 11 – P. 9073–9085.
459. Stumvoll M. Multiple sites of insulin resistance : muscle, liver and adipose tissue / M. Stumvoll, S. Jacob // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107, N 2. – P. 107–110.
460. Systemic review : comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus / S. Bolen, L. Feldman, J. Vassy [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147, N 6. – P. 386–399.
461. Tamblyn R. The medical office of the 21st century (MOXXI) : effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care / R. Tamblyn // *CMAJ.* – 2003 – Vol. 169, N 6. – P. 549–556.

462. Tessary P. Metformin treatment of rats with diet-induced overweight and hypertriglyceridemia decreases plasma triglyceride concentration, while decreasing triglyceride and increasing ketone body output by the isolated perfused liver / P. Tessary, A. Tiengo // *Acta Diabetol.* – 2008. – Vol. 45, N 3. – P. 143–145.
463. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance : a placebo–controlled, randomized clinical trial / A. E. Caballero, A. Delgado, C. A. Aguilar-Salinas [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 8. – P. 3943–3948.
464. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus / The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329, N 14. – P. 977–986.
465. The hormone resistin links obesity to diabetes / C. M. Steppan, S. T. Bailey, S. Bhat [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 409, N 6818. – P. 307–312.
466. The potential role of resistin in atherogenesis / M. S Burnett, C. W Lee, T. D Kinnaird [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 182, N 2. – P. 241–248.
467. The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NHLBI Obesity Education Initiative / T. Wadden, W. Pories, S. Blair, Van S. Hubbard. – NIH : 2000, – 80 p.
468. The quantitative determination of CRP by latex agglutination photometric assay / O. Senju, Y. Takagi, K. Gomi [et al.] // *Jap. J. Clin. Lab. Automation.* – 1983. – Vol. 8, N 1. – P. 161–165.
469. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly : the cardiovascular health study / J. I. Barzilay, L. Abraham, S. R. Heckbert [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, N 10. – P. 2384–2389.
470. The relationship between serum uric acid level and metabolic syndrome : differences by sex and age in Taiwanese / W. K. Chiou, M. H. Wang, D. H. Huang [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 20, N 3. – P. 219–224.

471. The seventh report of the Joint National Committee on prevention evaluation and treatment of high blood pressure / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol 42, N 6. – P. 1206–1252.
472. Tijssen P. *Practice & Theory of Enzyme Immunoassays* / P. Tijssen. – Amsterdam : Elsevier, 1985. – 230 p.
473. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance / J. K. Kim, J. J. Fillmore, Y. Chen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 7522–7527.
474. TNF- α inhibitors // *Austral. Adverse Drug Reactions Bulletin*. – 2006. – Vol. 25, N 6. – P. 22–23.
475. TNF- α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations / A. M. Joussen, S. Doehmen, M. L. Le [et al.] // *Molec. Vision*. – 2009. – Vol. 15. – P. 1418–1428. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
476. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients / D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky // *Diabetes Care* – 2009. – Vol. 32, N 8. – P. 1479–1484.
477. Umpaichitra V. Plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-plasminogenactivator in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity / V. Umpaichitra, M. M. Hussain, S. Castells // *Pediatric Reseach*. – 2005. – Vol. 58, N 3. – P. 483–487.
478. Unger R. H. Regulation of fatty acid homeostasis in cells : novel role of leptin / R. H. Unger, Y. T. Zhou, L. Orci // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol. 96, N 5. – P. 2327–2332.
479. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men / X. Sui, T. S. Church, R. A. Meriwether [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 845–852.

480. Uric acid : a surrogate of insulin resistance in older women / L. K. Chen, M. H. Lin, H. Y. Lai [et al.] // *Maturitas*. – 2008. – Vol. 59, N 1. – P. 55–61.
481. Urinary albumin excretion, HMW adiponectin, and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery / S. D. Navaneethan, K. R. Kelly, F. Sabbagh [et al.] // *Obes. Surg.* – 2009, Nov. 20. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
482. Urinary tumour necrosis factor-excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients / J. F. Navarro, C. Mora, M. Muros, J. García // *Nephrol. Dialysis Transplant.* – 2006. – Vol. 21, N 12. – P. 3428–3434.
483. Vascular effects of glibenclamide vs. glimepiride and metformin in type 2 diabetic patients / E. J. Abbink, P. Pickkers, F. Van Rosendaal [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2002. – Vol. 19, N 2. – P. 136–143.
484. Wahren J. C-peptide is a bioactive peptide / J. Wahren, K. Ekberg, H. Jörnvall // *Diabetologia*. – 2007 – Vol. 50, N 3. – P.503–509.
485. Wallace T. Use and abuse of HOMA modeling / T. Wallace, J. Levy, D. Matthews // *Diabetes Care* – 2004. – Vol. 27, N 6. – P. 1487–1495.
486. Walter H. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus / H. Walter, G. Ludden // *Source Drugs*. – 2005. – Vol. 65, N 1. – P. 1–13.
487. Wang C. J. The relation between insulin resistance and left ventricular hypertrophy in patients with early chronic disease / C. J. Wang, X. R. Bao // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2009. – Vol. 48, N 1. – P. 999–1003.
488. Wang J. The orphan nuclear receptor Rev-erb alpha regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type 1 / J. Wang, L. Yin, M. A. Lazar // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, N 45. – P. 33842–33848.
489. Weber M. The telmisartan programme of research to show telmisartan end-organ protection (PROTECTION) Programme / M. Weber // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, Suppl. 6. – P. 37–46.

490. Westernized-like-diet-fed rats : effect on glucose homeostasis, lipid profile, and adipocyte hormones and their modulation by rosiglitazone and glimepiride / M. Schaalan, H. S. El-Abhar, M. Barakat, E. S. El-Denshary // *J. Diabetes Complications*. – 2009. – Vol. 23, N 3. – 199–208.
491. Weston P. J. Insulin resistance and hypertension : is impaired arterial baroreceptor sensitivity the missing link? / P. J. Weston // *Clin. Science*. – 2000. – Vol. 98, N 2. – P. 125–126.
492. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduced the incidence of new-onset diabetes / K. A. Jandeleit-Dahm, C. Tikellis, C. M. Reid [et al.] // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23, N 3. – P. 463–473.
493. Woodman R. J. Mechanisms, significance and treatment of vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus focus on lipid-regulating therapy / R. J. Woodman, G. T. Chew, G. F. Watts // *Drugs*. – 2005. – Vol. 65, N 1. – P. 31–74.
494. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women / C. H. Kroenke, D. Spiegelman, J. Manson [et al.] // *Am. J. Physiol*. – 2007. – Vol. 165, N 2. – P. 175–183.
495. World Health Organisation. Definition. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. [WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance]. – Режим доступа : <http://www.who.int>.
496. Yaggi H. K. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes / H. K. Yaggi, A. B. Araujo, J. B. McKinlay // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 3. – P. 657–661.
497. Yamauchi T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito // *Nature*. – 2003. – Vol. 423, N 6941. – P. 762–769.

498. Yang S. N. Cav2.3 channel and PKC [λ] : new players in insulin secretion / S. N. Yang, P. O. Berggren // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 16–20.
499. Yeh E. T. C-reactive protein : the pawn has been promoted to queen / E. T. Yeh, R. P. Palusinski // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2003. – Vol. 5, N 2. – P. 101–105.
500. Young A. Inhibition of glucagon secretion / A. Young // *Adv. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 52. – P. 151–171. – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
501. Zander R. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. I. Description of the method / R. Zander, W. Lang, H. U. Wolf // *Clin. Chim. Acta.* – 1984. – Vol. 136, N 1. – P. 83–93.
502. Zwitter P. A. The metabolic syndrome – a therapeutic challenge / P. A. Zwitter, G. Mancina. – Amsterdam : Van Zuden, 2007. – 99 p.


Сергій Васильович Васильович
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 керівник установи у якій впроваджена пропозиція
 (назва установи, підпис, прізвище, ініціали, дата, печатка установи)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетично обґрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу 2. (найменування пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, 79010, М.Львів, вул.Пекарська, 69, Кіхтяк О.П. (заклад-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів)
3. Джерело інформації про пропозицію:
 А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір "Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2" - методична карта" / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06. №17711.
 Кіхтяк О.П.Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006, - 161 с.
4. Впроваджено у 2010 р. _____
 (найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження – 2010 р.
6. Загальна кількість спостережень 92 особи.
7. Ефективність впровадження – висока.

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
• Зменшення частоти патогенетично необґрунтованих призначень	89%	88%
• Скорочення терміну добору оптимального лікування цукрового діабету 2-го типу	84%	81%

8. Зауваження, пропозиції – немає.
 Відповідальний за впровадження
 (посада, підпис, прізвище, ініціали)

Міурарова О.М. Васильович
зав.кафедрою ендокринології
 « 5 » 05 2010 р

“Затверджую”



Головний лікар ЛОЕД
Вендзилович Ю М

керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
(назва установи, підпис, прізвище, ініціали, дата, печатка установи)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетично обгрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу 2.
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, 79010, м.Львів, вул. Пекарська, 69, Кіхтяк О.П.
3. Джерело інформації про пропозицію:
 - А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір “Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2” – методична карта” / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06 №17711.
 - Кіхтяк О.П. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006. – 161 с.
4. Впроваджено в Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, кафедра ендокринології.
5. Термін впровадження з 2006 по 2010 рр.
6. Загальна кількість спостережень 68 осіб.
7. Ефективність впровадження – висока.

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
• Зменшення частоти патогенетично необгрунтованих призначень	87%	81%
• Скорочення терміну добору оптимального лікування цукрового діабету 2-го типу	90%	86%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, прізвище, ініціали)



“ 9 ” червня 2010 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач ПРР і КД (для дорослих) ДУ «НЦРМ

НАМН України», к.м.н. А.А. Гасанов

(керівник установи, де проведено впровадження)

« 18 » XI 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетично обґрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу (найменування пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, 79010, М.Львів, вул.Пекарська, 69, Кіхтяк О.П.
3. (заклад-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів)
4. Джерело інформації про пропозицію:
А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір "Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2" - методична карта" / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06. №17711.
Кіхтяк О.П.Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006, - 161 с.
5. Впроваджено у 2010 Впроваджено у 2010р., Поліклініці радіаційного реєстру і КД (для дорослих) ДУ «НЦРМ НАМН України», м.Київ
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
6. Термін впровадження – 2010 р.
7. Загальна кількість спостережень 103 особи.
8. Ефективність впровадження – висока.

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
• Зменшення частоти патогенетично необґрунтованих призначень	84%	79%
• Скорочення терміну добору оптимального лікування цукрового діабету 2-го типу	88%	83%

9. Зауваження, пропозиції – немає.
10. Відповідальний за впровадження зав. відділенням КЕР для дорослих

Р.О. Трунова



"Затверджую"

керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
(назва установи, підпис, прізвище, ініціали, дата, печатка установи)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетично обгрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу 2.
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, 79010, м.Львів, вул. Пекарська, 69, Кіхтяк О.П.
3. Джерело інформації про пропозицію:
 - А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір "Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2" – методична карта" / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06 №17711.
 - Кіхтяк О.П. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006. – 161 с.
4. Впроваджено в Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, кафедра ендокринології.
5. Термін впровадження з 2006 по 2010 рр.
6. Загальна кількість спостережень 89 осіб.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впроваджує
Скорочення термінів підбору ліків.	Виразна	Виразна
Підвищення ефективності лікування.	Виразне	Виразна
Зменшення фінансових перезитрат хворого.	Виразна	Помірна
Економія бюджетних коштів клінічної бази.	Помірна	Помірна

8. Зауваження, пропозиції. Спробувати пропозицію у загальних терапевтичних відділеннях у хворих на цукровий діабет 2-го типу і супутні захворювання.

Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, прізвище, ініціали)



"21" XII 2010 р.

“Затверджую”




керівник установи у якій впроваджена пропозиція


(назва установи, підпис, прізвище, ініціали, дата, печатка установи)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетично обґрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу 2.
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра ендокринології, 79010, м.Львів, вул.Пекарська, 69, Кіхтяк О.П.
(заклад-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів)
3. Джерело інформації про пропозицію:
 - А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір “Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2” - методична карта” / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06. №17711.
 - Кіхтяк О.П.Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006, - 161 с.
4. Впроваджено у 2010 р. Одеський обласний ендокринологічний диспансер
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження – 2011 р.
6. Загальна кількість спостережень 112 осіб.
7. Ефективність впровадження – висока.

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
• Зменшення частоти патогенетично необґрунтованих призначень	83%	80%
• Скорочення терміну добору оптимального лікування цукрового діабету 2-го типу	91%	87%

8. Зауваження, пропозиції – немає.
Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

 «9» січня 2011 р

"Затверджую"

В.А. Толдоб

31.12.10.

керівник установи у якій впроваджена пропозиція

(назва установи, підпис, прізвище, ініціали, дата, печатка установи)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетично обґрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу 2. (найменування пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, 79010, М.Львів, вул. Пекарська, 69, Кіхтяк О.П. (заклад-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів)
3. Джерело інформації про пропозицію:
А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір "Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2" - методична карта" / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06. №17711.
Кіхтяк О.П. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006, - 161 с.
4. Впроваджено у 2010 р. з 01.01.10 по 31.12.10
І МКЛ, м.Полтава, індекс впровадження
(найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження – 2010 р.
6. Загальна кількість спостережень 132 осіб.
7. Ефективність впровадження – висока.

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
• Зменшення частоти патогенетично необґрунтованих призначень	82%	78%
• Досягнення компенсації цукрового діабету 2-го типу	79%	75%

8. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, прізвище, ініціали)

«31» 12 2010 р

Зав. від. К Кавуанічів С.С.

«Затверджую»

О.П. Кіхтяк

Кіхтяк О.П.

керівник установи у якій впроваджена пропозиція

(назва установи, підпис, прізвище, ініціали, дата, печатка установи)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетично обґрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу 2. (найменування пропозиції для впровадження)
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, 79010, М.Львів, вул. Пекарська, 69, Кіхтяк О.П. (заклад-розробник, його поштова адреса, прізвище, ім'я та по-батькові авторів)
3. Джерело інформації про пропозицію:
 А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір «Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2» - методична карта / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06. №17711.
 Кіхтяк О.П. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006, - 161 с.
4. Впроваджено у 2010 р. Івано-Франківська ОКЛ

 (найменування лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження – 2010 р.
6. Загальна кількість спостережень 147 осіб.
7. Ефективність впровадження – висока.

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
• Зменшення частоти неадекватного лікування	79%	72%
• Досягнення компенсації цукрового діабету 2-го типу	83%	75%

8. Зауваження, пропозиції – немає.
 Відповідальний за впровадження _____ «24» _____ XII 2010 р.
 (посада, підпис, прізвище, ініціали)

Зав. мед. відділенням
Сидіхаско



“Затверджую”



Дина 10.06.06
 Ірина Іванівна
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
 (назва установи, підпис, прізвище, ініціали, дата, печатка установи)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. Патогенетично обґрунтований вибір лікування хворих на цукровий діабет типу 2.
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології, 79010, м.Львів, вул. Пекарська, 69, Кіхтяк О.П.
3. Джерело інформації про пропозицію:
 - ✓ А.с. 17635 Україна. Науково-практичний твір “Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2” – методична карта” / О.П.Кіхтяк (Україна). – заявл. 26.06.06 №17711.
 - ✓ Кіхтяк О.П. Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2. – К.: Софія-А, 2006. – 161 с.
4. Впроваджено в ендокринологічне відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новачка
5. Термін впровадження з 2006 по 2010 рр.
6. Загальна кількість спостережень 78 осіб.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впроваджує
Скорочення термінів підбору ліків.	Висока	Висока
Підвищення ефективності лікування.	Висока	Висока
Зменшення фінансового навантаження на хворого.	Висока	Висока

8. Зауваження, пропозиції. Апробувати пропозицію у загальних терапевтичних відділеннях у хворих на цукровий діабет 2-го типу і супутні захворювання.

Відповідальний за впровадження

(посада, підпис, прізвище, ініціали)

 "17" 02 2018 р.

“Затверджую”

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету імені Данила
Галицького МОЗ України

Член-кореспондент АМН України
професор Гжегоцький М.Р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дистанційної роботи здобувача
Кіхтяк Олесі Павлівни на тему “Патогенетичні мішені інсулінорезистентності при
цукровому діабеті типу 2 та шляхи її корекції”

Ми, нижчепідписані, голова і члени комісії склали даний акт про те, що у Львівському національному медичному університеті з 2010/2011 навчального року впроваджено в навчальний процес викладання на кафедрі ендокринології результати дисертаційної роботи Кіхтяк Олесі Павлівни (кафедра ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького).

У курс лекцій та практичних занять для студентів медичного факультету №1 впроваджено такі дані:

1. Схема вибору антидіабетичного засобу з огляду на маркери інсулінорезистентності
2. У педагогічний процес впроваджено дані монографії “Патогенетичне лікування цукрового діабету типу 2” (Автор Кіхтяк О.П., 2006. – 161 с.)

Вищеописані положення дисертації використовуються у викладанні тем, що стосуються цукрового діабету 2-го типу.

Голова комісії, професор

Сергієнко О.О.

Члени комісії:

Доцент

Макар Р.Д.

Доцент

Сафонова О.В.