

**Перспективи корекції порушень вуглеводного обміну
при метаболічному синдромі
(Огляд літератури)**

**С.В. ЛАТИШЕНКО, А.А. ВОРОНКО, Б.В. ЕПШТЕЙН,
А.І. БУЖЕНКО, А.С. КОСЯНЧУК**

Резюме. В статті шляхом мета-аналізу сучасних світових науково-практичних медичних літературних джерел визначені новітні гіпоглікемічні препарати, що ідоді можуть застосовуватися в корекції порушень вуглеводного обміну при метаболічному синдромі і цукровому діабеті типу.

Ключові слова: вуглеводний обмін, цукровий діабет типу 2, метаболічний синдром, гіпоглікемічні препарати.

Метаболічний синдром (МС) є **актуальною** проблемою сьогодення, що зумовлена значною розповсюдженістю захворювань, патогенетично об'єднаних в цей синдром, формуванням так званого синдрому взаємного обтяження і збільшенням захворюваності на захворювання, патогенетично об'єднані в МС в людській популяції загалом і серед військовослужбовців зокрема [1].

За даними ВООЗ біля 30% мешканців планети страждають на зайву вагу і чисельність цих осіб прогресивно збільшується кожні 10 років на 10%.

В осіб з ожирінням імовірність розвитку артеріальної гіпертензії на 50% вище, ніж в осіб з нормальною масою тіла [2]. Підвищена летальність асоціюється зі збільшеною масою тіла і зумовлена серцево-судинною патологією [3]. Серцево-судинна захворюваність зростає зі збільшенням маси тіла. Ця тенденція виявлена у відношенні ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, раптової смерті і мозкового інсульту. Ожиріння є достовірним незалежним фактором серцево-судинних захворювань.

Порушення обміну речовин, насамперед вуглеводного упритул до цукрового діабету (ЦД) типу 2 часто є невід'ємною складовою МС. В свою чергу ЦД типу 2 широко розповсюджений в усіх країнах світу. За даними ВООЗ в теперішній час в світі нараховується біля 200-х млн хворих на діабет.

Розповсюдженість ЦД в теперішній час в популяції становить 5–6% і має прогресивну тенденцію до подальшого збільшення, особливо це стосується вікових груп старше 40 років. Пацієнти з ЦД типу 2 становлять 85–90% загальної кількості хворих на ЦД. Доцільність раннього виявлення і проведення комплексного лікування ЦД типу 2 пов'язана з ранньою інвалідизацією і високою смертністю, викликаними серцево-судинними і неврологічними ускладненнями [4].

Актуальною ця проблема є і для Збройних Сил України. Патологія серцево-судинної системи займає одне з провідних місць в структурі загальної

захворюваності у військовослужбовців і є основною причиною професійної дискваліфікації військовослужбовців за медичними показниками [5].

Епідемічна розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) і цукрового діабету (ЦД) типу 2 і усвідомлення того, що досягнення певного цільового рівня глікемії може зменшити смертність, зробили корекцію гіперглікемії пріоритетним напрямком в лікуванні ЦД типу 2 зокрема і МС взагалі.

Синтез нових цукрознижуючих препаратів доповнює рекомендації по зміні способу життя, призначенню інсулінотерапії, метформіна, препаратів сульфанілсечовини, збільшуючи кількість можливих комбінацій для лікування МС та ЦД типу 2. До недавнього часу в лікуванні ЦД типу 2, використовувалися 3 групи препаратів: похідні сульфанілсечовини (глібенкламід, манініл, діабетон, глюренорм, амаріл), бігуаніди (метформін, сіафор) та інгібітори α -глікозидаз (глюкобай, акарбоза).

Протягом новітнього століття синтезовані нові групи цукрознижуючих препаратів (7 груп):

- тіазолідиндіони, глітазони (піоглітазон, розиглітазон);
- глюкагоноподібні агоністи пептиду 1-го типу, міметики інкретинів (екзенатид, байетта, ліраглутид);
- глініди (репаглінід, натеглінід);
- агоністи рецепторів амліліну, амліноміметики (прамлінтид, симлін);
- інгібітори діпептидил-пептидази-4 (ситагліптин, янувія, вилдагліпін, саксагліптин);
- подвійні (α/γ) агоністи ядерного пероксисомального проліфераторно-активаторного рецептора (тезаглітазар, мураглітазар);
- антагоністи каннабіоїдних рецепторів 1-го типу (римонабант).

Консенсус з лікування ЦД American Diabetes Association European Association for the Study of Diabetes, опублікований в січні 2008 року, був доповнений інформацією відносно безпечності призначення тіазолідиндіонів, а також новими відомостями відносно ефективності і безпечності інших класів гіпоглікемічних препаратів.

В теперішній час корекція гіперглікемії є пріоритетним напрямком в лікуванні порушень вуглеводного обміну (ЦД, насамперед типу 2, порушеної толерантності до глюкози, порушеної глікемії натще тощо).

Досягнення рівнів глікемії, близьких до таких в здорових осіб, має значний позитивний ефект щодо запобігання розвитку притаманних ЦД ускладнень – порушень мікроциркуляції, включаючи ретино-, нейро- і нефропатію, а також зниження ризику розвитку кардіоваскулярних подій.

Тіазолідиндіони, глітазони (піоглітазон, актос, розиглітазон, авандія, рогліт) підвищують чутливість м'язової, жирової тканин і печінки до інсуліну, знижують рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 0,5–1,4%. Вони мають більш тривалий ефект, ніж препарати сульфанілсечовини. Найбільш частими побічними ефектами їхнього застосування є збільшення

маси тіла, затримка рідини в організмі і, відповідно, збільшення ризику розвитку застійної серцевої недостатності упритул до периферичних набряків, підвищення атерогенності ліпідного профілю крові, підвищення ламкості кісток [6, 7].

При цьому, побічні ефекти щодо затримки рідини в організмі, збільшення ризику розвитку застійної серцевої недостатності, підвищення атерогенності ліпідного профілю крові більш виражені у розиглітазона.

В окремих дослідженнях спостерігалось збільшення підшкірної жирової клітковини за рахунок зменшення вмісту вісцерального жиру. Тіазолідиндіони мають позитивний (піоглітазон) і нейтральний (розиглітазон) ефекти на ліпідний профіль крові [6, 7].

Окремі мета-аналізи показали, що застосування піоглітазона дозволяє знизити ризик розвитку інфаркту міокарда на 30–40% [6, 7].

В теперішній час тіазолідиндіони призначаються для лікування ЦД (нормалізації глікемії) в якості монотерапії, а також в комбінації з бігуанідами (метформіном, сіафором), препаратами сульфанілсечовини, глінідами, інсуліном [6, 7].

Глюкагоноподібні агоністи пептиду 1-го типу або міметики інкретинів (екзенатид, баста, ліраглутид) синтезуються в нормі в тонкому кишківнику, викликають глюкозостимульовану секрецію інсуліну.

Екзенатид є гомологом людського глюкагоноподібного агоніста пептиду, але має більш тривалий напівперіод циркуляції. Він зв'язується з відповідним рецептором β -клітини підшлункової залози і викликає глюкозостимульовану секрецію інсуліну. Він здатний знижувати рівень HbA_{1c} на 0,5–1%, головним чином шляхом зниження рівня постпрандіальної глікемії. Також знижує секрецію глюкагону і перистальтику шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Не викликає гіпоглікемію, однак в 30–45% випадків викликає ускладнення з боку ШКТ – нудоту, блювоту, діарею. Може призводити до зменшення маси тіла на 2–4 кг за 6 місяців, що пов'язано з побічними ефектами з боку ШКТ. За результатами окремих досліджень екзенатид підвищує ризик розвитку панкреатиту. В теперішній час екзенатид призначається в якості монотерапії, а також в комбінації з бігуанідами, препаратами сульфанілсечовини, тіазолідиндіонами [7–9].

Глініди (репаглілід, ново-норм, натеглілід, старлікс), як і препарати сульфанілсечовини, стимулюють секрецію інсуліну, хоча мають інший механізм зв'язування з рецепторами. Вони мають менший напівперіод циркуляції і повинні призначатися частіше. Серед двох основних препаратів цього класу репаглілід є майже таким же ефективним, як бігуаніди і препарати сульфанілсечовини, знижуючи рівень HbA_{1c} на $\approx 1,5\%$. Натеглілід менш ефективний. Ризик збільшення маси тіла майже такий же, як і у препаратів сульфанілсечовини, ризик розвитку гіпоглікемії менш виражений у натегліліда, ніж у репагліліда [6, 7].

Агоністи рецепторів аміліну або аміліноміметики (прамлінтид, симлін) є синтетичними аналогами нейроендокринного гормону β -клітин підшлункової залози аміліну, провідними властивостями котрого є зниження постпрандіальної глікемії, зменшення коливань глікемії протягом доби, посилення відчуття насичення, що сприяє потенційній втраті ваги, і зменшення потреби в інсуліну під час прийому їжі [9].

Амілін, подібно інсуліну, відсутній взагалі або є в недостатній кількості в пацієнтів з ЦД (залежно від його типу). Тобто при ЦД типу 1 виявляється абсолютний дефіцит аміліну, а при ЦД типу 2 – його відносний дефіцит.

Призначаються препарати цієї групи підшкірно перед прийомом їжі. Механізм їхньої дії полягає в зниженні синтезу глюкагону, рівня постпрандіальної глікемії, уповільненні проходження їжі по ШКТ. Вони здатні знижувати рівень HbA_{1c} на 0,5–1,0%. Серед побічних ефектів $\approx 30\%$ пацієнтів відмічають симптоми з боку ШКТ (насамперед нудота), імовірно зменшення маси тіла на 1–1,5 кг за 6 місяців, імовірний розвиток гіпоглікемії. Сьогодні препарат застосовується в якості додаткової терапії в поєднанні з інсуліном або його аналогами. В світовій науці і практиці накопичений малий досвід використання препаратів цієї групи. Аміліноміметики мають високу ціну [9].

Інгібітори діпептидил-пептидази-4 (DPP-4) ситагліптин, янувія, вилдагліпін, саксагліптин відносяться до протеїнів клітинної мембрани, присутні в багатьох тканинах, включаючи імунні клітини. Інгібітори DPP-4 блокують ферменти, що розщеплюють глікопротеїди-1 (ГЛП-1). Це сприяє більш тривалій циркуляції в крові ГЛП-1, а тому механізм їхньої дії подібний до механізму дії глюкагоноподібних агоністів пептиду 1-го типу (міметиків інкретинів) [10, 11].

Препарати цієї групи посилюють глюкозостимульовану секрецію інсуліну, знижують секрецію глюкагона. За результатами досліджень інгібітори DPP-4 здатні знижувати рівень HbA_{1c} на 0,5–0,8%, нейтральні по відношенню до маси тіла, достатньо добре переносяться, не викликають гіпоглікемію, мають такі ж побічні ефекти, як і глюкагоноподібні агоністи пептиду 1-го типу (міметики інкретинів) [10, 11].

Інгібітори DPP-4 можуть призначатися в якості монотерапії або в комбінації з бігуанідами. Потрібне дослідження взаємозв'язку призначення інгібіторів DPP-4 з імунними процесами, оскільки є дані про збільшення кількості респіраторних захворювань в пацієнтів, що приймають ці препарати [10, 11].

Подвійні агоністи ядерного пероксисомального проліфераторно-активаторного рецептора (α/γ -PPAR) тезаглітазар, мураглітазар одночасно впливають на вуглеводний і ліпідний обміни. Прогнозується, що вони будуть застосовуватися в лікуванні МС. Але в теперішній час в світовій медичній науці і практиці накопичений малий досвід використання цих препаратів. Також ці препарати відрізняє висока ціна [9].

Антагоністи каннабіоїдних рецепторів 1-го типу (римонабант) сприяють зниженню маси тіла, сприяючи покращенню метаболізму і зниженню серцево-судинних ризиків шляхом суттєвого підвищення рівня антиатеросклеротичного чинника, котрим виступає холестерин ліпопротеїдів високої густини, зниження концентрації в крові тригліцеридів, зниження рівнів артеріального тиску, поліпшення контролю за глікемією. Проте, ці препарати можуть сприяти невмотивованим змінам настрою. В світовій науці і практиці накопичений малий досвід їхнього використання і вони мають високу ціну [9].

Слід зазначити, що досвід застосування перерахованих вище семи груп новітніх препаратів незначний. Ця обставина, а також особливість труда військовослужбовців зобов'язують відноситися до них з обережністю. Але серед широкого спектру цих новітніх гіпоглікемізатів, можливе застосування лише тіазолідиндіонів (глітазонів).

Література

1. Банніков В.М. Метаболічний синдром в практиці військового лікаря загальної практики / В.М. Банніков, А.А. Воронко // Сучасні аспекти військової медицини: Збірник наукових праць Головного військового клінічного госпіталю МО України. – К., 2007. – Вип. 12. – С. 271–280.
2. Stamler J. Epidemic obesity in the United States / J. Stamler // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 150. – P. 1040–1044.
3. Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease / M. Stern // Metabolism. – 1995. – Vol. 44, № 3. – P. 1–3.
4. Zimmet P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // Diabetic medicine. – 2003. – Vol. 20, № 9. – P. 693–702.
5. Кравченко А.М. Чорнобильська катастрофа як фактор ризику серцево-судинних захворювань у військовослужбовців-ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / А.М. Кравченко // Військова медицина України. – 2004. – № 1–2. – С. 44–49.
6. Довідник лікарських засобів в 2 т. / гол. ред. В.Т. Чумак. – К.: Моріон, 2007. – ISBN 978-966-2066-01-2. – Т. 2. – С. 105–109. – ISBN 978-966-2066-03-6.
7. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» / гол. ред. О.П. Волосовец. – М., 2008. – С. 118–127. – ISBN 966-673-077-4.
8. Long term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus / R.E. Ratner, D. Maggs, L.L. Nielsen, A.H. Stonehouse et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2006. – In Press.
9. Shah P. Glucagon physiology, pathophysiology and prospects of glucagons antagonists for the treatment of diabetes / P. Shah, A. Vella, R.A. Rizza // Int. Diabetes Monitor. – 2005. – Vol. 17, № 6. – P. 3–10.
10. DeFronzo R. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes / R. DeFronzo, R. Ratner, J. Han // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 1092–1100.

11. Kendall D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea / D. Kendall, M. Riddle, J. Rosenstock // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 1083–1091.

**Перспективы коррекции нарушений углеводного обмена
при метаболическом синдроме
(Обзор литературы)**

**С.В. ЛАТЫШЕНКО, А.А. ВОРОНКО, Б.В. ЭПШТЕЙН,
А.И. БУЖЕНКО, А.С. КОСЯНЧУК**

Резюме. В статье методом мета-анализа современных мировых научно-практических медицинских литературных источников определены новейшие гипогликемические препараты, которые могут применяться в коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2. Определены новейшие гипогликемические препараты, которые могут применяться у военнослужащих, учитывая особенности их профессиональной деятельности.

Ключевые слова: углеводный обмен, сахарный диабет типа 2, метаболический синдром, гипогликемические препараты.

**Prospects of correction of disturbances of carbohydrate metabolism
at the metabolic syndrome
(The literature review)**

**S. LATYSHENKO, A. VORONKO, B. EPSTEIN,
A. BUZHENKO, A. KOSJANCHUK**

Summary. In article the method of the meta-analysis of modern world scientifically-practical medical references defines the newest hypoglycemic preparations which can be applied in correction of disturbances of carbohydrate metabolism at a metabolic syndrome and type 2 diabetes. The newest hypoglycemic preparations which can be applied at military men are defined, considering features of their professional work.

Key words: carbohydrate metabolism, type 2 diabetes, a metabolic syndrome, hypoglycemic preparations.