

О.П. Кіхтяк

## ПІОГЛІТАЗОН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів*

### ВСТУП

ВООЗ визнала цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) неінфекційною епідемією. За останнє десятиріччя з'явилися рекомендації різних організацій щодо лікування ЦД-2, між алгоритмами яких знаходимо суттєві розбіжності.

Крім поширеного варіанту призначення метформіну як препарату першої лінії, пропонується також робити вибір засобу й серед інших груп (тіазолідиндіони, інгібітори альфа-глюкозидази, інгібітори дипептидилпептидази 4) у вигляді монотерапії. Зокрема, за даними консенсусу ААСЕ/АСЕ (2009 р.) і низки публікацій, рекомендують розглядати препаратом першої лінії піоглітазон з групи тіазолідиндіонів [1].

У патогенезі ЦД-2 фігурують чотири патогенетичні складові: інсулінорезистентність, неадекватна секреція інсуліну (спочатку підвищена, а пізніше знижена), підвищена продукція глюкози печінкою, знижений вміст глюкагоноподібного пептиду 1. Якщо метформін, похідні сульфанілсечовини та інсулін діють на один або два дефекти, то PPAR- $\gamma$ -агоністи "покривають" три мішені [2]. З'ясовано також, що додавання тіазолідиндіонів до інших препаратів або використання в монотерапії можуть зберегти функцію  $\beta$ -клітин впродовж 3-5 років і довше, підтримуючи зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у межах 0,5-1,5% [2,3].

Проривом у розумінні механізму дії тіазолідиндіонів стало з'ясування того факту, що рецептором для діючої речовини цих ліків є ядерний транскрипційний чинник PPAR- $\gamma$ , який раніше був відомий як ключовий для адипогенезу. Тіазолідиндіони приєднуються до лігандзв'язувального домену та посилюють транскрипцію цільових генів. Найбільша експресія PPAR- $\gamma$  спостерігається у жировій тканині, хоча може бути суттєвою і в інших місцях (імунні клітини, клітини судинної стінки) і менш вираженою – у м'язах і печінці [4,5]. Незважаючи на те, що PPAR- $\gamma$  експресуються головним чином у жиро-

вій тканині, принциповою здатністю їх агоністів є транспорт глюкози у м'язи [6].

Метою нашого дослідження було з'ясування закономірностей змін вмісту маркерів інсулінорезистентності та глікемії під впливом піоглітазону у хворих із вперше виявленим ЦД-2.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

До дослідження увійшли 28 хворих із вперше виявленим ЦД-2 (середній вік  $45 \pm 7$  років), із них 17 жінок і 11 чоловіків. Хворих відбирали під час здійснення консультацій на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Хворі отримували піоглітазон залежно від необхідності у дозі від 15 мг до 30 мг зранку з метою досягнення цільового рівня HbA1c  $< 6,5\%$ . Тривалість лікування становила  $102 \pm 7$  днів. Перед початком і після курсу терапії у хворих визначали рівень HbA1c, концентрацію глюкози у крові натще, вміст інсуліну, С-пептиду, адипонектину, чинника некрозу пухлин альфа (ЧНП- $\alpha$ ), вивчали дані ліпідограми, обчислювали індекс HOMA-IR.

Вміст глюкози, HbA1c, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ і холестерину ЛПНЩ визначали на біохімічному аналізаторі "COBAS INTEGRA 400 plus". Вміст ЧНП- $\alpha$ , С-пептиду, інсуліну визначали імунохемилюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі Immulite 1000, адипонектин – імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі Sunrise Tecan.

HOMA-індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR) обчислювали за формулою: глюкоза натще (ммоль/л)  $\times$  інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення "Excel" (Microsoft, США) та "Statistika 6.0" (Statsoft, США). Різницю між порівнюваними вибірками за відповідним параметром оцінювали як вірогідну за  $p \leq 0,05$ . Для опису отриманих результатів також використовували тенденцію до вірогідності змін –  $0,05 < p < 0,1$  [7].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після лікування піоглітазоном вміст інсуліну ( $p=0,041$ ), ЧНП- $\alpha$  ( $p=0,022$ ), HbA1c ( $p=0,008$ ), глюкози натще ( $p=0,050$ ) а також індекс НОМА-IR ( $p=0,031$ ) вірогідно знижувалися, тоді як рівень адипонектину вірогідно підвищився ( $p=0,001$ ).

Лабораторні показники перед початком і після лікування піоглітазоном обстежених хворих на ЦД-2 наведено у табл. 1.

Слід зауважити, що індекс НОМА-IR зменшувався значніше внаслідок редукції рівня інсуліну натще. Тенденцію до вірогідного зниження констатовано для рівнів ЛПНЩ ( $p=0,057$ ) і тригліцеридів ( $p=0,051$ ). Вірогідних змін для рівнів С-пептиду, ЛПВЩ, загального холестерину не спостерігали.

За нашими даними, піоглітазон знижував рівень ЧНП- $\alpha$ . Сьогодні відомо, що надмір жирових відкладень піддається некрозу й апоптозу, запускаючи процеси запалення, та сприяє інсулінорезистентності [8]. До цього причетні цитокіни, зокрема ЧНП- $\alpha$ , який відіграє роль міжклітинного комунікатора. ЧНП- $\alpha$  вважають потужним індуктором ендотеліального апоптозу та активації лейкоцитарної адгезії: доведено його вплив на розвиток смерті ретинальних клітин за діабетичної ретинопатії [9]. Тому вважають, що препарати, які пригнічують активацію ЧНП- $\alpha$ , можуть бути засобом профілактики й лікування судинних уражень у пацієнтів із ЦД-2. Описується також, що піоглітазон здатний пом'якшувати післяінсультний стан і справляти кардіопротекторну дію. З'ясована нами властивість

вірогідно знижувати вміст ЧНП- $\alpha$ , підвищувати вміст адипонектину є додатковим лабораторним підтвердженням його сприятливого впливу у цих напрямках.

Позитивний вплив піоглітазону на рівень інсуліну, індекс НОМА-IR, вміст адипонектину підтверджує його здатність пригнічувати інсулінорезистентність. Вірогідне підвищення вмісту адипонектину під впливом піоглітазону свідчить про його виражену дію на інсулінорезистентність жирової тканини (місце основного синтезу адипонектину) та опосередковану – на інсулінорезистентність м'язів і судин (мішені впливу адипонектину). За даними багатьох авторів, адипонектин слід розглядати як судинопротекторний і гіпоглікемічний чинник, рівень якого зворотно корелює з гіперінсулінемією [10].

Здатність піоглітазону знижувати рівень інсуліну без впливу на вміст С-пептиду може свідчити про периферичне зв'язування інсуліну з рецепторами, що й приводить до зменшення його вмісту в крові.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлене зниження вмісту інсуліну під впливом піоглітазону на тлі відсутності змін рівня С-пептиду свідчить про периферичне зв'язування інсуліну з рецепторами, що приводить до зменшення його рівня в крові, що підтверджено позитивним впливом піоглітазону на рівень периферичних маркерів інсулінорезистентності – адипонектин і чинник некрозу пухлин  $\alpha$ .

2. Призначення піоглітазону сприяло зниженню інсулінорезистентності за показниками

Таблиця 1

Досліджувані показники перед початком і після лікування піоглітазоном у хворих на ЦД-2 ( $M \pm m$ ,  $n=28$ )

Показник	Перед початком лікування	Після лікування	p
Глюкоза, ммоль/л	11,09 $\pm$ 0,72	7,05 $\pm$ 0,77	0,050**
Заг. холестерин, ммоль/л	5,96 $\pm$ 0,24	6,01 $\pm$ 0,25	0,700
Тригліцериди, ммоль/л	2,97 $\pm$ 0,63	1,82 $\pm$ 0,13	0,051*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 $\pm$ 0,05	1,32 $\pm$ 0,04	0,156
ЛПНЩ, ммоль/л	3,73 $\pm$ 0,16	3,03 $\pm$ 0,19	0,057*
HbA1c, %	9,16 $\pm$ 0,38	7,96 $\pm$ 0,51	0,008**
ЧНП- $\alpha$ , пг/мл	13,72 $\pm$ 1,04	10,85 $\pm$ 0,67	0,022**
С-пептид, пмоль/л	833,90 $\pm$ 57,67	716,91 $\pm$ 58,56	0,160
Інсулін, мМО/мл	10,35 $\pm$ 1,37	7,12 $\pm$ 0,86	0,041**
НОМА-IR, ум.од.	5,55 $\pm$ 0,77	3,57 $\pm$ 0,48	0,031**
Адипонектин, мкг/мл	8,83 $\pm$ 0,63	16,21 $\pm$ 2,15	0,001**

Примітка: \*\* –  $p < 0,05$ ; \* –  $0,05 < p < 0,1$ .

вмісту HbA1c, інсуліну натще, глюкози в крові натще, адипонектину.

3. Вірогідне підвищення вмісту адипонектину під впливом піоглітазону свідчить про його виражену дію на інсулінорезистентність жирової тканини (місце основного синтезу адипонектину) та опосередковану – на інсулінорезистентність м'язів і судин (мішені впливу адипонектину).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *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.
2. *Managing type 2 diabetes: going beyond glycaemic control* / M.W. Stolar, B.J. Hoogwerf, S.M. Gorshow [et al.] // *J. Manag. Care Pharm.* – 2008 – Vol. 14, Suppl. 5B. – P. 2-19.
3. *Donnelly R.* Effect of pioglitazone on the drivers of cardiovascular risk in type 2 diabetes / R. Donnelly // *Int. J. Clin. Practice*. – 2007. – Vol. 61, № 7. – P. 1160-1169.
4. *Kahn B.B.* Obesity and insulin resistance / B.B. Kahn, J.S. Flier // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, № 4. – P. 473-481.
5. *Olefsky J.M.* Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferators-activated receptor [ $\gamma$ ] agonists / J.M. Olefsky // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, № 4. – P. 467-472.
6. *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, № 6. – P. 967-973.
7. *Ланг Т.А.* Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Се-сик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
8. *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, № 11. – P. 2345-2349.

9. *TNF- $\alpha$  mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations* / A.M. Jousen, S. Doehmen, M.L. Le [et al.] // *Molec. Vision*. – 2009. – Vol. 15. – P. 1418-1428. – Режим доступу до журн.: [http://www/ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).
10. *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, № 1. – P. 27.

#### РЕЗЮМЕ

##### Пиоглітазон в ліченні больних сахарним діабетом 2-го типу

**О.П. Кихтяк**

Под влиянием пиоглитазона выявлено снижение содержания инсулина на фоне отсутствия изменений уровня С-пептида, что свидетельствует об усилении периферического связывания инсулина со своими рецепторами. Назначение пиоглитазона способствовало снижению инсулинорезистентности по показателям HbA1c, уровня инсулина и глюкозы натощак, адипонектина. Достоверное повышение содержания адипонектина под влиянием пиоглитазона свидетельствует о его выраженном действии на инсулинорезистентность жировой ткани, а также на инсулинорезистентность мышц и сосудов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, пиоглитазон, инсулинорезистентность, адипонектин, С-пептид.

#### SUMMARY

##### Pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

**O. Kikhtyak**

Decreasing of insulin level without any changes of C-peptide was observed during treatment with pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. This may suggest enhancing of peripheral insulin binding to its receptors. Treatment with pioglitazone promotes increase in insulin resistance by the following laboratory criteria: HbA1c, fasting insulin and glucose, adiponectin. Elevation of adiponectin level following treatment with pioglitazone may be the evidence of clinically important affect toward insulin resistance of adipose tissue, as well as on insulin resistance in muscles and vessels.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, pioglitazone, insulin resistance, adiponectin, C-peptide.

Дата надходження до редакції 27.02.2012 р.