

## ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ГЛІМЕПІРИДОМ НА ВМІСТ ДЕЯКИХ ГОРМОНІВ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ\*

Урбанович А. М.

*Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів  
alinaur@dr.com*

Цукровий діабет (ЦД) є однією із актуальних медико-соціальних проблем людства. У 2015 році Міжнародна діабетична федерація (IDF) представила 7-е видання Діабетичного атласу, у якому узагальнені актуальні дані по епідеміології ЦД та його ускладнень. За оцінками експертів IDF, кількість людей, які страждають на ЦД, вже досягла 415 млн. При цьому ріст захворюваності на ЦД суттєво випереджує прогнози експертів. Так, 10 років тому були припущення, що до 2025 кількість осіб із ЦД складе 330 млн, але вже у 2011 р. цей показник перевищив 360 млн. За даними IDF до 2040 року кількість пацієнтів із ЦД збільшиться до 642 млн людей.

У патогенезі ЦД 2 типу велике значення відводять інсулінорезистентності та недостатній секреції інсуліну, яка прогресує із часом у результаті глюкозотоксичності та апоптозу  $\beta$ -клітин. В останні роки велика

кількість досліджень присвячена вивченню ролі гормонів жирової тканини та медіаторів генералізованого неспецифічного запалення у патогенезі ЦД 2 типу та кардіоваскулярних ускладнень цієї патології.

Відомо, що резистин у організмі людини виробляється адипоцитами, макрофагами та моноцитами. Доведено, що цей гормон жирової тканини відіграє певну роль у регуляції гомеостазу глюкози через регулювання метаболізму глюкози, пригнічення інсуліноопосередкованого захоплення глюкози тканинами-мішенями; приймає участь у стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію, посилює виділення тумор-некротичного фактору  $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ ), але остаточна роль резистину в організмі людини залишається все ще не вивченою [1, 2].

Лептин — гормон жирової тканини, нейрогормональний медіатор, який модулює

\*Роботу виконано в межах планової наукової тематики кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет» (державний реєстраційний № 0111Г000131).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 12.09.2016.

концентрацію прозапальних та протизапальних цитокінів, оскільки активує такі запальні клітини, як макрофаги, нейтрофільні гранулоцити, Т-лімфоцити. Доведено, що лептин зв'язаний із синтезом та активацією наступних маркерів генералізованого неспецифічного запалення — ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-10, СРБ. Лептин, ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-2 та інші цитокіни безпосередньо зв'язані між собою і регулюються тими ж механізмами — через PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*)  $\gamma$ -активовані рецептори. Вірогідно, що лептин прямо або опосередковано через імунну систему може змінювати активацію та синтез цитокінів, які вносять значний вклад у виникнення та прогресування ЦД 2 типу та серцево-судинної патології [3–6].

Вважається, у більшій мірі теоретично, що деякі цукрознижувальні препарати можуть мати вплив на концентрацію гормонів жирової тканини та маркерів неспецифічного запалення. Тим не менш, наявні дані суперечливі, що вказує на необхідність подальших досліджень.

Похідні сульфонілсечовини (ПСС), згідно із Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) ме-

дичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (2012 р.), можуть бути рекомендовані у якості першої лінії медикаментозної терапії у хворих із вперше діагностованим ЦД 2 типу при непереносимості та протипоказаннях до призначення метформіну; при необхідності швидкої терапевтичної реакції через симптоми гіперглікемії; при відсутності надлишкової ваги у пацієнта. Серед великої кількості існуючих цукрознижувальних засобів ПСС, які використовуються вже понад 50 років, і сьогодні залишаються лідерами серед пероральних препаратів для лікування ЦД 2 типу. Популярність ПСС пояснюється не тільки тим, що вони добре відомі лікарям та зручні в застосуванні для пацієнтів, а й на доведеній ефективності, відсутності клінічно значущих (за винятком гіпоглікемії) побічних ефектів і низькій вартості [7].

*Метою роботи* було дослідити вплив препарату гліметірид (Олтар) на рівень гормонів жирової тканини та медіаторів генералізованого неспецифічного запалення, зокрема лептину та резистину, ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6 у пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 28 пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу, які звернулись за консультативною допомогою на кафедру ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького. Всім пацієнтам проведено клініко-лабораторне обстеження, визначено рівні  $\text{HbA}_{1c}$ , інсуліну, С-пептиду, лептину, резистину, ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6 до лікування та через 12 місяців терапії. Ці пацієнти після обстеження та підтвердження діагнозу, за відсутності протипоказань та непереносимості препарату, приймали гліметірид (Олтар) протягом 12 місяців у добовій дозі від 1 мг до 4 мг. Інших цукрознижувальних препаратів ці пацієнти не приймали. Діагноз ЦД 2 типу визначали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ.

Взяття крові для аналізу здійснювали натщесерце, після 12 годин голодування. Рівень резистину в крові визначали імуно-

ферментним методом («ELISA») за допомогою набору реактивів фірми «Bio Vendor» (Німеччина), рівні інсуліну, С-пептиду, лептину в крові визначали імуноферментним методом («ELISA») за допомогою наборів реактивів фірми «DRG» (Німеччина), рівні ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом («ELISA») за допомогою наборів реактивів фірми «Diacclone» (Франція), рівень  $\text{HbA}_{1c}$  визначали методом катіонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою автоматичного аналізатора «Biograd D-10» у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Пацієнтам проводили добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою електронного автоматичного вимірювача артеріального тиску ВАТ41-2, аналіз результатів проводили за допомогою програ-

ми «АРИАДА» (з автоматичним розрахунком стандартних показників).

Отримані результати представлені у вигляді середнього арифметичного значення  $\pm$  стандартне відхилення від середнього значення. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою параметричних методів тесту Стьюдента. Критерієм вірогідності відмінностей або зв'язків між групами даних визна-

вався коефіцієнт статистичної значущості ( $p < 0,05$ ).

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни параметрів обстежених пацієнтів представлена у таблиці 1.

Підтверджено високу цукрознижувальну ефективність препарату: рівень  $HbA_{1c}$  після 12 місяців лікування глімепіридом знизився практично на 1,7%. Також виявлено достовірне зростання рівня інсуліну. Відомо, що основним механізмом дії глімепіриду є посилення секреції та вивільнення інсуліну із  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Додатковий механізм дії — посилення захоплення глюкози клітинами м'язової та жирової тканин, оскільки глімепірид викликає збільшення числа молекул, які переносять глюкозу [7]. Відповідно, можна висловити припущення, що нормалізація показників компенсації вуглеводного обміну на фоні прийому глімепіриду відбувається завдяки основному механізму дії та додатковим механізмам, зокрема і за рахунок нормалізації вмісту прозапальних цитокінів, що встановлено у нашому дослідженні. Так, у групі пацієнтів після 12 місяців лікування глімепіридом

виявлено достовірне зменшення рівня ІЛ-6 та ТНФ- $\alpha$ ; достовірних змін у вмісті ІЛ-2, лептину та резистину не виявлено. Результати представлені у таблиці 2.

Відомо, що монотерапія препаратами сульфонілсечовини може супроводжуватись збільшенням ваги тіла [8]. У нашому дослідженні при прийомі глімепіриду протягом 12 місяців не виявлено достовірного змін ІМТ та коефіцієнту талія/стегно (Т/С). Нейтральний вплив на масу тіла у пацієнтів, які приймали глімепірид підтверджено і у дослідженні S. K. Bhattacharya [9]. У цьому ж дослідженні відмічено нейтральний вплив глімепіриду на рівень лептину в крові, порівняно із глібенкламідом, оскільки прийом останнього супроводжувався достовірним збільшенням рівня лептину. Відсутність достовірного впливу глімепіриду на вміст лептину у сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу підтверджено і у дослідженні A. A. Jassob [10].

Сучасні дослідження доводять, що

Т а б л и ц я 1  
Характеристики обстеженого контингенту до та після лікування глімепіридом

Параметр	До лікування	Після лікування
Вік, роки	49,14 $\pm$ 1,27	50,14 $\pm$ 1,27
Стать, n (ж/ч)	15/13	15/13
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,68 $\pm$ 0,91	30,46 $\pm$ 0,84
Коефіцієнт Т/С, см	0,98 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,01
САТ, мм рт. ст.	131,3 $\pm$ 6,50	129,8 $\pm$ 5,37
ДАТ, мм рт. ст.	80,09 $\pm$ 4,31	76,88 $\pm$ 4,52

Т а б л и ц я 2

**Дані про вміст лептину, резистину та цитокінів  
у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу до та після  
12 місяців лікування глімепіридом**

Параметр	До лікування	Після лікування
Лептин, нг/мл	25,41 ± 5,2	36,21 ± 6,11
Резистин, нг/мл	2,94 ± 0,21	3,51 ± 0,49
ТНФ-α, пг/мл	8,01 ± 1,12	5,01 ± 0,94*
ІЛ-6, пг/мл	3,17 ± 0,80	1,51 ± 0,18*
ІЛ-2, пг/мл	5,16 ± 0,58	5,76 ± 0,64
НbA <sub>1c</sub> , %	10,26 ± 0,49	8,53 ± 0,28**
Інсулін, мкОд/мл	19,4 ± 2,58	28,02 ± 2,69*
С-пептид, нг/мл	4,29 ± 0,70	4,92 ± 0,54

П р и м і т к а. Значущість розходжень при порівнянні показників: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

ТНФ-α є медіатором інсулінорезистентності, цей цитокін гальмує тирозин-протейніназу активність рецептора інсуліну і експресію глюкозного переносника глюкози Glut-4 у м'язах та ліпоцитах. Підвищений рівень ТНФ-α, спричинений селективним посиленням продукції моноцитами цього цитокіну при ЦД 2 типу, теоретично сприяє розвитку атеросклерозу, асоційованому із ЦД 2 типу. Т. Tsunekawa зі співавторами у своїй роботі теж підтверджують статистично достовірне зниження рівня ТНФ-α після лікування глімепіридом [11]. Відповідно, зменшення вмісту ТНФ-α та ІЛ-6 в процесі лікування глімепіридом може мати вплив на зменшення проявів хронічного системного запалення, яке відіграє важливу роль у розвитку ЦД 2 типу та його серцево-судинних ускладнень.

Ronn S. G. та Russel M. A. зі співдослідниками у своїх роботах доводять, що ІЛ-6 може мати цитотоксичну дію на панкреатичні острівці Лангерганса, яка призводить до апоптозу та некрозу [12, 13]. Відповідно, можна зробити припущення, що зниження рівня ІЛ-6 після лікування хворих на ЦД 2 типу глімепіридом, виявлене у нашому дослідженні, може спричиняти захист β-клітин острівців Лангерганса від апоптозу та некрозу.

Wannamethee S. G. зі співдослідниками після аналізу проспективних досліджень, у які були включені нормоглікемічні пацієнти, у яких протягом періоду спостереження розвинувся ЦД 2 типу, продемонстрував, що підвищення рівня ІЛ-6 у крові є важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, особливо у пацієнтів із ЦД 2 типу [14].

Також є відомості, що високий рівень ІЛ-6 спостерігається при мікросудинних ускладненнях ЦД 2 типу: діабетичних ретинопатії та нефропатії [15, 16].

Можна висловити припущення, що призначення та регулярний прийом пацієнтами із ЦД 2 типу глімепіриду, спричиняючи зменшення вмісту ІЛ-6 сприяє захисту від кардіоваскулярних та мікросудинних ускладнень ЦД.

Раніш нами виявлено позитивний вплив метформіну, який однозначно, при відсутності протипоказів, є препаратом першої лінії у лікуванні ЦД 2 типу, на вміст лептину та резистину [17]. Відповідно призначення комбінації похідних сульфонілсечовини та бігуанідів, яка рекомендована та дозволена консенсусом ADA та EASD (2015 р.), Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (2012 р.)

при відсутності досягнення цільових рівнів глікемії монотерапією метформіном, дозволяє не тільки ефективно знижувати рівень глікемії, а й більш ефективно сприяє лікві-

дації дисфункції жирової тканини, нормалізації рівня адипоцитокінів. Що, ймовірно, сприяє зниженню прогресування мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2 типу.

## ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження підтверджує високу цукрознижувальну ефективність гліметіриду. Крім цього, доводить нормалізуючий вплив гліметіриду на концентрацію прозапальних цитокінів, що у свою чергу може сприяти нормалізації метаболізму глюкози, зниженню розвитку та прогресуванню серцево-судинної патології у хворих на ЦД 2 типу.
2. На сьогодні необхідні триваліші дослідження із більшою кількістю пацієнтів для остаточного підтвердження проти-запальних властивостей гліметіриду.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. *Diabetes Rev* 2005; 1:227-234.
2. Urbanovych AM. *Endokrynologija* 2013; 18(1):69-72.
3. Su SC, Pei D, Hsieh CH. *Acta Diabetol* 2011; 48(2):113-119. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-009-0171-y>
4. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. *J Clin Invest* 2006; 116:1793-1801. doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29069>
5. Tilg H, Moschen AR. *Mol Med* 2008; 14(3-4):222-231. doi: <http://dx.doi.org/10.2119/2007-00119.Tilg>
6. Fantuzzi G, Mazzone T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.106.131755>
7. Nedosugova LV. *Saharnyj Diabet* 2013; 2:26-35.
8. Levetan C. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:945-952. doi: <http://dx.doi.org/10.1185/030079907X178766>
9. Bhattacharya SK, Madan M, Mahajan P. *Indian J Physiol Pharmacol* 2008; 52(1):43-52.
10. Jaccob AA, Sheri FH, Aljazaari QA. *Iraqi J Med Sci* 2014; 12(3):245-253.
11. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y. *Diabetes Care* 2003; 26:285-289. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.2.285>
12. Ronn SG, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. *Diabetes* 2007; 56(2):541-548. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/db06-1068>
13. Russel MA, Morgan NG. *Diabetologia* 2012;55(1):A-492.
14. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. *Diabetologia* 2012; 55(1):80-87. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2284-4>
15. Tron'ko KM. *Endokrynologija* 2007; 12(1):151-153.
16. Sfakianaki M, Xydakis D, Papadogiannakis A, et al. *Diabetologia* 2005; 48(1):A-375.
17. Urbanovych AM. *Mizhnar Endokryinol Zhurn* 2015; 4(68):34-38.

## ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ГЛІМЕПІРИДОМ НА ВМІСТ ДЕЯКИХ ГОРМОНІВ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Урбанович А. М.

*Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів  
alinaur@dr.com*

Метою дослідження було вивчення впливу препарату глімепірид на рівень гормонів жирової тканини (лептину, резистину) та цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$ ) при цукровому діабеті 2 типу. Було обстежено 28 пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу до та після 12 місяців цукрознижувальної монотерапії глімепіридом. Отримані результати свідчать, що нормалізація показників вуглеводного обміну, рівнів цитокінів на фоні проведеного лікування спричинене не тільки прямим впливом глімепіриду на  $\beta$ -клітини підшлункової залози, а також і його можливістю модулювати секрецію прозапальних цитокінів.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, лептин, резистин, ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-2, глімепірид.

## ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИМЕПИРИДОМ НА СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ СО ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Урбанович А. М.

*Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, г. Львов  
alinaur@dr.com*

Целью исследования было изучение влияния препарата глимепирид на уровень гормонов жировой ткани (лептина, резистина) и цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ТНФ- $\alpha$ ) при сахарном диабете 2 типа. Было обследовано 28 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа до и после 12 месяцев сахароснижающей монотерапии глимепиридом. Полученные результаты свидетельствуют, что нормализация показателей углеводного обмена, уровней цитокинов на фоне проводимого лечения вызвано не только прямым воздействием глимепирида на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, а также и его способностями модулировать секрецию провоспалительных цитокинов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, лептин, резистин, ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-2, глимепирид.

## THE IMPACT OF TREATMENT WITH GLIMEPIRIDE CONTENT OF CERTAIN ADIPOSE TISSUE HORMONES AND CYTOKINES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES

A. M. Urbanovych

*Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Lviv  
alinaur@dr.com*

The aim of the research was to study the effect of the drug glimepiride on adipose tissue hormones levels (leptin, resistin) and cytokines (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) in type 2 diabetes. 28 patients with newly diagnosed type 2 diabetes were examined before and after 12 months of hypoglycemic glimepiride monotherapy. The results indicate that the normalization of carbohydrate metabolism, cytokines levels after the treatment is caused not only by the direct influence of glimepiride in  $\beta$ -cells of the pancreas, but also by its ability to modulate the secretion of proinflammatory cytokines.

**Key words:** type 2 diabetes, leptin, resistin, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, glimepiride.