

УДК 616.379-008.65-085.272-02:612.018

А.М. УРБАНОВИЧ, к. мед. н., доцент

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Вплив лікування гліклазидом MR на вміст гормонів жирової тканини та медіаторів генералізованого неспецифічного запалення у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу

Резюме

Метою дослідження було вивчення впливу гліклазиду (MR) з модифікованим вивільненням на рівень гормонів жирової тканини (лептину, резистину) та медіаторів генералізованого неспецифічного запалення при цукровому діабеті 2-го типу. Було обстежено 30 пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до та після 12 місяців цукрознижувальної монотерапії гліклазидом з модифікованим вивільненням в дозі 60 мг. Отримані результати свідчать, що нормалізація показників вуглеводного обміну, зниження показників артеріального тиску на фоні проведеного лікування спричинене не тільки прямим впливом гліклазиду на зменшення проявів оксидативного стресу при ЦД 2 типу, а також і його здатністю модулювати секрецію прозапальних цитокінів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, лептин, резистин, TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-2

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – це хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується інсулінорезистентністю та недостатньою секрецією інсуліну для подолання бар'єру інсулінорезистентності, яка прогресує з часом в результаті глюкозотоксичності та апоптозу β -клітин.

Розвиток та прогресування при ЦД 2-го типу мікро- та макро- васкулярних ускладнень виводить його на третє місце за причинами летальності після серцево-судинної та онкологічної патології. Смертність від серцево-судинних захворювань серед пацієнтів з ЦД 2-го типу утричі вища, ніж у популяції загалом [1]. При цьому у 80% випадків причиною смерті є атеросклеротичне ураження коронарних, церебральних та периферійних судин. Причиною такого вираженого ураження судин вважають гіперглікемію. Мета-аналіз 20 досліджень, який включав в себе 95 783 пацієнтів, які перебували під спостереженням 12 років, продемонстрував, що глюкоза є таким самим фактором ризику розвитку атеросклерозу та гострої серцево-судинної недостатності, як рівень загально-го холестерину та артеріальний тиск [2].

В останні роки велика кількість досліджень присвячена вивченню ролі гормонів жирової тканини та медіаторів генералізованого неспецифічного запалення у розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних ускладнень цієї патології.

Резистин виробляється адипоцитами та макрофагами і належить до класу багатих на цитеїн білків – резистиноподібних молекул. Цей гормон пригнічує інсулін-опосередковане захоплення глюкози тканинами-мішенями. Доведено, що резистин відіграє певну роль у розвитку ожиріння та гомеостазі глюкози через регулювання метаболізму глюкози; бере участь у стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію. Проте, остаточна роль резистину в організмі людини все ще залишається не вивченою [3, 4].

Лептин – гормон жирової тканини, нейрогормональний медіатор, який модулює 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 – TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-10, СРБ. Лептин, TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-2 та інші цитокіни безпосередньо пов'язані між собою і регулюються тими ж механізмами – через пероксисомним проліфератором активовані γ -рецептори (PPAR). Вірогідно, що лептин прямо або опосередковано через імунну систему може змінювати активацію та синтез цитокінів, які роблять значний внесок у виникнення та прогресування ЦД 2-го типу та серцево-судинної патології [5, 6, 7, 8].

Вважають, більшою мірою теоретично, що деякі цукрознижувальні препарати можуть мати вплив на концентрацію гормонів жирової тканини та маркерів неспецифічного запалення. Проте наявні дані суперечливі, що вказує на необхідність подальших досліджень.

Похідні сульфонілсечовини, згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (2012 р.), можуть бути рекомендовані у якості першої лінії медикаментозної терапії хворих з вперше діагностованим ЦД 2-го типу при непереносимості та протипоказаннях до призначення метформіну; при необхідності швидкої терапевтичної реакції у зв'язку з симптомами гіперглікемії; при відсутності надмірної маси тіла у пацієнта. Серед великої кількості існуючих антигіперглікемічних засобів похідні сульфонілсечовини, які використовуються вже понад 50 років, і сьогодні залишаються лідерами. Популярність препаратів сульфонілсечовини (ПСС) пояснюється не тільки тим, що вони добре відомі лікарям та зруч-

ні у застосуванні для пацієнтів, вона ґрунтується на доведеній клінічній ефективності, відсутності клінічно значущих (за винятком гіпоглікемії) побічних ефектів і низькій вартості [9].

Результати дослідження ADVANCE виявили зниження ризику мікросудинних ускладнень та макросудинних проявів цукрового діабету у групі лікування гліклазидом з модифікованим вивільненням (MR), 60 мг [10]. Також раніше було доведено, що гліклазид забезпечує безпосередній превентивний вплив на стан серцево-судинної системи, що пов'язано, головним чином, з його антиоксидантним ефектом, який сприяє пригніченню окиснення ліпопротеїдів низької щільності і зменшенню продукції вільних радикалів.

Мета роботи – дослідити вплив гліклазиду з модифікованим вивільненням (MR), 60 мг, на рівень гормонів жирової тканини та медіаторів генералізованого неспецифічного запалення, зокрема лептину та резистину, TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6 у пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 30 пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2-го типу, які звернулись за консультативною допомогою на кафедру ендокринології АНМУ імені Данила Галицького. Усім пацієнтам проведено клініко-лабораторне обстеження, визначено рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), інсуліну, С-пептиду, лептину, резистину, TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6 до лікування та через 12 місяців терапії. Усі пацієнти після обстеження та підтвердження діагнозу, при відсутності протипоказань та непереносимості препарату, приймали гліклазид з модифікованим вивільненням (MR) впродовж 12 місяців у добовій дозі від 30 до 120 мг. Інших цукрознижувальних препаратів ці пацієнти не приймали. Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ.

Кров для аналізу брали натщесерце після 12 годин голодування. Рівень резистину в крові визначали імуноферментним методом («ELISA») з використанням набору реактивів фірми «Bio Vendor» (Німеччина), рівень інсуліну, С-пептиду, лептину в крові визначали імуноферментним методом («ELISA») за допомогою наборів реактивів фірми «DRG» (Німеччина), рівень TNF- α , ІЛ-2 та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом («ELISA») за допомогою наборів реактивів фірми «Diasone» (Франція), рівень HbA_{1c} визначали методом автоматичної хроматографії високого тиску за допомогою автоматичного аналізатора «Biogad D-10» у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Пацієнтам проводили добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) з використанням електронного автоматичного вимірювача артеріального тиску ВАТ41-2, аналіз результатів проводили за допомогою програми «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 Стюдента. Критерієм вірогідності відмінностей або зв'язків між групами даних визнавали 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

Динаміка параметрів обстежених пацієнтів представлена у таблиці 1.

Підтверджено високу цукрознижувальну ефективність препарату: рівень HbA_{1c} після 12 місяців лікування гліклазидом з модифікованим вивільненням (MR) знизився майже на 3%. Можна висловити припущення, що у нормалізації показників компенсації вуглеводного обміну на фоні прийому гліклазиду з модифікованим вивільненням (MR), 60 мг, певну роль відіграють і зміни вмісту маркерів неспецифічного запалення, що встановлено у нашому дослідженні.

Є відомості, що терапія гліклазидом з модифікованим вивільненням (MR) приводить до зниження рівня АТ. У нашому дослідженні виявлено як тенденцію до зниження САТ, так і достовірне зниження ДАТ. Є припущення, що цей ефект зумовлений впливом гліклазиду MR на посилення NO-опосередкованої вазодилатації та зменшення проявів оксидативного стресу при ЦД 2-го типу [11].

Монотерапія препаратами сульфонілсечовини, за даними деяких дослідників, може супроводжуватись збільшенням маси тіла [12]. У даному дослідженні при прийомі гліклазиду MR 60 мг протягом 12 місяців не виявлено достовірного збільшення ІМТ та коефіцієнта талія/стегно (Т/С). Нейтральний вплив на масу тіла у пацієнтів, які приймали гліклазид MR, підтверджено і у дослідженні Ionescu-Tirgoviste С. [13].

У пацієнтів після 12 місяців лікування гліклазидом MR виявлено достовірне зниження рівня ІЛ-6 ($P=0,049$) та тенденцію до зменшення TNF- α ($P=0,07$); достовірних змін у вмісті ІЛ-2, лептину та резистину не виявлено, також не виявлено достовірних змін рівня інсуліну та С-пептиду. Результати дослідження представлені у таблиці 2.

Таблиця 1. Характеристики обстеженого контингенту до та після лікування гліклазидом MR

Параметр	До лікування	Після лікування
Вік (роки)	53,11 \pm 1,36	54,11 \pm 1,36
Стать (п; ж/ч)	16/14	16/14
ІМТ (кг/м ²)	29,54 \pm 0,99	30,32 \pm 0,75
Коефіцієнт Т/С (см)	0,98 \pm 0,01	0,97 \pm 0,02
HbA _{1c} (%)	10,63 \pm 0,55	7,77 \pm 0,26***
САТ (мм рт. ст.)	131,6 \pm 7,40	128,4 \pm 5,23
ДАТ (мм рт. ст.)	80,51 \pm 6,39	72,28 \pm 4,77*

Примітки: 1. ІМТ – індекс маси тіла, коефіцієнт (Т/С) – талія/стегно, HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; 2. * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,0001$.

Таблиця 2. Динаміка вмісту лептину, резистину та цитокінів до та після 12 місяців лікування гліклазидом MR

Параметр	До лікування	Після лікування
Лептин (нг/мл)	23,49 \pm 4,1	32,84 \pm 6,37
Резистин (нг/мл)	2,52 \pm 0,23	3,66 \pm 0,54
TNF- α (нг/мл)	8,16 \pm 1,42	5,03 \pm 0,96
ІЛ-6 (нг/мл)	3,23 \pm 0,87	1,44 \pm 0,13*
ІЛ-2 (нг/мл)	4,99 \pm 0,63	5,88 \pm 0,69
Інсулін (мкОд/мл)	21,7 \pm 2,68	26,02 \pm 2,91
С-пептид (нг/мл)	4,37 \pm 0,75	4,16 \pm 0,42

Примітки: 1. TNF- α – фактор некрозу пухлин-альфа, ІЛ-6, ІЛ-2 – інтерлейкіни 2. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Селективне посилення продукції TNF- α моноцитами при ЦД 2-го типу теоретично сприяє розвитку атеросклерозу, асоційованого з ЦД 2-го типу. Tsunekawa T. зі співавторами спостерігали статистично достовірне зниження рівня TNF- α після лікування гліклазидом [14]. Desfaits A. зі співдослідниками показали, що терапія гліклазидом достовірно знижує рівень секреції TNF- α моноцитами [15]. Водночас Erem C. зі співавторами не виявили зменшення рівня TNF- α після 12 місяців терапії гліклазидом MR [16]. Зниження вмісту TNF- α та ІЛ-6 в процесі лікування гліклазидом MR може впливати на запобігання кардіоваскулярним захворюванням, асоційованим з ЦД 2-го типу.

Є роботи, які доводять, що ІЛ-6 може цитотоксично діяти на панкреатичні острівці Лангерганса, що призводить до апоптозу та некрозу [17, 18]. Відповідно, зниження рівня ІЛ-6 після прийому пацієнтами з ЦД 2-го типу гліклазиду MR, може захищати β -клітин, острівців Лангерганса від апоптозу та некрозу.

У 2012 році опубліковані дані аналізу проспективних досліджень 7 529 нормоглікемічних пацієнтів, у яких згодом розвинувся ЦД 2-го типу. Було доведено, що підвищення рівня ІЛ-6 у периферійній крові, поряд з іншими показниками неспецифічного запалення, є важливим фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, особливо у пацієнтів з ЦД [19].

Також є відомості, що високий рівень ІЛ-6 спостерігається при мікросудинних ускладненнях ЦД 2-го типу: діабетичній ретинопатії та нефропатії [20, 21].

Можна зробити припущення, що регулярний прийом пацієнтами з ЦД 2-го типу гліклазиду MR 60 мг приводить до зниження вмісту ІЛ-6 та сприяє захисту від кардіоваскулярних та мікросудинних ускладнень ЦД.

Висновки

Гліклазид з модифікованим вивільненням (MR), 60 мг, впливає на цитокіновий профіль, нормалізуючи його; зменшує концентрацію прозапальних цитокінів. Це спричиняє захист β -клітин острівців Лангерганса від апоптозу та некрозу; приводить до нормалізації метаболізму глюкози, зменшення інсулінорезистентності, розвитку та прогресування кардіоваскулярної патології та мікросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

На сьогодні необхідні триваліші дослідження з більшою кількістю пацієнтів для остаточного підтвердження протизапальних та антиатерогенних властивостей гліклазиду MR.

Список використаної літератури

- Hsueh W. A. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes / W. A. Hsueh, R. E. Law // *Am. J. Med.* – 1998. – № 105. – P. 45–145.
- The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years / M. Coutinho, H. C. Gerstein, Y. Wang, S. Yusuf // *Diabetes Care.* – 1999. – № 22. – P. 233–240.
- Gymez-Ambrosi J. Evidence for the involvement of resistin in inflammation and cardiovascular disease / J. Gymez-Ambrosi, G. Fröhbeck // *Diabetes Rev.* – 2005. – № 1. – P. 227–234.
- Урбанович А. М. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення / А. М. Урбанович // *Ендокринологія.* – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 69–72. (Urbanovych A. M. Hormones of adipose tissue and their clinical significance / A. M. Urbanovych // *Endokrynologia.* – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 69–72.)
- Su S. C. Circulating proinflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes. // S. C. Su, D. Pei, C. H. Hsieh // *Acta Diabetol.* – 2011. – № 48 (2). – P. 113–119.
- Shoelson S. E. Inflammation and insulin resistance // S. E. Shoelson, J. Lee, A. B. Goldfine // *J. Clin. Invest.* – 2006. – № 116. – P. 1793–1801.
- Tilg H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H. Tilg, A. R. Moschen // *Mol Med.* – 2008. – № 14 (3–4). – P. 222–231.
- Fantuzzi G. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. / G. Fantuzzi, T. Mazzone // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – № 27. – P. 996–1003.
- Недосугова Л. В. Роль препаратів сульфонілмочевини в розвитку серцево-судинних ускладнень при сахарному діабеті 2 типу / Л. В. Недосугова // *Сахарный диабет.* – 2013. – № 2. – С. 26–35. (Nedosugova L. V. The role of the sulfonylurea in the development of cardiovascular complications in type 2 diabetes / L. V. Nedosugova // *Sakharnyi diabet.* Nedosugova L. V. 2013. Nedosugova L. V. № 2. Nedosugova L. V. С. 26 Nedosugova L. V. 35.)
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* Nedosugova L. V. 2008. Nedosugova L. V. Vol. 358, № 11. Nedosugova L. V. P. 2560 Nedosugova L. V. 2572.
- Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilatation in type 2 diabetes / D. Fava, M. Cassone-Faldetta, O. Laurenti [et al.] // *Diabetes Med.* – 2002. – № 19. – P. 752–757.
- Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes / C. Levetan // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – № 23. – P. 945–952.
- NIDDM: new once-daily intervention for type 2 diabetes mellitus: Diaprel MR. Rom / C. Ionescu-Tirgoviste, L. Gavrila, O. M. Bradescu [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2004. – № 42. – P. 431–440.
- Tsunekawa T. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects / T. Tsunekawa, T. Hayashi, Y. Suzuki // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 285–289.
- Desfaits A-C. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor-alpha production in NIDDM patients after gliclazide treatment / A-C. Desfaits, O. Serri, G. Renier // *Diabetes Care.* – 1998. – № 21 (4). – P. 487–493.
- Comparison of effects of gliclazide, metformin and pioglitazone monotherapies on glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed uncontrolled type 2 diabetes mellitus / Erem C., Ozbas H. M., Nuhoglu I. [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2014. – № 122. – P. 295–302.
- Ronn S. G. Diabetes and suppressors of cytokine signaling proteins / S. G. Ronn, N. Billestrup, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56, №2. – P. 541–548.
- Russel M. A. Interleukin-6 potentiates the cytotoxic actions of both interleukin-1 β and palmitate in pancreatic beta cells / M. A. Russel, N. G. Morgan // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, Suppl. 1-A. – P. 492.
- Do women exhibit greater differences in established and novel factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study / S. G. Wannamethee, O. Papacosta, D. A. Lawlor [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, №1. – P. 80–87.
- Тронько К. М. Рівень циркулюючих прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП альфа) у крові хворих на цукровий діабет 1 типу, ускладнений ретинопатією / К. М. Тронько // *Ендокринологія.* – 2007. – Т. 12, № 1. – С. 151–153. (Tronko K. M. The level of circulating pro-inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) in blood of patients with type 1 diabetes complicated by retinopathy // *Endokrynologia.* – 2007. – Т. 12, № 1. – С. 151–153.)
- M. Sfakianaki, D. Xydakis, A. Papadogiannakis [et al.] Low-grade inflammation is correlated to diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48, Suppl 1. – P. 375.

Резюме

Влияние лечения гликлазидом MR на содержание гормонов жировой ткани и медиаторов генерализованного неспецифического воспаления у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа

А.М. Урбанович

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Целью исследования стало изучение влияния гликлазида MR на уровень гормонов жировой ткани (лептин, резистин) и медиаторов генерализованного неспецифического воспаления при сахарном диабете 2-го типа. Было обследовано 30 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа до и после 12 месяцев сахароснижающей монотерапии гликлазидом MR, 60 мг. Полученные результаты свидетельствуют, что нормализация показателей углеводного обмена, снижение показателей артериального давления на фоне проводимого лечения вызваны не только прямым воздействием гликлазида MR на уменьшение проявлений оксидативного стресса при СД 2-го типа, а также и его свойством модулировать секрецию провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лептин, резистин, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-2

Summary

Effect of Gliclazide MR treatment on the levels of adipose tissue hormones and mediators nonspecific generalized inflammation in patients with newly diagnosed type 2 diabetes

A.M. Urbanovych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The aim of the research was to study the effect of the drug gliclazide MR at level of adipose tissue hormones (leptin, resistin) and mediators nonspecific generalized inflammation in type 2 diabetes. 30 patients with newly diagnosed type 2 diabetes were examined before and after 12 months of hypoglycemic monotherapy gliclazide MR 60 mg. The results indicate that the normalization of carbohydrate metabolism, decrease blood pressure during the treatment caused not only direct influence on gliclazide MR decrease of oxidative stress in type 2 diabetes, as well as its ability to modulate the secretion of proinflammatory cytokines.

Key words: type 2 diabetes, leptin, resistin, TNF- α , IL-6, IL-2

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.