

Н.В. Скрипник

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГЛІМЕПРИДОМ І МЕТФОРМІНОМ НА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ, РІВЕНЬ АДИПОКІНІВ І ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", Івано-Франківськ

ВСТУП

Питання розвитку та прогресування метаболічного синдрому (МС) складають одну із серйозних медичних та одну з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності. Важливі питання патогенезу, такі як гіперглікемія, глюкозотоксичність, глікування структурних білків, дисліпідемія, оксидативний стрес, артеріальна гіпертензія, вісцеральне ожиріння, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), імунологічні зміни, зсуви рівня адипокінів, функціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ), особливості клінічного перебігу та лікування МС, є дискусійними та ще не до кінця з'ясованими. Серед базисних причин, які тим чи іншим чином викликають судинні ускладнення, розглядають порушення вмісту адипокінів.

Результати досліджень останніх років змінили нашу уяву про адипоцити, які не розглядаються більше як пасивне "депо" накопичення надлишку енергії у формі триацилгліцеролів, а визначаються як клітини, що активно регулюють шляхи, відповідальні за енергетичний баланс, активність яких контролюється комплексною мережею нейрогуморальних сигналів [15]. А.Г. Pittas і співавтори висвітлили ключову роль жирової тканини як ендокринного органа, який секретує низку чинників, названих адипокінами [13]. Зі збільшенням маси вісцерального жирового депо зростає секреція вільних жирних кислот, чинника некрозу пухлин (TNF- α), інтерлейкінів, адипокінів (ліпокінів) та інших чинників, що знижують чутливість тканин до інсуліну і сприяють розвитку інсулінорезистентності (ІР) [10, 13]. Доведено, що дефіцит адипонектину веде до розвитку ІР, ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, а також артеріосклерозу. Крім того, існують твердження, що адипонектин є сполучною ланкою між ожирінням, ІР, ЦД 2-го типу та атеросклерозом [4]. Слід також зазначити, що

фундаментальна роль резистину у тварин і, надто, у людей все ще залишається невизначеною як за фізіологічних умов, так і за наявності інсулінорезистентних станів, у тому числі асоційованих із маніфестним ЦД 2-го типу. Проте є повідомлення, які вказують на підвищений рівень резистину у сироватці крові у хворих на ЦД та ожиріння [2]. Водночас вирішення питання про справжню роль резистину у формуванні асоційованої з ожирінням резистентності до інсуліну є складним завданням через наявність низки суперечливих даних. Проблема участі резистину в регуляції інсулінової чутливості у людини залишається не вивченою [16].

Останніми роками сформовано концепцію, згідно з якою в патогенезі ожиріння значну роль відіграє запальний процес. Наразі по-новому розглядається його роль у формуванні кардіальних ускладнень у зв'язку з накопиченням даних про те, що ожиріння – це хронічне субклінічне запалення [6]. Жирова тканина має паракринні й ендокринні властивості, а також служить джерелом прозапальних цитокінів. На думку U.N. Das, системне запалення низького ступеня є тим чинником, який вносить вклад у патобіологію не лише ожиріння, але й інших компонентів МС – ІР, артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД 2-го типу [8]. На етапі сучасних уявлень про запалення істотний інтерес викликають такі маркери, як TNF, інтерлейкін 6 (IL-6), С-реактивний білок (СРБ). Численні дослідження свідчать про те, що ІР за ожиріння пов'язано з хронічним запаленням і підвищеним рівнем цитокінів, здатних активувати білки-супресори сигнальних цитокінів (SOCS) у тканинах [7]. Встановлено, що адипоцити за ожиріння експресують підвищений рівень TNF- α , який у свою чергу стимулює вироблення IL-6, що виконує роль головного регулятора продукції печінкою білків гострої фази – СРБ, сироваткового амілоїду А, фібриногену, чинника Віллебранда, компонентів ком-

плементу, інгібітору активатора плазміногену, ліпопротеїну а тощо [5, 9-11, 14, 16, 17].

З огляду на встановлені у ході дослідження нові взаємопов'язані ланки патогенезу МС цікавою, на наш погляд, є спроба застосування препаратів, спроможних одночасно корегувати ці патологічні розлади. Першорядним завданням, що стоїть перед лікарями, є вчасно розпочате лікування, що включає немедикаментозні, а також медикаментозні методи корекції метаболічних порушень та ожиріння, причому у доборі лікарських препаратів необхідно враховувати їх можливі метаболічні ефекти й органопротекторну дію. Хоча останніми роками опубліковано багато оглядів лікування ЦД 2-го типу, у лікуванні МС слід керуватися критеріями контролю рівня глюкози натще, постпрандіальної глікемії, глікованого гемоглобіну (HbA1c) згідно з рекомендаціями консенсусу ADA і EASD (2009) [12], Наказом МОЗ України № 356 від 22.05.2009 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "ендокринологія" [1, 3].

Важливість хронічної гіперглікемії у патогенезі судинних ускладнень ЦД 2-го типу підтверджено класичними міжнародними рандомізованими багатоцентровими дослідженнями: UGDP (1971), UKPDS (1998), PROACTIVE (2004), DIGAMI 2 (2005), ACCORD (2008), VADT і ADVANSE (2008). Доцільність призначення адекватної цукрознижувальної терапії визначається її впливом на прогностично значущий показник – вміст глікованого гемоглобіну. Необхідно прагнути досягнення цільових рівнів, що асоціюється з максимально позитивним ефектом терапії. У відповідності до останнього консенсусу ADA і EASD (2009), рівень HbA1c має не перебільшувати 7%. Контроль вмісту HbA1c слід проводити кожні 3 місяці до досягнення цільового рівня, надалі – кожні 6 місяців.

Цукрознижувальні препарати для хворих із МС мають відповідати таким вимогам: економно використовувати резерви інсуліну без стимуляції його виділення, зменшуючи ризик гіперінсулінемії; справляти позапанкреатичну дію, спрямовану на поліпшення чутливості до інсуліну на периферії, утилізації глюкози; мати малий ризик гіпоглікемічних реакцій; справляти незначний вплив на серцево-судинну систему; сприяти зменшенню ваги, нормалізації ліпідного спектра крові; не провокувати і не посилювати розвиток діабетичних ускладнень.

Відповідно до сучасних рекомендацій серед

цукрознижувальних засобів чільне місце у терапії МС посідають бігуаніди, з яких слід розпочати лікування. Метформін є препаратом першої лінії для лікування усіх хворих із ЦД 2-го типу незалежно від маси тіла, а також основним компонентом комбінованої цукрознижувальної терапії. В основі механізму дії препарату лежить зниження периферичної ІР і поліпшення утилізації глюкози у м'язах, печінці та жировій тканині, гальмування глюконеогенезу в печінці, уповільнення кишкової абсорбції глюкози. Крім цього, метформін знижує рівень триацилгліцеролів, холестерину та жирних кислот, активує фібриноліз.

Останніми роками у клінічну практику для лікування хворих на ЦД 2-го типу впроваджено препарат глімепірид. Позитивною якістю цього лікарського засобу є подвійний механізм дії: стимулюючий вплив на інсулярний апарат підшлункової залози та поліпшення чутливості тканин до інсуліну, тобто зниження наявної у хворих ІР. Іншою перевагою глімепіриду є тривалість його дії: препарат ефективний впродовж 24 годин і, відповідно, призначається один раз на добу (доза становить від 1 мг до 8 мг). На тлі вживання глімепіриду спостерігається значно менше гіпоглікемічних станів порівняно з іншими препаратами, похідними сульфанілсечовини, що зумовлено більш ощадною секрецією інсуліну у відповідь на приймання препарату. Глімепірид відрізняється від інших препаратів цієї групи також тим, що зв'язується не з класичним рецептором сульфанілсечовини, а з іншим білком, з'єднаним з АТФ-залежними калієвими каналами β -клітин. У зв'язку з цим глімепірид швидше спричинює вивільнення інсуліну β -клітинами, справляє кардіопротекторну дію.

Проте, незважаючи на значну кількість фактичного наукового матеріалу, теорій і концепцій патогенезу МС, методів лікування та медикаментозних засобів, проблема ведення хворих із МС залишається остаточно не вирішеною, що спонукає до пошуку нових патогенетичних підходів і розробки алгоритму диференційованого патогенетичного лікування. У зв'язку з цим постає питання поглибленого вивчення механізмів лікувального впливу та терапевтичної ефективності лікарських засобів – коректорів метаболічних порушень, ІР, цитокінів.

Мета дослідження – вивчення впливу комбінованої терапії глімепіридом і метформіном на показники вуглеводного обміну, інсулінорезистентність, рівень адипоцитокінів і прозапальних

цитокінів у хворих на ЦД у складі МС в умовах йодної недостатності.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У процесі виконання роботи обстежено 69 хворих на ЦД 2-го типу у складі МС, які постійно мешкають у Карпатському регіоні України і перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ендокринології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Для виявлення ознак МС в обстежених осіб використовували критерії Міжнародної діабетичної федерації (IDF) 2005 року. До характерних ознак МС відносять наявність ожиріння центрального типу з окружністю талії (ОТ) для європейців >94 см у чоловіків, >80 см у жінок; плюс наявність будь-яких двох критеріїв з чотирьох наведених нижче: підвищений рівень ТГ >1,7 ммоль/л або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії, знижений рівень ХС ЛПВЩ <1,03 ммоль/л у чоловіків і <1,29 ммоль/л у жінок або проведення гіполіпідемічної терапії, артеріальна гіпертензія (АГ): систолічний АТ >130 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ >85 мм рт. ст. або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ, підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще >5,6 ммоль/л або раніше діагностований ЦД 2-го типу. Враховували також зріст, масу тіла, ІМТ, який обчислювали за відповідною формулою. Ступінь ожиріння оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) та IDF (2005). Маса тіла вважали нормальною за ІМТ <24 кг/м², ОТ <80 см у жінок і <94 см у чоловіків, визначали показник НОМА-ІR, який в нормі не перевищує 2,77, та індекс Саго, який в нормі перевищує 0,33.

НАСГ діагностували за критеріями діагностики жирової хвороби печінки (ЖХП). До групи ЖХП увійшла і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) (К 76.0). Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В і С, результатів УЗД печінки. Хворих на хронічний гепатит вірусної етіології до дослідження не включали. Для встановлення діагнозу здійснено комплексне детальне вивчення анамнестичних даних: епідеміологічний анамнез, вживання алкоголю та вплив інших хронічних інтоксикацій (у т. ч. професійних), перенесені гемотрансфузії,

хірургічні втручання, вживання гепатотоксичних засобів, характер харчування, перенесені вірусні інфекційні захворювання, тривалість захворювання тощо. Діагноз НАСГ встановлювали за наявності таких суб'єктивних симптомів: слабо виражені прояви астеничного, диспептичного (зниження апетиту, нудота, відрижка, здуття живота, нестійкі випорожнення), абдомінально-больовий (відчуття важкості, дискомфорту або ниючий біль у правій підреберній ділянці) та холестатичний (шкірний свербіж, гіркий присмак у роті) синдроми. УЗД-ознаки ЖХП: гепатомегалія, дорзальне затухання УЗ-сигналу, нерівномірне ущільнення паренхіми печінки дрібнозернистої структури.

З метою оцінки тяжкості йодного дефіциту (ЙД) використовували показники, рекомендовані ВООЗ/ЮНІСЕФ/ІССІDD, а саме: частота зоба за даними пальпаторного обстеження та тирео-мегалії за даними УЗД, медіана екскреції йоду з сечею, рівень тиреотропного гормону (ТТГ). Використано також епідеміологічні критерії для оцінки забезпеченості йодом, засновані на медіані йодурії, у дітей шкільного віку (≥6 років) та у дорослих (крім вагітних і матерів-годувальниць). За цими критеріями, за медіани йодурії <20 мкг/л споживання йоду вважали недостатнім, а ЙД тяжким; за медіани йодурії 20-49 мкг/л споживання йоду вважали недостатнім, а ЙД помірним; за медіани йодурії 50-99 мкг/л споживання йоду вважали недостатнім, а ЙД слабким. Якщо медіана концентрації йоду в сечі перевищувала 100 мкг/л, це засвідчувало відсутність ЙД у певній популяції. За медіани йодурії 100-199 мкг/л споживання йоду вважали нормальним і забезпеченість йодом оптимальною; за медіани йодурії 200-299 мкг/л споживання йоду вважали збільшеним (незначний ризик надмірного споживання для всього населення); за медіани йодурії 300 мкг/л і більше споживання йоду вважали надмірним (небезпека негативних наслідків для здоров'я – йодіндукованого гіпертиреозу, аутоімунних захворювань щитоподібної залози). Визначення концентрації йоду в сечі проводили методом "сліпого", закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі згідно з реакцією Sandell-Kolthoff за методом Dunn et al. у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України.

Поряд з опитуванням хворих, фізичним обстеженням, загальноприйнятими клінічними,

лабораторними, біохімічними, інструментальними дослідженнями, використано низку сучасних інформативних методів дослідження. Так, обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, визначення глікемії натще та постпрандіальної, глікемічний профіль глюкозооксидазним методом за допомогою апарату "Екзан". Для визначення наявності структурних змін у печінці застосовували ультразвукове дослідження на апараті "Elegra" Simens Medicol Systems (№ SS N 4322), оцінку ступеня стеатозу печінки здійснювали за класифікацією С.С. Бацкова (1995).

Ступінь ІР встановлювали за такими показниками: рівень базального інсуліну (ЕІ), індекс маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг) / квадрат зросту (м²), окружність талії (ОТ), індекси ІР: НОМА-ІР та Саго. Показник НОМА-ІР обчислювали за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)} / 22,5$; індекс Саго обчислювали за формулою: $\text{Саго} = \text{глюкоза (ммоль/л)} / \text{інсулін (мкОД/л)}$. Вміст НbА1с визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи (цілком автоматизованого аналізатора) для визначення вмісту гемоглобіну D-10™ компанії "Bio-Rad" (США). Визначення концентрацій ендogenous інсуліну (ЕІ), кортизолу, ТТГ проводили методом імуноферментного аналізу з використанням аналізатора "Stat Fax – 303" і наборів реактивів DRG (USA). Концентрацію СРБ визначали за допомогою методу ELISA з реактивами фірми "DAI" (USA), ІL-6 і TNF- α – з використанням набору реактивів Diaclone (Франція). Концентрацію адипонектину, резистину визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів фірми "Bio Vendor" (Німеччина).

Лікування хворих на ЦД 2-го типу у складі МС проводили у відповідності до консенсусу ADA і EASD (2009) з метою ліквідації ІР, нормалізації обміну речовин за допомогою модифікації способу життя, раціонального харчування та використання лікарських засобів. Хворі отримували цукрознижувальні препарати групи сульфанілсечовини: діапірид (глімепірид) 4 мг до 2 таблеток на добу та препарати групи бігуанідів: діаформін (метформін) до 2000 мг на добу (ВАТ "Фармак").

Стан хворих оцінювали на момент госпіталізації, на 14-й день лікування та через 3 і 6 місяців. В обстежених спостерігався андрорідний тип ожиріння.

Для проведення статистичної обробки використовували параметричні та непараметричні методи аналізу: обчислювали середнє арифметичне (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниці результатів (p). Поряд з одномірною статистикою, проводили двовибіркову (t -критерій Стьюдента). Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення та аналізу вибіркового коефіцієнта кореляції Пірсона (r) у разі нормального розподілу сукупностей. В інших випадках кореляційний аналіз проводили шляхом використання непараметричного коефіцієнту кореляції Спірмена. Наявність зв'язку вважали статистично підтвердженою за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Природу Українських Карпат представлено складною системою територіальних одиниць, що створюють високогірний, передгірний і рівнинний регіони. Дані регіони виділено відповідно до географічних понять, а також з урахуванням природно-кліматичних і соціально-економічних особливостей. До обстеження увійшли хворі з рівнинних (Калуський, Галицький, Долинський, м. Івано-Франківськ), передгірних (Коломийський, Богородчанський, Надвірнянський, Рожнятівський, Снятинський) і високогірних районів (Косівський, Верховинський). Загалом по регіону медіана йодурії становила $161,73 \pm 15,94$ мкг/л. У підгірному та високогірному районах даний показник був у межах значень, що відповідають легкому ступеню йодної недостатності. Так, медіана йодурії у хворих високогір'я становила $68,18 \pm 6,23$ мкг/л, у хворих передгірного ярусу – $92,73 \pm 7,03$ мкг/л. Величина медіани йодурії як індикатора оцінки йодного забезпечення людського організму серед хворих на МС мешканців високо- і передгір'я Карпат була нижчою від норми, що засвідчує дефіцит йоду легкого ступеня у біосфері.

Явний гіпотиреоз було діагностовано у 12,7% обстежених пацієнтів з ЦД 2-го типу у складі МС (7,5% – рівнина, 17,5% – передгір'я, 25% – високогір'я). Частота субклінічного гіпотиреозу становила 4,5% (0,5% – рівнина, 10,8% – передгір'я, 10,7% – високогір'я). У зв'язку з цим обстежених розподілили на чотири групи, репрезентативних за віком, статтю, ступенем компенсації ЦД: група 1 – хворі на МС з наявністю ЙД, 2 – хворі на МС без ЙД, 3 – хворі на МС з гіпотиреозом, 4 – хворі на МС з наявністю НАСГ.

У клінічній картині хворих на МС із НАСГ зареєстровано низку клінічних синдромів: астенічний, диспептичний, абдомінально-больовий, гепатомегалії. Переважали астенічний, диспептичний синдроми, незначна гепатомегалія. Хворі на НАСГ скаржились на загальну слабкість, нездужання, підвищену втомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, підвищену дратівливість, психоемоційну лабільність, іпохондрію, порушення формули сну (безсоння вночі та сонливість удень). Зазначені симптоми спостерігалися у 73% випадків і за своєю сукупністю складають астено-вегетативний (астенічний) синдром, виникнення якого пов'язано з накопиченням незнешкоджених печінкою токсичних продуктів катаболізму білків, ендо- та екзотоксинів, молекул середньої маси, недоокислених продуктів вуглеводного обміну у системному кровообігу, тобто є клінічним відображенням синдрому інтоксикації. Незначну гепатомегалію, щільну консистенцію печінки, встановлену під час пальпації, виявляли у 64% випадків. Хворих на НАСГ також турбував біль або відчуття важкості, переповнення у правій підреберній та епігастральній ділянках (больовий синдром встановлено у 51% випадків), постійний або періодичний, ниючого характеру. Об'єктивні симптоми: незначна гепатомегалія (64%), щільна консистенція печінки, субіктеричність склер (14,6%), ксантоматоз повік (30,8%). Біохімічні показники: гіпербілірубінемія (у межах 22-28 мкмоль/л) переважно за рахунок кон'югованої фракції, відсутність або незначне (до 25% від належних) підвищення активності АлАТ та/або АсАТ, дисліпідемія. За допомогою УЗД печінки у хворих із НАСГ виявлено вірогідний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію структури та неоднорідне ущільнення (гіперехогенність, "яскравість") паренхіми печінки внаслідок її дифузної жирової інфільтрації, а також стеатоз печінки істотного ступеня.

Серед хворих на гіпотиреоз виявлено такі клінічні його ознаки: сухість шкіри (70%), погіршення пам'яті (64%), м'язову слабкість (42%), втомлюваність (70%), судоми (24%), нестерпність холоду (84%), одутлість обличчя/повік (44%), закрепи (56%), осиплість голосу (34%). Практично в усіх пацієнтів із гіпотиреозом були нервово-психічні (депресія, порушення пам'яті, когнітивні розлади), множинні нейром'язові порушення (зниження рефлексів).

Порівняльний аналіз суб'єктивних та об'єктивних синдромів, притаманних хворим на ЦД-2 у складі МС у регіонах із ЙД і без такого, показав, що у хворих на МС у регіонах із ЙД прояви НАСГ (дискомфорт у правому підребер'ї – 68%, гепатомегалія – 86%, диспептичний синдром – 40%, астенічний синдром – 75%) трапляються значно частіше, ніж у хворих на МС у регіонах без ЙД (39%, 50%, 34% і 72% випадків відповідно). Водночас треба констатувати, що частота розвитку основних клінічних синдромів у хворих на МС і гіпотиреоз порівняно з попередніми групами вірогідно зростала: дискомфорт у правому підребер'ї – 68%, гепатомегалія – 81%, диспептичний синдром – 28%, астенічний синдром – 93% випадків.

Серед обстежених перед початком лікування домінувала декомпенсація захворювання – 86%. Постпрандіальна глікемія у хворих усіх груп перевищувала рівень базальної у середньому в 1,2 разу. Результати дослідження ступеня глікування гемоглобіну показали вірогідне збільшення відносного вмісту HbA1c у хворих груп 1 і 2 в 1,9 разу, групи 3 – у 2 рази, групи 4 – в 1,9 разу порівняно з ПЗО. У групі хворих із гіпотиреозом спостерігався вірогідно вищий рівень HbA1c порівняно з усіма хворими на МС та пацієнтами без ЙД (табл. 1, рис. 1).

Дослідження вмісту інсуліну в крові натще виявило в усіх групах вірогідну гіперінсулінемію, яка у хворих групи 1 перевищувала показник у групі ПЗО у 7,8 разу, у хворих групи 2 – у 6,3 разу, групи 4 – у 6,1 разу, а у пацієнтів групи 3 вміст EI натще перевищував норму у 9,2 разу. Обчислення загальноприйнятих індексів IP, зокрема IMT, вказує на наявність істотної IP у всіх хворих: показник вірогідно перевищував контроль відповідно на 44%, 45% і 41%, а у хворих із гіпотиреозом (група 3) – на 58%, тобто тут зміни були найбільшими (табл. 1, рис. 1).

До характерних ознак IP відносять також ожиріння центрального типу, яке визначають за окружністю талії згідно з критеріями IDF (2005). ОТ була вірогідно більшою у хворих жінок груп 1, 2 і 4 на 46%, 42% і 54% відповідно порівняно з ПЗО, у групі 3 (хворі з гіпотиреозом) – на 56%. Аналіз результатів обчислення індексу Саго показав вірогідне зменшення його в усіх хворих. Але найбільш істотний ступінь IP встановлено у хворих із гіпотиреозом: індекс IP був нижчий за показник у ПЗО у 4 рази, а також порівняно зі всіма хворими на МС та пацієнтами без ЙД

Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на метаболічний синдром у динаміці лікування гліметіридом і метформіном (M±m)

Показник	Терміни лікування	ПЗО n=30	Групи хворих			
			1	2	3	4
Глюкоза натще	перед початком	4,81±0,07	9,31±0,46*	8,83±0,37*	8,91±0,70*	9,12±0,37*
	2 тиж.		6,43±0,30*/**	6,50±0,20*/**	6,08±0,45*/**	6,51±0,26*/**
	3 міс.		6,49±0,31*/**	6,56±0,20*/**	6,14±0,46*/**	6,58±0,26*/**
	6 міс.		6,56±0,31*/**	6,63±0,20*/**	6,20±0,46*/**	6,64±0,26*/**
Постпрандіальна глікемія	перед початком	6,52±0,13	11,63±0,52*	11,19±0,46*	11,35±0,75*	11,32±0,43*
	2 тиж.		8,53±0,29*/**	8,19±0,26*/**	8,71±0,41*/**	8,38±0,24*/**
	3 міс.		8,62±0,29*/**	8,28±0,27*/**	8,80±0,42*/**	8,47±0,24*/**
	6 міс.		8,70±0,29*/**	8,36±0,27*/**	8,89±0,42*/**	8,55±0,24*/**
Hb A1c, %	перед початком	4,97±0,21	9,39±0,40*	9,11±0,41*	9,73±0,58*	9,50±0,39*
	3 міс.		8,07±0,32*/**	8,11±0,29*	7,83±0,41*/**	8,31±0,28*/**
	6 міс.		7,99±0,31*/**	8,03±0,29*/**	7,75±0,41*/**	8,22±0,28*/**
ІМТ, кг/м ²	перед початком	24,57±0,34	35,34±0,83*	33,62±0,60*	39,00±1,52*	34,69±0,64*
	2 тиж.		35,28±0,82*	33,59±0,60*	39,00±1,52*	34,62±0,65*
	3 міс.		35,13±0,79*	33,50±0,58*	38,70±1,45*	34,45±0,61*
	6 міс.		32,00±0,77*/**	31,47±0,59*/**	38,40±1,37*	34,33±0,59*
ЕІ, мк МО/мл	перед початком	11,84±0,13	92,55±8,43*	75,72±7,83*	109,98±3,97*	72,85±13,59*
	3 міс.		62,38±7,37*/**	66,69±13,80*	72,97±0,96*/**	57,66±7,25*
індекс НОМА ІR	перед початком	2,55±0,03	31,07±2,91*	29,87±1,72*	47,75±5,70*	30,51±6,53*
	3 міс.		14,95±1,79*/**	19,25±4,53*/**	15,35±1,75*/**	13,82±1,75*/**
	6 міс.		14,80±1,77*/**	19,06±4,49*/**	15,20±1,73*/**	13,68±1,74*/**

Примітка: * – вірогідна різниця з показником у здорових осіб ($p < 0,05$); ** – вірогідна різниця з показником перед початком лікування ($p < 0,05$); групи хворих: 1 – з ІД, 2 – без ІД, 3 – з гіпотиреозом, 4 – з НАСГ.

($p < 0,05$). Даніми, що підтверджують наявність ІР, є вірогідне зростання індексу НОМА-ІR в усіх групах спостереження. Зокрема, у хворих груп 1, 2 і 4 індекс НОМА-ІR перевищував норму у 12 разів, групи 3 – у 19 разів.

Аналіз результатів дослідження показників вуглеводного обміну показав прямий кореляційний взаємозв'язок між HbA1c і рівнем ендогенного інсуліну ($r=0,597$, $p=0,001$), між HbA1c і показником НОМА-ІR ($r=0,565$, $p=0,001$), між показниками НОМА-ІR і ОТ у чоловіків ($r=0,419$, $p=0,0008$) та у жінок ($r=0,475$, $p=0,000$), НОМА-ІR і ІМТ ($r=0,205$, $p=0,0078$), що досить ясно свідчить про зв'язок ІР із вісцеральним ожирінням; а також прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА-ІR і постпрандіальною глікемією ($r=0,313$, $p=0,000$). Добра компенсація ЦД асоціюється з підвищеним рівнем ендогенного інсуліну, що доводить взаємозв'язок компенсації ЦД з ІР. Було також встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА-ІR і рівнем ТТГ, що відоб-

ражає функціональний стан ЩЗ ($r=0,583$, $p=0,001$) і підтверджує зв'язок ІР з функцією ЩЗ. Наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА-ІR і йодурією ($r=0,238$, $p=0,0052$) вказує на зв'язок ІР з дефіцитом йоду в біосфері.

Отже, особливістю хворих на ЦД-2 у складі МС у поєднанні з гіпотиреозом було формування найвищого ступеня ІР.

Ураження печінки за МС проявляється неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Аналіз показників вуглеводного обміну у ракурсі порівняння хворих на МС залежно від наявності НАСГ (табл. 1, рис. 1) вказує на істотну гіперглікемію натще та постпрандіальну в групі 4. Зокрема, у хворих із НАСГ глікемія натще перевищувала показник ПЗО в 1,9 разу, постпрандіальна – в 1,2 разу. Вірогідної різниці між показниками в інших групах зареєстровано не було. Аналогічну тенденцію змін встановлено щодо вмісту HbA1c: вірогідне його збільшення у групі 4 в 1,9 разу порівняно з ПЗО.

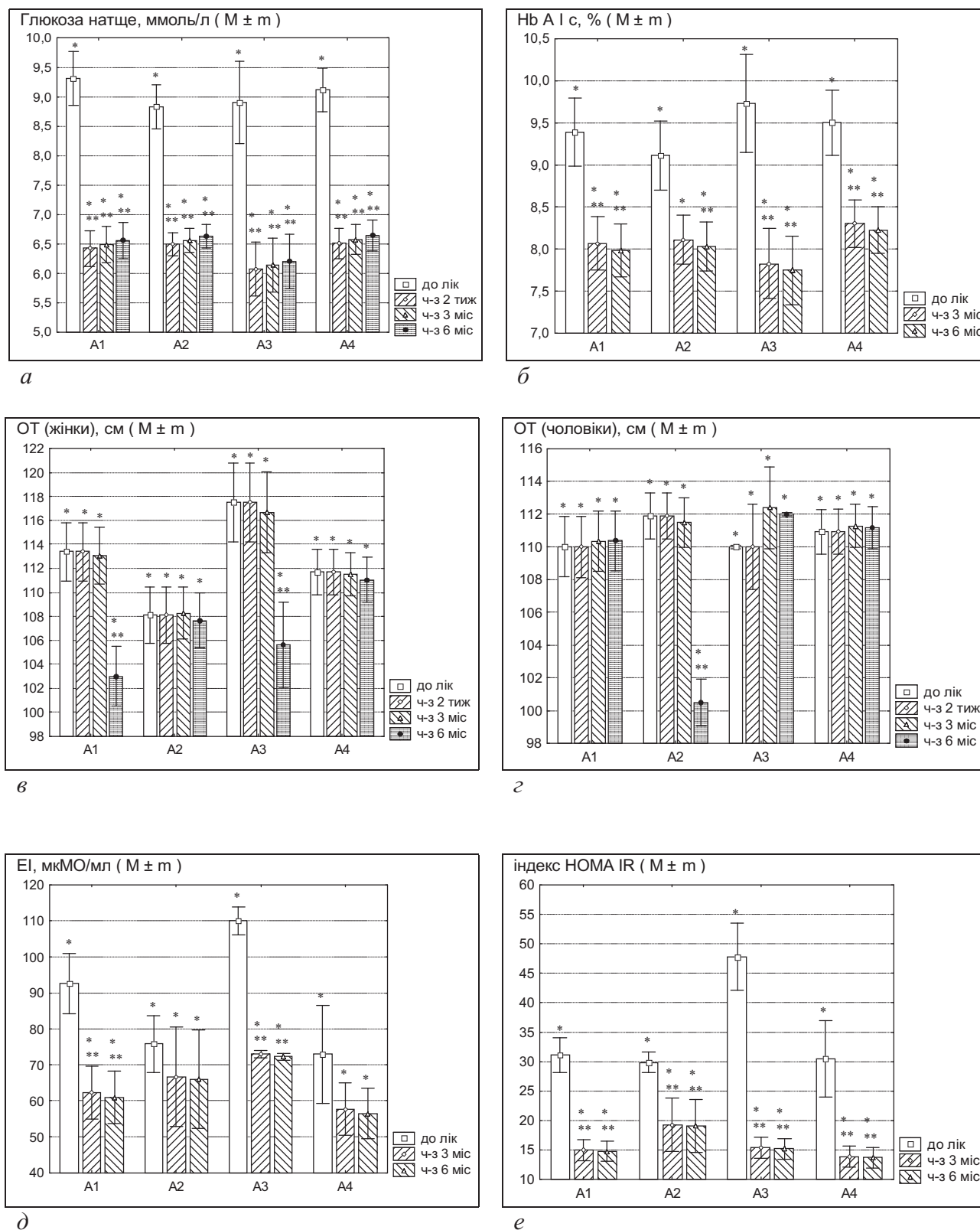


Рис. 1. Динаміка показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності на тлі терапії гліпепіридом і метформіном: а – глюкоза натще; б – глікований гемоглобін; в – окружність талії у жінок; г – окружність талії у чоловіків; д – ендогенний інсулін; е – індекс НОМА-ІR.

* – вірогідна різниця з показником у здорових осіб ($p < 0,05$);

** – вірогідна різниця з показником перед початком лікування ($p < 0,05$).

Рівень EI в крові натще засвідчив гіперінсулінемію у групі 4 і перевищував показник ПЗО у 6,2 разу ($p < 0,05$), але не був вірогідно більшим, ніж у групах хворих без НАСГ. Значні гіперглікемія та гіперінсулінемія у хворих із НАСГ вказують на наявність істотного ступеня периферичної тканинної IP, що підтверджується вірогідним зниженням індексу Саго у групі з НАСГ на 32%. Інший, більш показовий маркер ступеня IP – НОМА-IR, у хворих із НАСГ був більшим за такий у ПЗО у 12 разів. Обчислення інших загальноприйнятих індексів IP, зокрема IMT, ОТ, вказує на наявність IP у групі 4: IMT перевищував контроль у хворих із НАСГ на 41%, ($p < 0,05$) без міжгрупової різниці. Виявлено вірогідне збільшення ОТ порівняно з ПЗО у групі хворих із НАСГ на 46% у жінок і на 24% у чоловіків.

Отже, метаболічними передумовами розвитку НАСГ є гіперглікемія натще та постпрандіальна, гіперінсулінемія, підвищення рівня глікованого гемоглобіну, зростання IP.

Наші дослідження засвідчили у хворих усіх груп істотне зменшення рівня адипонектину порівняно з контролем (табл. 2, рис. 2.). Цей показник у хворих групи 1 було знижено у 5,2 разу, групи 2 – у 3,13 разу, групи 3 – у 5,1 разу, групи 4 – у 5,2 разу порівняно з ПЗО з наявністю вірогідної різниці між групами 2 і 1, 3, 4. Рівень резистину вірогідно перевищував контрольний у групах 1, 3 і 4.

Встановлено взаємозв'язок між рівнями адипоцитокінів і ТТГ. Зворотний кореляційний взаємозв'язок встановлено між рівнями ТТГ і адипонектину в усіх хворих на МС ($r = -0,2651$, $p = 0,0418$), у хворих на МС у регіоні з ЙД ($r = -0,4723$, $p = 0,031$), у хворих на МС із НАСГ ($r = -0,5052$, $p = 0,006$). На наш погляд, це свідчить про зв'язок рівня адипоцитокінів із функцією щитоподібної залози.

Кореляційний аналіз довів наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між НОМА-IR і адипонектином в усіх хворих на МС ($r = -0,3593$, $p = 0,003$), у тому числі у жінок ($r = -0,3345$, $p = 0,022$), у чоловіків ($r = -0,5284$, $p = 0,024$). Найсильнішим цей зв'язок виявився у групі хворих на ЦД-2 у складі МС із гіпотиреозом ($r = -0,8972$, $p = 0,039$), у групі пацієнтів, які мешкають в умовах ЙД ($r = -0,5575$, $p = 0,004$), у хворих із НАСГ ($r = -0,4698$, $p = 0,004$). Вміст адипонектину зворотно корелював з ОТ ($r = -0,3850$, $p = 0,0011$), у тому числі у жінок ($r = -0,4452$, $p = 0,0015$). Проте ми не виявили взаємозв'язку між адипонектином та

резистином, адипонектином та IMT, резистином і НОМА-IR, резистином і ОТ. Знайдено зворотний кореляційний взаємозв'язок між кортизолом і адипонектином ($r = -0,3257$, $p = 0,0443$), TNF- α і адипонектином ($r = -0,2803$, $p = 0,044$).

Отже, активація системи цитокінів відіграє важливу роль у формуванні синдрому IP. Результати наших досліджень свідчать, що у хворих на ЦД-2 у складі МС IP асоціюється зі зниженим рівнем адипонектину та підвищеним – резистину. Низький рівень адипонектину та підвищений рівень резистину у сироватці крові можуть розглядатись як маркери МС. Вміст адипонектину у сироватці крові негативно корелює з НОМА-IR, тяжкістю діабетичної дисліпідемії, ступенем вісцерального ожиріння (ОТ) і рівнями ТТГ, TNF- α та кортизолу. Концентрація резистину була також збільшеною, проте пов'язана з даним цитокіном IP не носить системного характеру.

У хворих усіх груп встановлено істотне підвищення вмісту TNF- α , IL-6, СРБ порівняно з ПЗО (табл. 2, рис. 2), яке було найбільшим у хворих із гіпотиреозом. Виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнями ТТГ і СРБ ($r = 0,5479$, $p = 0,000$), ТТГ і TNF- α ($r = 0,6921$, $p = 0,0001$), ТТГ і IL-6 ($r = 0,5842$, $p = 0,00004$). На наш погляд, існує зв'язок інтенсивності запальної відповіді з функцією ЩЗ. Вірогідної залежності досліджуваних показників від наявності ЙД встановлено не було.

Виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між вмістом HbA1c та ендogenous інсуліну ($r = 0,597$, $p = 0,000$), HbA1c і рівнем кортизолу ($r = 0,245$, $p = 0,032$), TNF- α ($r = 0,425$, $p = 0,0002$), IL-6 ($r = 0,525$, $p = 0,00001$). Ступінь компенсації ЦД асоціюється з підвищеним вмістом TNF- α , IL-6, кортизолу та ендogenous інсуліну, що доводить взаємозв'язок компенсації ЦД з IP і потужністю запальної відповіді.

Наведені результати свідчать про тісний зв'язок і взаємозумовленість порушень вуглеводного обміну, нейро-гуморальних, імунних механізмів гомеостазу, функціонального стану печінки, ЩЗ і жирової тканини у хворих на ЦД-2 у складі МС в умовах йодного дефіциту. Це дозволило нам сформулювати нову загальну патогенетичну концепцію розвитку та прогресування гіпотиреоз-асоційованого МС у хворих, які мешкають в умовах йодної недостатності.

Аналіз впливу комбінованої терапії глімепіридом і метформіном на перебіг МС виявив такі результати: поліпшення самопочуття, зменшення ознак астенизації, диспепсичних проявів і болю

Рівень гормонів жирової тканини – адипонектину та резистину, прозапальних цитокінів – СРБ, TNF α та IL-6, EI та кортизолу у хворих на метаболічний синдром у динаміці лікування гліметіридом і метформіном (M \pm m)

Показник	Терміни лікування	ПЗО n=30	Групи хворих			
			1	2	3	4
Адипонектин, мкг/мл	перед початком	2,35 \pm 0,36	0,45 \pm 0,07*	0,75 \pm 0,16*	0,46 \pm 0,08*	0,45 \pm 0,07*
	3 міс.		0,68 \pm 0,04 */**	1,08 \pm 0,17*	0,65 \pm 0,08*	0,80 \pm 0,08 */**
Резистин, нг/мл	перед початком	3,44 \pm 0,34	6,68 \pm 0,58*	4,70 \pm 1,43	6,68 \pm 0,58*	6,68 \pm 0,58*
	3 міс.		4,70 \pm 0,26* / **	4,26 \pm 0,16*	4,70 \pm 0,26* / **	5,68 \pm 0,20 *
EI, мкМО/мл	перед початком	11,84 \pm 0,13	92,55 \pm 8,43*	75,72 \pm 7,83*	109,98 \pm 3,97*	72,85 \pm 13,59*
	3 міс.		62,38 \pm 7,37*/**	66,69 \pm 13,80*	72,97 \pm 0,96*/**	57,66 \pm 7,25*
	6 міс.		60,98 \pm 7,22*/**	66,03 \pm 13,66*	72,25 \pm 0,95*/**	56,46 \pm 7,05*
СРБ, мг/л	перед початком	3,17 \pm 0,28	19,39 \pm 3,36*	9,04 \pm 1,19*	26,99 \pm 5,68*	16,44 \pm 2,43*
	3 міс.		15,73 \pm 2,44*	7,98 \pm 0,77*	21,23 \pm 3,89*	14,46 \pm 1,81*
	6 міс.		14,11 \pm 1,82*	7,34 \pm 0,53*	16,15 \pm 2,96*	10,38 \pm 1,36*/**
TNF- α , пг/мл	перед початком	19,49 \pm 0,97	49,53 \pm 8,33*	31,69 \pm 4,15*	61,06 \pm 9,56*	49,53 \pm 8,33*
	3 міс.		36,16 \pm 3,72 *	28,33 \pm 1,17*	46,63 \pm 6,05 *	36,29 \pm 3,71 **
IL-6, пг/мл	перед початком	1,02 \pm 0,18	2,33 \pm 0,29*	3,22 \pm 0,37*	2,30 \pm 0,35*	2,57 \pm 0,38*
	3 міс.		2,07 \pm 0,44*	2,91 \pm 0,55*	2,02 \pm 0,31*	2,03 \pm 0,29*
Кортизол, нг/л	перед початком	120,19 \pm 13	229,19 \pm 10,52*	188,94 \pm 9,54*	224,78 \pm 14,83*	224,78 \pm 14,83*
	3 міс.		186,21 \pm 9,15*/*	187,80 \pm 5,78*	156,53 \pm 3,01*/*	164,03 \pm 2,26*/*
	6 міс.		166,42 \pm 9,06*/*	185,94 \pm 7,56*	155,59 \pm 2,98*/*	158,06 \pm 2,19*/*

Примітка: * – вірогідна різниця з показником у здорових осіб ($p < 0,05$); ** – вірогідна різниця з показником перед початком лікування ($p < 0,05$); групи хворих: 1 – з ЙД, 2 – без ЙД, 3 – з гіпотиреозом, 4 – з НАСГ.

у ногах відбувалося лише на 10-12-й день від початку лікування. До 14-15-го дня у пацієнтів усіх підгруп зникли спрага і сухість у роті. У той же термін у більшості хворих зменшилися біль і відчуття важкості у правій підреберній ділянці тощо. У табл. 1 і рис. 1 наведено динаміку змін показників вуглеводного обміну та IP під впливом лікування метформіном і гліметіридом у хворих на ЦД 2-го типу у складі МС, які мешкають у регіонах із різним йодним забезпеченням.

Через 2 тижні від початку лікування було зареєстровано вірогідне зниження глікемії натще у хворих групи 1 на 31%, групи 2 – на 26,4%, групи 3 – на 31,8%, групи 4 – на 28,6% порівняно з показниками перед початком лікування. Аналогічно зменшувалась глікемія натще у хворих через 3 і 6 місяців лікування.

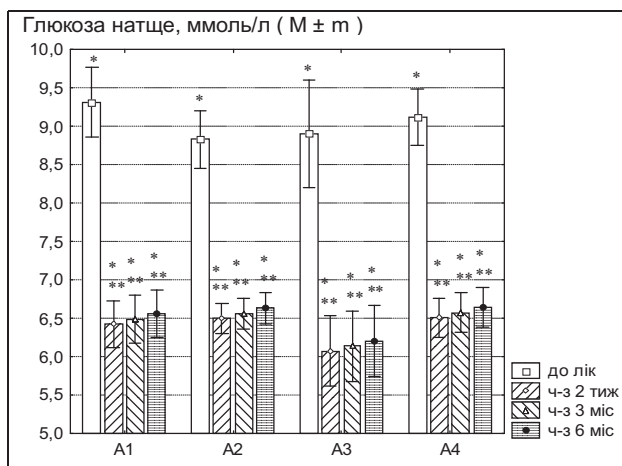
Після лікування постпрандіальна глікемія у хворих усіх груп вірогідно зменшилася на 23-26%. Водночас через 2 тижні, 3 і 6 місяців лікування у хворих досліджуваних груп постпрандіальний рівень глюкози був вірогідно вищим за показники у контрольній групі.

Аналіз HbA1c свідчить, що під впливом ба-

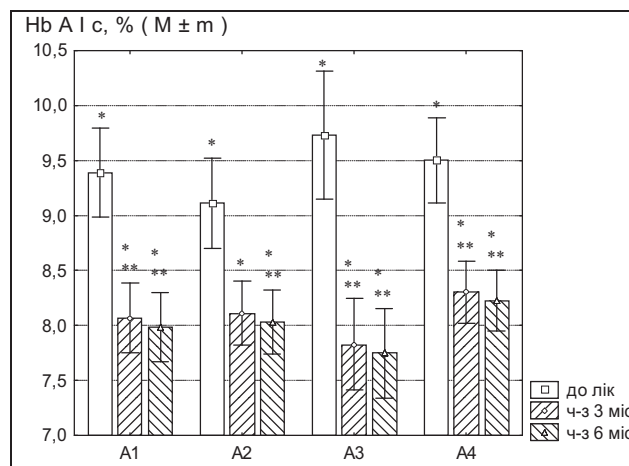
зової терапії вміст його у крові через 3 міс. лікування вірогідно знизився у групах 1, 3 і 4 на 14,1%, 19,5% і 12,5% відповідно, а у групі 2 показник мав лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Через 6 місяців після закінчення курсу лікування в усіх хворих вміст HbA1c продовжував знижуватися. Слід також наголосити, що компенсації ЦД за показниками глікемії та HbA1c під впливом терапії метформіном і гліметіридом вдалося досягти у 22% випадків, решта пацієнтів мали стан субкомпенсації.

Вміст у крові інсуліну натще через 3 і 6 місяців лікування вірогідно знизився у групах 1, 3 і 4, проте фактичної нормалізації показника після лікування зареєстровано не було. Водночас через 6 місяців лікування вміст у крові інсуліну у хворих груп 1, 3 і 4 вірогідно знизився на 34,2%, 34,4% і 22,5% відповідно, що вказує на істотний внесок базової терапії у подолання гіперінсулінемії та IP у цілому.

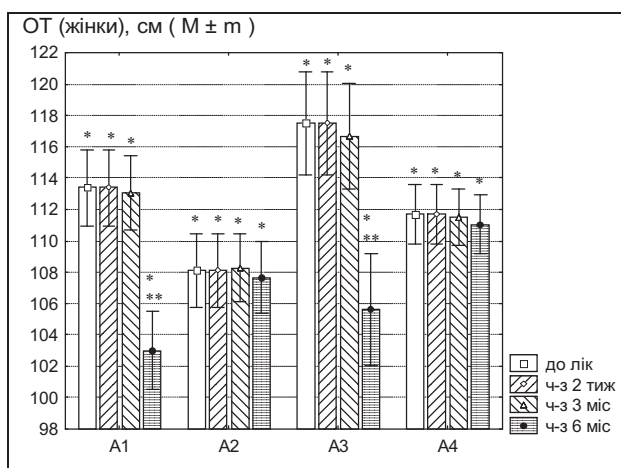
Отже, курс лікування комбінацією гліметіриду з метформіном тривалістю 6 місяців привів до стабільної тривалої нормалізації вмісту глюкози у крові (понад 6 місяців). Після проведено-



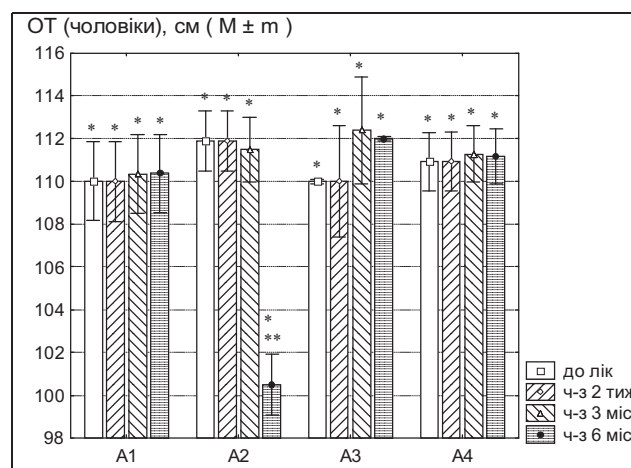
а



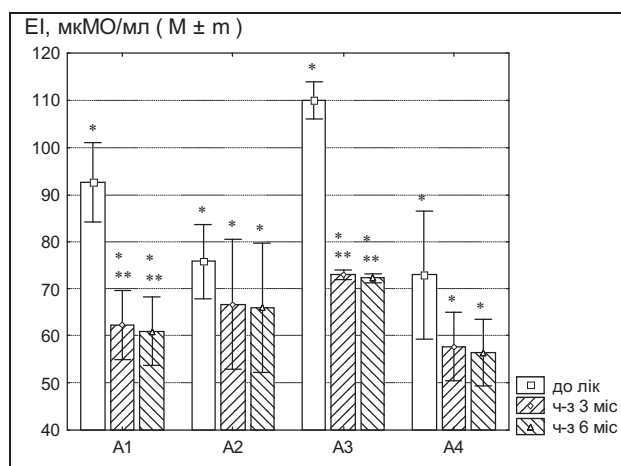
б



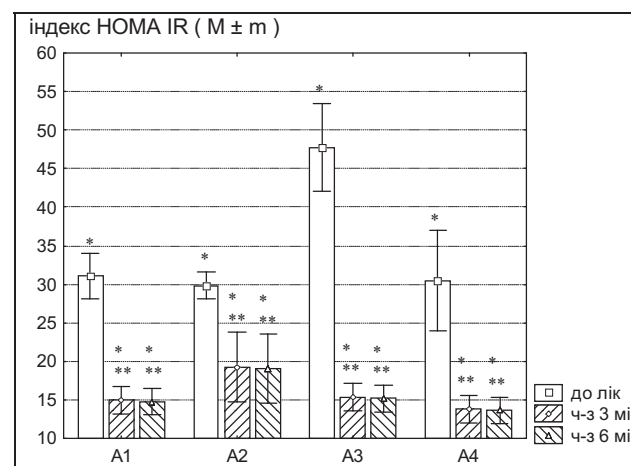
в



г



д



е

Рис. 2. Динаміка показників адипонектину, резистину, прозапальних цитокінів, С-реактивного білка та кортизолу на тлі терапії глімепіридом і метформіном: а – адипонектин; б – резистин; в – С-реактивний білок; г – чинник некрозу пухлин α; д – інтерлейкін-6; е – кортизол.

* – вірогідна різниця з показником у здорових осіб (p<0,05);

** – вірогідна різниця з показником перед початком лікування (p<0,05).

го лікування показник НОМА-IR вірогідно знизився у групі 1 вдвічі, у групі 2 – в 1,6 разу, у групі 3 – у 3,14 разу та у групі 4 – у 2,2 разу, натомість не нормалізувався і був вірогідно вищим за показник у групі контролю.

Динаміка змін показників загальноприйнятих індексів ІР, зокрема ІМТ, не вказує на істотне її зменшення в усіх групах хворих – показник вірогідно не зменшувався через 2 тижні та 3 місяці, під впливом терапії вдалося досягти вірогідного зменшення ІМТ лише через 6 місяців лікування. Зміни були найбільшими у групах 1 і 2 і перевищували показники перед початком лікування на 9,5% і 13,1% відповідно. До характерних ознак ІР слід віднести також наявність ожиріння абдомінального типу, яке визначають за окружністю талії (критерії IDF). Зауважимо, що вірогідне зменшення ОТ спостерігалось у жінок лише через 6 місяців базового лікування у групах 1 і 3 на 9,2% і 10,2% відповідно та у чоловіків у групі 2 на 10,2%.

Щодо рівнів адипонектину та резистину, прозапальних цитокінів (TNF α , IL-6, СРБ), EI, кортизолу у хворих на ЦД-2 у складі МС у динаміці лікування метформіном і глімепіридом, через 3 місяці від початку лікування було зареєстровано вірогідне збільшення рівня адипонектину у хворих групи 1 на 33,9%, групи 4 – на 43,7% порівняно з показниками перед лікуванням. Констатовано вірогідне зменшення рівня резистину у хворих групи 1 на 29,6%, групи 3 – на 29,7% порівняно з показниками перед початком лікування. Ми не спостерігали вірогідних змін рівнів адипонектину у групах 2 і 3, а також резистину у групах 2 і 4 під впливом лікування, хоча показники мали тенденцію до нормалізації.

Активация системи адипоцитокінів відіграє важливу роль у формуванні ІР. Результати наших досліджень свідчать, що у хворих на ЦД-2 у складі МС під впливом комбінованого лікування метформіном і глімепіридом зниження ІР і нормалізація глікемії приводили до підвищення рівня адипонектину та зниження рівня резистину.

Аналізуючи динаміку рівнів прозапальних цитокінів, слід констатувати відсутність суттєвого впливу терапії на активацію цієї системи, формування мікрозапалення у хворих на МС в усіх обстежених групах, хоча показники TNF- α , IL-6, СРБ мали тенденцію до зниження, але ці зміни не були вірогідними. Слід також відзначити, що встановлено істотне зниження рівня кортизолу під впливом базового лікування через 3

і 6 місяців у хворих групи 1 на 27,4%, групи 3 – на 30,8%, групи 4 – на 29,1% порівняно з показниками перед початком лікування.

Отже, задовільний глікемічний контроль під впливом комбінованої терапії глімепіридом і метформіном у хворих на ЦД 2-го типу у складі МС супроводжується вірогідним зменшенням ІР, гіперінсулінемії, гіперкортизолемії, збільшенням рівня адипонектину, зменшенням рівня резистину та тенденцією до зниження рівнів прозапальних цитокінів незалежно від наявності йодного дефіциту, гіпотиреозу та НАСГ.

ВИСНОВКИ

1. Доведено високу ефективність комбінованої терапії глімепіридом і метформіном щодо поліпшення показників вуглеводного обміну, ІР, зменшення гіперінсулінемії у хворих на метаболічний синдром незалежно від наявності йодного дефіциту, гіпотиреозу та неалкогольного стеатогепатиту.

2. Виявлено позитивний вплив комбінованої терапії глімепіридом і метформіном на цитокіновий профіль: збільшення рівня адипонектину, зменшення рівня резистину та тенденцію до зниження рівнів прозапальних цитокінів у хворих на метаболічний синдром незалежно від наявності йодного дефіциту, гіпотиреозу та неалкогольного стеатогепатиту.

3. Під впливом терапії глімепіридом і метформіном констатовано вірогідне зменшення гіперкортизолемії.

4. На тлі комбінованої терапії глімепіридом і метформіном у пацієнтів із метаболічним синдромом відбувалося зниження маси тіла та помірне зменшення окружності талії.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним є вивчення впливу комбінованої терапії глімепіридом і метформіном на показники клітинного, гуморального імунітету, функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром, що сприятиме підвищенню ефективності терапевтичних заходів, зменшенню відсотка прогресування судинних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія"*: Наказ МОЗ України від 22. 05. 2009 № 356. – К., 2009. – 55 с.
2. *Рівні резистину в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу: відношення до складових метаболічного синдрому* / М.Ю.Горшунська, Ю.І. Караченцев, Н.С. Красова та ін. // Про-

- блеми ендокринної патології. – 2007. – №1. – С. 5-14.
3. *A Desktop Guide to Type 2 Diabetes* // J. Diabetic Medicine. – 1999. – Vol.16. – P. 716-730.
 4. Adiponectin and cardiovascular disease response to therapeutic interventions / S.H. Han, M.J. Quon, J.A. Kim, K.K. Koh // *Coll Cardial.* – 2007. – Vol.49. – P. 531-538.
 5. *Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: Markers for diabetes and cardiovascular risk?* / J. Anderson, J. Carlquist, W. Roberts et al. // *American Heart Journal* – 2007. – Vol.153. – P. 67-73.
 6. *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)* / A. Festa, R.Jr. D'Fgostino, G. Howard et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol.102. – P. 42-47.
 7. *Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and IL6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance* / K.M. Choi, J. Lee, K.W. Lee, J.A. Seo et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2004. – Vol.64. – P. 99-106.
 8. *Das U.N.* Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? // *Exp. Biol. Med.* – 2002. – Vol.227. – P. 987-997.
 9. *Kovalyova O.* The level of interleukin-6 and C-reactive protein in patient with metabolic syndrome / O. Kovalyova, O. Gerasymenko // *Sixteenth European Meeting on Hypertension.* – 2006. – P. 214.
 10. *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 // *Clinical Endocrinology.* – 2006. – Vol.65. – P. 301-309.
 11. *Maternal interleukin-6: marker of faetal growth and adiposity* / T. Radaelli, J. Uvena-Celebrezze, J. Minium, L. Huston-Presley et. al. // *Soc. Gynecol. Invest.* – 2006. – Vol.13. – P. 53-57.
 12. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: 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, E. Ferrannini, R.R. Holman, R. Serwin, B. Zinman // *Diabetologia.* – 2009. – Vol.52. ? P. 17-30.
 13. *Pittas A.G.* Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph, A.S. Greenberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol.89, № 2. – P. 447-452.
 14. *Plasma adiponectin concentration and tumor necrosis factor-(alpha) system activity in learn non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects* / I. Kowalska, M. Strackowski, A. Nikolajuk, A. Krukowska et al. // *European Journal of Endocrinology.* – 2006. – Vol.154(2). – P. 319-324.
 15. *Shuldiner A.* Resistin, obesity, and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ / A. Shuldiner, R. Yang, D. Gong // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.345. – P. 1345-1346.
 16. *The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults?* / M. Bahceci, D. Gokalp, S. Bahceci et al. // *Endocrinol. Invest.* – 2007. – Vol.30. – P. 210-214.
 17. *Wellen K.E.* Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue / K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol.112, № 12. – P. 1785-1788.

РЕЗЮМЕ

Влияние комбинированной терапии глимепиридом и метформином на инсулинорезистентность, уровень адипокинов и провоспалительных цитокинов у больных метаболическим синдромом

Н.В. Скрипник

В работе представлены данные изучения влияния комбинированной терапии глимепиридом и метформином на показатели углеводного обмена, инсулинорезистентность, уровень адипокинов и провоспалительных цитокинов у больных метаболическим синдромом, проживающих в регионах с йодной недостаточностью и без нее. Доказана высокая эффективность комбинированной терапии препаратом группы сульфанилмочевины диапиридом (глимепиридом) и препаратом группы бигуанидов диаформином (метформином) ВАТ "Фармак". Аргументирована необходимость внедрения в жизнь современной стратегии лечения сахарного диабета 2-го типа в составе метаболического синдрома.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, инсулинорезистентность, адипокины, глимепирид, метформин.

SUMMARY

Effect of combination therapy with glimepiride and metformin on insulin resistance, the level of adipokines and proinflammatory cytokines in patients with metabolic syndrome

N. Skrypyk

The article presents the study of the influence of combination therapy with metformin and glimepiride on carbohydrate metabolism, insulin resistance, and the level of adipokines and proinflammatory cytokines in patients with metabolic syndrome living in regions with iodine deficiency, and without it. Proved highly effective combination therapy with sulfonylurea diapiroidom (glimepiride) and drug group diaforminome biguanide (metformin) OJSC "Far-mak". The necessity of enforcing a modern strategy of treatment of type 2 diabetes mellitus, the basis of which the compensation of metabolism are proved.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, adipokines, glimepiride, metformin.

Дата надходження до редакції 11.10.2011 р.