

**Н.М. Жердьова**

Жердьова Надія Миколаївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

# Вплив інсулінорезистентності на серцево-судинні захворювання у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та методи її корекції

Основною ланкою патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2-го типу є інсулінорезистентність — зниження чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну, що є не лише універсальним механізмом формування порушення толерантності до вуглеводів, а й одним із головних факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Інсулінорезистентність виявляють не тільки при ЦД, а й інших захворюваннях, які супроводжуються порушенням обміну речовин (таблиця). Цей стан трапляється навіть у >25% практично здорових осіб без надмірної маси тіла. Його вираженість зіставна з інсулінорезистентністю у хворих на ЦД 2-го типу. Показано, що цей стан має місце при ЦД 2-го типу у 83,9%, порушенні толерантності до вуглеводів — у 65,9%, гіперхолестеринемії — у 53,3%, зниженні рівня ліпопротеїдів високої щільності — у 88,1%; гіперурикемії — у 62,8%, артеріальної гіпертензії — у 58,0% випадків (Reaven G.M., 1988; Volora E. et al., 1998).

Нещодавно стало відомо, що гіперінсулінемія є проатерогенним фактором, а нормальна чутливість до інсуліну за умов нормальної концентрації інсуліну в крові — антиатерогенним фактором. За нормальних умов інсулін сприяє утворенню оксиду азоту (nitric oxide — NO) ендотелієм судин, а оскільки здатність останнього синтезувати NO є основною ланкою антиатерогенного захисного механізму, інсулін попереджає та знижує розвиток атеросклерозу і його

ускладнень. Ефекти інсулінорезистентності проявляються як на класичних органах-мішенях (м'язи, печінка, жирова тканина), так і в ендотелії.

Основною тканиною, в якій можливе моделювання інсулінорезистентності, є жирова тканина, яка є не тільки депо тригліцеридів, що використовуються організмом як джерело енергії, але й місцем секреції великої кількості пептидів. Деякі з них є гормонами, що беруть участь у підтриманні енергетичного гомеостазу, включаючи обмін вуглеводів, моделюючи тканинну чутливість до інсуліну. До основних гормонів жирової тканини належать адипонектин, резистин, фактор некрозу пухлини (ФНП), лептин, вісфатин.

Функція лептину полягає у запобіганні ожирінню в умовах надмірного надходження їжі до організму. Зниження рівня лептину за умов голодування є сигналом для підвищення поглинання енергії. За умов надмірного надходження їжі збільшується термогенез за рахунок утворення енергії в бурій жировій тканині, яка не є сховищем енергії, як біла жирова тканина, де відбувається згорання жиру.

Жирова тканина є місцем утворення ще одного гормону — адипонектину. Його концентрація, як і лептину, має зворотну кореляцію з масою жирової тканини та ступенем інсулінорезистентності. Зниження рівня адипонектину в плазмі крові спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу та ішемічну хворобу серця. Ці спостереження

дозволили припустити, що адипонектин підвищує чутливість тканин до інсуліну та має кардіопротекторний ефект. Біологічний ефект адипонектину полягає в зниженні маси тіла без зменшення кількості прийнятої їжі, збільшенні окиснення жирних кислот у скелетних м'язах та печінці, а також зниженні їх рівня у плазмі крові. Також спостерігається зменшення вмісту глюкози в крові без збільшення секреції інсуліну, а також зменшення вмісту тригліцеридів у м'язах та печінці, що є підтвердженням підвищення чутливості тканин до інсуліну та зниження інсулінорезистентності. Також адипонектин зменшує експресію адгезивних молекул клітинами ендотелію судин та швидкість вивільнення цитокінів макрофагами, що дозволяє віднести адипонектин до антиатерогенних сполук (Díez J.J., Iglesias P., 2003).

Резистин — гормон жирової тканини, який бере участь у патогенезі інсулінорезистентності, секретується адипоцитами та ендокринними клітинами шлунково-кишкового тракту, індукує печінкову, але не периферичну резистентність до інсуліну, і відповідає за підвищення швидкості утворення глюкози печінкою (Rajala M.W. et al., 2003).

Цитокін ФНП також утворюється в жировій тканині та впливає на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Вважається, що хронічне субклінічне запалення є частиною синдрому інсулінорезистентності, тому ФНП є предиктором серцево-судинних ускладнень ЦД 2-го типу (Festa A. et al., 2000). Підвищення його рівня в крові поєднується з наявністю ожиріння, інсулінорезистентністю, підвищенням концентрації С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, а також прискоренням апоптозу (Coppack S.W., 2001).

В останній час ідентифікований ще один гормон жирової тканини — вісфатин, ген якого експресується у вісцеральній жировій тканині та сприяє подальшому її збільшенню. Матрична РНК вісфатину виявляється у моноядерних клітинах крові хворих на ЦД 2-го типу, його кількість у декілька разів вища, ніж у пацієнтів без ЦД. Вісфатин має пряму кореляцію з індексом маси тіла, індексом інсулінорезистентності. Тому вважається, що він бере участь у патогенезі судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу і розвитку атерогенезу.

Приймаючи до уваги роль інсулінорезистентності в патогенезі ЦД 2-го типу,

Таблиця Стани, які можуть супроводжуватися інсулінорезистентністю	
Фізіологічна інсулінорезистентність	Метаболічна інсулінорезистентність
У пубертатний період	При:
У період вагітності	- ЦД 2-го типу
Під час нічного сну	- діабетичному кетоацидозі
При дієті, збагаченій жирами	- ожирінні
	- гіперурикемії
	- надлишку алкоголю
	- гіпоглікемії
Ендокринна інсулінорезистентність	Неендокринна інсулінорезистентність
При:	При:
- тиреотоксикозі	- есенціальній гіпертензії
- гіпотиреозі	- хронічній хворобі нирок
- синдромі Іценка — Кушинга	- цирозі печінки
- акромегалії	- ревматоїдному артриті
- феохромоцитомі	- серцевій недостатності
	- міотонічній дистрофії
	- травмах, опіках, сепсисі, хірургічних втручаннях

стає зрозумілим, що препарати, які застосовують для лікування хворих на ЦД 2-го типу, повинні мати вплив не лише на підвищення секреції інсуліну (секретогенну дію), але й знижувати ступінь інсулінорезистентності, зумовлювати антиатерогенну та кардіопротекторну дію.

Однією з найбільш розповсюджених груп препаратів у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу є похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліклазид, глімепірид).

Глімепірид — це єдиний препарат групи похідних сульфонілсечовини III генерації, зареєстрований в Україні. Його гіпоглікемізуючий ефект дещо відрізняється порівняно з глібенкламідом, що зумовлено особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки препарату, підтвердженої у багатьох дослідженнях. Після прийому препарат швидко і повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті, його біодоступність становить 100%. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 2,5 год. Препарат повністю зв'язується з альбумінами плазми крові, період напіввиведення становить 5–8 год і є однаковим у хворих різних вікових груп. Глімепірид метаболізується в печінці. Приблизно 40–45% препарату виділяється нирками у вигляді метаболітів, інша частина — через шлунково-кишковий тракт.

Гіпоглікемізуючий ефект глімепіриду зумовлений як центральною, так і периферичною дією.

Всі препарати цієї групи зв'язуються з рецептором сульфонілсечовини, локалізованим на плазматичній мембрані  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що приводить до закриття АТФ-залежних калієвих каналів, деполіаризації мембрани та відкриття вольтажзалежних кальцієвих каналів. Це сприяє надходженню кальцію всередину клітини, що стимулює секрецію інсуліну. Підвищений вміст цитозольного кальцію активує

кальційзалежні калієві канали, що зумовлює їх відкриття з подальшим виходом калію з клітини, реполяризацією мембрани та закриттям кальцієвих каналів, що приводить до закриття калієвих каналів, що приводить до закриття калієвих каналів, що приводить до закриття калієвих каналів.

Проте результати досліджень показали, що в секретії глімепіриду є деякі відмінності у впливі на ці процеси порівняно з іншими препаратами групи сульфонілсечовини, наприклад глібенкламідом. Це пов'язано з тим, що глімепірид зв'язується з рецептором сульфонілсечовини з молекулярною масою 65kDa, в той час як глібенкламід — із субодиницею рецептора 140kDa. Таким чином, глімепірид зв'язується з рецептором у 2,5–3 рази швидше, а дисоціює у 8–9 разів швидше, ніж глібенкламід. Спорідненість глімепіриду до рецепторів сульфонілсечовини у 3 рази нижча, ніж у глібенкламиду (Müller G. et al., 1995).

Вивчення співвідношення рівня інсуліну та глюкози крові показало, що найменше співвідношення було у глімепіриду, який має найменший стимулюючий вплив на секрецію інсуліну та найбільш виражену гіпоглікемізуючу дію, що забезпечує нижчий ризик розвитку гіпоглікемії, тобто має більш виражену периферичну дію порівняно з іншими препаратами цієї групи (Müller G. et al., 1995).

Глімепірид стимулює рецептор адипонектину, що приводить до підвищення продукції NO клітинами ендотелію судин, знижує рівень ФНП, адгезію моноцитів до клітин ендотелію, трансформацію макрофага в пінисту клітину, проліферацію та міграцію клітин гладких м'язів в артеріальну стінку (Iwaki M. et al., 2003; Ueba H. et al., 2005; Knobler H. et al., 2006).

Таким чином, глімепірид має гіпоглікемізуючу, кардіопротекторну й антиатерогенну дію. Також перевагами препарату є зручність прийому (1 раз на добу), що

підвищує комплаєнс, а також легке титрування. Починати терапію рекомендовано з дози 1 мг/добу і поступово підвищувати її до максимально допустимої дози 6 мг/добу.

## Список використаної літератури

- Bonora E., Kiechl S., Willeit J. et al.** (1998) Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*, 47(10): 1643–1649.
- Coppack S.W.** (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.*, 60(3): 349–356.
- Diez J.J., Iglesias P.** (2003) The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 148(3): 293–300.
- Festa A., D'Agostino R.Jr., Howard G. et al.** (2000) Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 102(1): 42–47.
- Iwaki M., Matsuda M., Maeda N. et al.** (2003) Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 52(7): 1655–1663.
- Knobler H., Benderly M., Boyko V. et al.** (2006) Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose. *Eur. J. Endocrinol.*, 154(1): 87–92.
- Müller G., Satoh Y., Geisen K.** (1995) Extra-pancreatic effects of sulfonylureas — a comparison between glibenclamide and conventional sulfonylureas. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 28(Suppl.): S115–S137.
- Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L.** (2003) Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.*, 111(2): 225–230.
- Reaven G.M.** (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12): 1595–1607.
- Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S. et al.** (2005) Glibenclamide induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*, 183(1): 35–39.

Держано 16.12.2013

## Тестові запитання

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

### 1. Інсулінорезистентність — це стан, який супроводжується:

- підвищенням чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну
- підвищенням рівня інсуліну в організмі
- зниженням чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну

### 2. Які розрізняють види інсулінорезистентності?

- фізіологічна, метаболічна, есенціальна
- ендокринна
- фізіологічна, метаболічна, ендокринна
- фізіологічна, метаболічна, ендокринна, неендокринна

### 3. Фізіологічна інсулінорезистентність можлива:

- у пубертатний період, при прийомі алкоголю, дієти

- у період вагітності, при цирозі печінки, під час нічного сну
- у пубертатний період, у період вагітності, під час нічного сну, при збагаченій жирами дієти

### 4. Ендокринна інсулінорезистентність можлива при:

- акромегалії
- гіпотиреозі
- тиреотоксикозі
- ЦД 2-го типу
- всіх вищезазначених станах

### 5. Метаболічна інсулінорезистентність можлива при:

- ЦД 2-го типу
- діабетичному кетоацидозі
- ожирінні
- гіперурикемії

- надмірному прийомі алкоголю
- гіпоглікемії
- всіх вищезазначених станах

### 6. Неендокринна інсулінорезистентність можлива при:

- гіперурикемії, у пубертатний період, при ожирінні
- есенціальній гіпертензії, хронічній хворобі нирок, цирозі печінки
- травмі, опіках, сепсисі, хірургічних втручаннях

### 7. З якою частотою трапляється інсулінорезистентність у практично здорових пацієнтів без надмірної маси тіла?

- 30%
- 15%

- 25%
- 40%

**8. З якою частотою трапляється інсулінорезистентність у хворих із артеріальною гіпертензією?**

- 48%
- 58%
- 68%
- 52%

**9. З якою частотою трапляється інсулінорезистентність у хворих на ЦД 2-го типу?**

- 83,0%
- 44,2%
- 79,8%
- 83,9%

**10. З якою частотою трапляється інсулінорезистентність у хворих із гіперхолестеринемією?**

- 12,1%
- 53,3%
- 79,8%

**11. З якою частотою трапляється інсулінорезистентність у хворих із низьким рівнем ліпопротеїдів високої щільності?**

- 88,1%
- 79,8%
- 12,4%

**12. Які ви знаєте органи-мішені для прояву інсулінорезистентності?**

- м'язи, печінка, жирова тканина, ендотелій судин
- м'язи, печінка, жирова тканина
- м'язи, печінка, жирова тканина, головний мозок

**13. Які гормони виробляються жировою тканиною?**

- соматотропний гормон, тиреотропний гормон, інсулін
- адипонектин, резистин, ФНП, лептин, вісфатин
- лептин, адипонектин, тестостерон

**14. Група похідних сульфонілсечовини включає такі препарати:**

- глібенкламід
- глімепірид
- гліпізид
- гліклазид
- метформін
- саксагліптин
- ліраглутид

**15. В якій кількості глімепірид у вигляді метаболітів виділяється нирками?**

- 30%
- 40%
- 50%

**16. Через який період спостерігають максимальну концентрацію глімепіриду в плазмі крові?**

- 2,5 год
- 1,5 год
- 3,0 год

**17. Який із зазначених похідних сульфонілсечовини підвищує вміст адипонектину в плазмі крові?**

- гліклазид
- глімепірид
- глібенкламід

**18. Який із зазначених похідних сульфонілсечовини підвищує вміст NO у плазмі крові?**

- гліклазид
- глімепірид
- глібенкламід

**19. Який із зазначених похідних сульфонілсечовини зумовлює найменший стимулювальний вплив на секрецію інсуліну та найбільш виражену гіпоглікемізуючу дію?**

- гліклазид
- глімепірид
- глібенкламід

**20. Яка максимальна допустима доза глімепіриду?**

- 4 мг/добу
- 6 мг/добу
- 8 мг/добу

**21. Який препарат групи похідних сульфонілсечовини приймають 1 раз на добу?**

- глібенкламід
- глімепірид
- гліпізид
- гліклазид

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

**Контактные данные:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_