

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕТФОРМІНУ: ВПЛИВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ, ЛІПІДНИЙ ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ковальова О. М., Демиденко Г. В., Амбросова Т. М.

Харківський національний медичний університет

Цукровий діабет (ЦД) залишається одним з найпоширеніших захворювань. Приблизно 5–7% населення земної кулі страждає на ЦД, а в групі осіб, старших за 65 років, даний показник наближається до 10%, ще у 2% є недіагностований ЦД, однак, за прогнозами, впродовж наступних 25 років кількість хворих подвоїться [1].

В 70–80% випадків виявляється поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та ЦД 2 типу, що є прогностично дуже несприятливим. Метааналіз численних досліджень проблеми артеріальної гіпертензії (АГ) показав, що підвищення артеріального тиску (АТ) на 6 мм рт. ст. підвищує ризик розвитку інсульту на 40%, інфаркту міокарда (ІМ) — на 20%. Дані фінського дослідження Finnish Prospective Study також довели, що у хворих на ЦД із підвищеним АТ ризик мозкового інсульту підвищується більше ніж у 3–4 рази.

Співіснування АГ та ЦД підвищує ризик серцевих та цереброваскулярних ускладнень у середньому в 5–6 разів порівняно з хворими на АГ без ЦД. За наявності ЦД проявляються такі фактори ризику серцево-судинних ускладнень, як абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, мікроальбумінурія та ознаки системного запалення, маркерами якого є прозапальні цитокини.

Останніми роками отримано дані, що свідчать про можливість залучення цито-

кинів до патогенезу не тільки АГ, а й до патогенезу ЦД 2 типу. Так, показано, що гіперцитокінемія здатна сприяти формуванню інсулінорезистентності, що, в свою чергу, сприяє гіперінсулінемії. Супутнє ЦД 2 типу абдомінальне ожиріння сприяє підвищенню секреції прозапальних цитокинів. Вивчення їх різноманітних ефектів показало, що вони залучені до всіх системних реакцій організму: регуляції імунної відповіді, гемопоезу, запалення, проліферації, диференціювання та апоптозу більшості типів клітин [2].

Згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, як препарат першої лінії вибору для хворих з ЦД 2 типу рекомендовано метформін (клас бігуанідів), доведена його ефективність при лікуванні станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю (ІР) [3]. Втім, аналіз показав, що призначення метформіну в Україні залишається на низькому рівні і складає до 15%, притому що в США 54% лікарських призначень пов'язані з призначенням препаратів класу бігуанідів.

Метою нашого дослідження було вивчення терапевтичного потенціалу метформіну та його впливу на вуглеводний, ліпідний, цитокіновий профілі у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 20 хворих на ГХ II стадії 1–3 ступеня із супутнім ЦД 2 типу (основна група), 48 хворих ГХ II стадії 1–3 ступеня (група порівняння). Контрольну групу склали 10 здорових волонтерів, співставлених за статтю та віком.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими у 2007 та переглянутими у 2009 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) та Європейським товариством кардіологів (ESC). Верифікація діагнозу ЦД проводилась згідно діагностичних критеріїв ВООЗ 1999 року.

Рівень АТ вимірювали за методом М. С. Короткова в положенні пацієнта сидячи після 5-хвилинного відпочинку. Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ). Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із ліктьової вени вранці натще не раніше ніж після 12-годинного голодування.

Для контролю вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом, реакцію оцінювали за ступенем забарвлення хіноліном рідини, інтенсивність якого пропорційна створеному при окисненні глюкози глюкооксидазою пероксиду водороду. Пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) проводили після нічного голодування. Під час тесту здійснювали забір крові із кубітальної вени натще та через 120 хв. після стандартного перорального навантаження 75 г глюкози, розчиненої у 200 мл води. Хворим на ЦД 2 типу ПГТТ не проводили.

Рівень інсуліну натще та після ПГТТ визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) відповідно до реакції з тіобарбітуровою кислотою.

Інсулінорезистентність (ІР) оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію НОМА (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance):

$$KI \times \frac{ГНС}{22,5},$$

де КІ — концентрація інсуліну, мкОД/мл; ГНС — глюкоза натщесерце, ммоль/л. ІР вважали доведеною коли величина НОМА перевищувала 2,77.

Ліпідний спектр крові визначали за концентраціями загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W. T. Friedewald:

$$ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + \frac{ТГ}{2,22}),$$

де ТГ / 2,22 — вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Концентрацію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) визначали з використанням імуноферментного набору «Вектор Бест» (Росія) на імуноферментному аналізаторі FaxStart (США).

Лікування метформіном («Сіофор» Berlin Chemie AG) хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу проводилось протягом 3 місяців. Доза метформіну добиралась шляхом титрування під контролем лабораторних показників вуглеводного обміну до досягнення оптимальної (850–1500 мг на добу). Базова терапія всіх хворих з ГХ складалась із призначення інгібіторів АПФ та/або кардіоселективних бета-блокаторів.

Усі дані, що були отримані в результаті дослідження, оброблені за допомогою пакету статистичної обробки даних «Statistica», v.6.0. з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу. Перевірка на нормальність розподілу даних у виборці та підбір характеру розподілу здійснювався на підставі візуальної оцінки категоризованих гістограм, тестів Колмогорова-Смірнова, Ліллієфорса та Шапіро-Вілкса. Статистична обробка даних проводилась з використанням методу ANOVA. Кореляційний аналіз у разі нормального розподілу даних

проводився з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r), у разі невідповідності нормальному розподілу — з визначенням величини рангової кореляції Спірмена (R). Перевірка гіпотези про рівність середніх величин у досліджених вибірках у разі нормального розподілу проводилась за допомогою t -критерію Стюдента, у разі ненормального — U -тесту Манна-Уїтні. Для порівняння

кількісних параметрів у двох зв'язаних вибірках був застосований Wilcoxon Matched Pairs Test.

Розбіжності між порівнюваними показниками та групами визнавалися статистично значущими при значенні довірчого інтервалу більшому чи рівному 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих основної групи склав $61,7 \pm 5,2$ років, групи порівняння — $57,3 \pm 7,1$ років. Середня тривалість ГХ в основній групі складала 11 ± 2 роки, в групі порівняння — 10 ± 2 роки. Середня тривалість ЦД складала 6 ± 1 рік. Легка форма ЦД 2 типу виявлена у восьми хворих, середньої тяжкості — у 12.

В групі порівняння після проведення глюкозотолерантного тесту виявлено 12 осіб із предіабетом. За даними J. H. Scarpello та інших авторів, щорічно у 4–9% пацієнтів з НТГ розвивається ЦД 2 типу [4, 5].

Показники вуглеводного, ліпідного та цитокінового профілів, в залежності від ступеня порушення вуглеводного обміну, наведено у табл. 1. Звертає увагу наявність підвищеної маси тіла у хворих на ГХ із різним ступенем метаболічних порушень. Маса тіла збільшувалась пропорційно погіршенню вуглеводного обміну. За даними літератури, кількість хворих із ЦД 2 типу зростає по мірі старіння та розвитку ожиріння. Так, у пацієнтів із ожирінням 1 ступеня ризик розвитку порушень вуглеводного обміну та ЦД 2 типу зростає в 2–5 разів, при ожирінні 2 типу — в 10 разів, при ожирінні 3 ступеня — в 30–40 разів.

При аналізі результатів дослідження вуглеводного обміну виявлено підвищення рівня інсуліну натще та постпрандіально в групах ГХ та предіабету. Індекс НОМА зростає пропорційно поглибленню глюкометаболічних порушень у хворих з ГХ.

Відомо, що тривала і стійка ІР передуює клінічному прояву ЦД 2 типу. Втрата β -клітинами здатності до гіперсекреції інсуліну сприяє розвитку порушеної толерантності до глюкози, а потім і клінічним проявам

ЦД. Ризик розвитку ЦД 2 типу у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) підвищується в 7–9 разів [6].

Розвиток дисліпідемії у хворих на ГХ пов'язаний із ІР та посиленням ліполізом, що є однією із ланок формування атеросклеротичного ураження органів-мішеней, про що свідчить підвищення індексу атерогенності у обстежених хворих. Враховуючи наявність інсулінорезистентності у хворих із ГХ доцільно було призначення метформіну, але в Україні такий протокол не затверджено.

Рівень глюкометаболічних порушень тісно пов'язаний із дисфункцією жирової тканини, а також пропорційний ступеню активації маркерів запалення. Можливо, хронічний гемодинамічний стрес, обумовлений підвищеним рівнем АТ, є більш потужним стимулом гіперсекреції ІІ-6, про що свідчить більш значне підвищення рівня цих цитокінів у групі хворих на ГХ в порівнянні з групою хворих з супутнім предіабетом та групою з ЦД 2 типу.

У найбільшому дослідженні DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) переконливо показано, що терапія метформіном (850 мг двічі на добу) може ефективно і безпечно запобігати розвитку ЦД 2 типу (на 31% у пацієнтів з НТГ), особливо у пацієнтів з ІМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$, які мають високий ризик розвитку ЦД 2 типу.

Лікування метформіном починають з дозировки 500–850 мг, що приймають ввечері або на ніч. Надалі доза препарату збільшується на 500–850 мг кожні 1–2 тижні. Щоб уникнути побічних явищ метформіну (діарея, метеоризм, абдомінальний дискомфорт, металевий присмак у роті) необхідна поступова титрація дози препарату. Максимальна

рекомендована доза у хворих МС становить 1500–1700 мг/добу, розподілена на 2–3 прийоми.

Метформін абсорбується, в основному, в тонкому кишечнику, практично не метаболізується в організмі і повністю виводиться нирками в незміненому вигляді (період напіввиведення 1,5–4,9 год).

В нашому дослідженні хворі приймали метформін протягом трьох місяців. Середня доза становила 850–1500 мг на добу. Для виключення можливих похибок, пов'язаних із призначенням комбінованої терапії, проведено порівняння результатів лікування групи хворих, які поряд із антигіпертензивною терапією приймали сіофор (пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу) із групою пацієнтів з ГХ, яким були призначені тільки гіпотензивні препарати. Побічні ефекти (нудота, підвищення кратності стулу) виявлені в двох випадках, які не потребували відміни препарату, шля-

хом корекції дози препарату досягли зникнення симптомів.

Результати динамічного обстеження хворих наведені в табл. 2.

На тлі проведеного антигіпертензивного лікування рівень систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ статистично значуще знизився у порівнянні із вихідними даними, проте між групами розбіжності були статистично незначущими.

Покращення вуглеводного обміну у хворих із поєднаною патологією констатовано на підставі зменшення глікемії натще, рівня глікозильованого гемоглобіну, індексу НОМА. Стан вуглеводного обміну у хворих із групи порівняння не змінився.

Доведено, що основним гіпоглікемічним механізмом дії метформіну є інгібування синтезу глюкози в печінці (зниженням глікогенезу і глікогенолізу) та підвищення печінкової і периферичної чутливості тка-

Таблиця 1

Показники глікемічного, ліпідного, цитокінового профілів у пацієнтів до лікування (Me ± SD)

Показник	Пацієнти з ГХ (n = 36)	Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	p (Kruskal-Wallis ANOVA)
САТ	154,88 ± 9,22	162,16 ± 11,03	162,35 ± 23,81	> 0,05
ДАТ	94,55 ± 10,45	97,16 ± 14,58	93,52 ± 8,61	> 0,05
ІМТ	28,35 ± 5,50	31,44 ± 4,59	31,76 ± 2,98	> 0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,85 ± 0,54	5,91 ± 1,02	6,56 ± 1,16	< 0,001
Глюкоза через 2 години після ПТТГ, ммоль/л	6,00 ± 0,57	7,56 ± 1,29	—	> 0,05
HbA _{1c} , %	5,40 ± 1,71	6,21 ± 1,48	7,27 ± 1,62	< 0,001
Інсулін натще, мкОД/мл	16,42 ± 16,03	23,85 ± 8,13	82,36 ± 33,16	< 0,001
Інсулін через 2 години після ПТТГ, мкОД/мл	41,10 ± 18,30	69,80 ± 18,94	—	< 0,001
НОМА	3,09 ± 1,71	6,41 ± 2,63	11,14 ± 2,38	< 0,001
Інтерлейкін-6, пг/мл	19,11 ± 7,54	14,65 ± 5,87	7,10 ± 7,28	< 0,001
ЗХС, ммоль/л	6,30 ± 1,58	5,62 ± 1,09	4,89 ± 0,94	< 0,001
ТГ, ммоль/л	2,77 ± 0,49	2,75 ± 0,39	1,31 ± 2,78	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 ± 0,32	1,02 ± 0,25	1,10 ± 0,14	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,86 ± 1,25	3,34 ± 1,02	3,03 ± 0,74	< 0,05
ХС ЛПДНЩ, моль/л	1,26 ± 0,22	1,25 ± 0,17	0,65 ± 1,26	< 0,001

нин до ендogenous інсуліну (підвищується поглинання глюкози печінкою, скелетними м'язами та жировою тканиною), за відсутності впливу на секрецію інсуліну [7]. Слід відзначити, що метформін прямо не впливає на β -клітини підшлункової залози, а опосередковано покращує секрецію інсуліну за рахунок зниження глюкозотоксичності і рівня вільних жирних кислот, що сприяє зниженню ліпотоксичності. Вазопротективні ефекти метформіну полягають в нормалізації циклу спазму та релаксації артерій, зменшенні проникності судинної стінки і гальмуванні процесів неангіогенезу. Крім того, встановлено, що метформін має антиоксидантну активність, обумовлену гальмуванням клітинних окислювальних реакцій, в тому числі і окисного глікозилювання білків, а вплив на оксидантну систему може покращувати чутливість тканин до інсуліну.

З даних літератури відомо, що важливим ефектом метформіну є зменшення або стабілізація маси тіла, а також зниження відкладення вісцерального жиру [8]. При аналізі антропометричних показників в групі хворих, які приймали метформін, нами була виявлена тенденція до зниження маси тіла, але статистично значуща різниця відсутня.

Згідно результатів експериментів на тваринах, анорексигенний ефект метформіну пов'язаний з центральним дією препарату на модуляцію експресії нейропептида Y, що призводить до зниженню маси тіла [9].

Додаткові ефекти метформіну на вуглеводний обмін пов'язані з такими механізма-

ми, як уповільнення процесу всмоктування вуглеводів в шлунково-кишковому тракті, а також встановлена анорексигенна дія метформіну, яку дослідники пов'язують з механізмами впливу метформіну на метаболізм глюкогоноподібного пептиду та лептину [10].

Метформін має і низку інших метаболічних ефектів, включаючи і вплив на жировий обмін. Так, встановлено, що на фоні терапії метформіном рівень окиснення вільних жирних кислот (ВЖК) знижується на 10–30%. Також метформін знижує власно рівень ВЖК (на 10–17%), що покращує чутливість тканин до інсуліну і сприяє корекції порушеної секреції інсуліну [11].

В нашому дослідженні встановлено статистично значуще зниження рівнів ХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ після 3-місячного курсу лікування Сіофором (табл. 3).

У численних дослідженнях встановлено також і здатність метформіну знижувати атерогенний пул ліпідів (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ) та підвищувати рівень антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням, порівняно з групою плацебо та групою, що отримувала глібенкламід та інсулін [4, 5].

Останніми роками з'явилося багато даних про кардіоваскулярні ефекти метформіну, які свідчать про значущу роль препарату в профілактиці та уповільненні прогресування серцево-судинних захворювань. Уперше позитивний вплив метформіну на частоту розвитку серцево-судинних захворювань у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням

Т а б л и ц я 2

Динаміка глюкометаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу із цукровим діабетом 2 типу під впливом лікування метформіном у порівнянні із групою хворих на гіпертонічну хворобу

Група	Глюкоза натще, ммоль/л	НbA _{1c} , %	Інсулін натще, мкОД/мл	НОМА
Пацієнти з ГХ (n = 36)	4,68 ± 0,62	5,60 ± 1,32	17,88 ± 8,25	3,11 ± 1,21
Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	6,02 ± 1,22	6,63 ± 1,21	25,52 ± 8,62	6,70 ± 2,02
Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	5,05 ± 1,21*	6,53 ± 1,30*	60,23 ± 25,05*	9,15 ± 3,58*
p (Kruskal-Wallis ANOVA)	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001

П р и м і т к а. * — p < 0,001 (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування (див. табл. 1).

було зафіксовано в дослідженні UKPDS, де було встановлено, що загальна смертність від всіх причин знижувалась на 36%; смертність, пов'язана з ЦД знизилась на 42%; розвиток інфаркту міокарду знижувався на 39%, а інсульту — на 41% [12]. Подальші наукові дослідження встановили, що кардіопротективні ефекти пов'язані з впливом метформіну на ліпідний обмін, ендотеліальну функцію, судинну реактивність, систему гемостазу і реологічні властивості крові [13, 14].

Сприятливий вплив метформіну на ліпідний обмін обумовлює розвиток каскадних механізмів протидії формуванню атеросклеротичного ураження судин. Ці антиатеросклеротичні ефекти метформіну пов'язані з його здатністю знижувати відкладення ліпідів в судинній стінці, зменшувати проліферацію гладком'язових клітин, порушувати адгезію та трансформацію моноцитів/макрофагів, пригнічувати здатність піністих клітин захоплювати ліпіди. Таким чином, метформін активно впливає на ранні стадії формування атеросклерозу.

Встановлено, що метформін пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію судин: знижує експресію рецепторів, залучених до процесів внутрішньоклітинного накопичення ліпідів [11, 15]; пригнічує процеси диференціації моноцитів в макрофаги з формуванням піністих клітин в субендотелії судин, *in vitro* подавляє експресію на поверхні ендотелію адгезивних молекул — ICAM-1, VCAM-1 (внутрішньоклітинна молекула адгезії -1, су-

динно-клітинна молекула адгезії-1) і E-селектину [16].

Результати ряду експериментальних робіт свідчать про активне втручання метформіну в метаболізм ліпідів судинної стінки. Так, препарат прискорює катаболізм ЛПНЩ, сприяючи їх конверсії в ЛПВЩ, знижує акумуляцію ефірів холестерину в аорті, збільшує вміст фосфоліпідів. Дослідження *in vivo* і *in vitro* показали, що метформін послаблює формування атеросклеротичних бляшок у кролів та пацюків, що одержували їжу з високим вмістом жиру, та зменшує проліферацію гладком'язових клітин судин [17].

У дослідженнях К. Isoda і співавт. показано, що метформін дозозалежно пригнічує вивільнення ІЛ-6, ІЛ-8 в гладком'язових клітинах судин, макрофагах і ендотеліоцитах людини [18]. Автори вважають, що в основі цих процесів полягає зниження транслокації нуклеарного фактора транскрипції (NF- κ B), що призводить до пригнічення запальних процесів в судинній стінці та покращує ендотеліальну функцію в умовах прозапальних ефектів цитокінів.

В нашому дослідженні повторний аналіз активності прозапального цитокіну ІЛ-6 виявив статистично значуще зниження експресії (див. табл. 4).

Вплив метформіну на прозапальний стан у хворих на ЦД 2 типу має вагоме патогенетичне значення, бо, за даними деяких досліджень, активація синтезу прозапальних факторів (ІЛ-6, СРП) може роз-

Т а б л и ц я 3

Динаміка показників ліпідного профілю після лікування у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу

Група	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л
Пацієнти з ГХ (n = 36)	6,12 ± 2,03	2,61 ± 1,12	1,08 ± 0,53	3,66 ± 1,12	1,22 ± 0,21
Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	5,71 ± 2,42	2,65 ± 0,12	1,16 ± 0,23	3,32 ± 1,21	1,24 ± 0,20
Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	4,25* ± 0,12	1,01 ± 2,41	1,27 ± 0,97	2,42 ± 0,45	0,55 ± 0,91
p (Kruskal-Wallis ANOVA)	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

П р и м і т к а. * — p < 0,001 (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування (див. табл. 1).

Рівень прозапального цитокину ІЛ-6
в сироватці крові хворих після лікування

Група	ІЛ-6, пкг/мл
Пацієнти з ГХ (n = 36)	17,08 ± 7,13
Пацієнти з ГХ та предіабетом (n = 12)	14,16 ± 4,72
Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу (n = 20)	5,27 ± 3,97
p (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування	< 0,001
p (Kruskal-Wallis ANOVA)	> 0,05

глядатися як предиктор формування ІР та прогресування ЦД 2 типу [19, 20].

Таким чином, слід зазначити, що на даний час раціональна терапія метформіном ЦД 2 типу та асоційованих з інсулінорезистентністю станів (ожиріння, МС, предіабет — порушення толерантності до глюкози) призводить до формування сприятливих

фармакологічних ефектів, які, в поєднанні з корекцією стилю життя, є ефективними способами корекції ІР, а також дозволяє істотно вплинути на якість життя пацієнтів, запобігти виникненню небезпечних для життя серцево-судинних ускладнень і ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. Лікування метформіном протягом трьох місяців призводить до покращення вуглеводного, ліпідного, цитокінового профілів у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
2. Метаболічні властивості метформіну сприяють зниженню маси тіла, рівня прозапального маркера інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих із гіпертонічною хворобою у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу.
3. Терапія метформіном призводить до значущого покращення ліпідного обміну у хворих із поєднаною патологією.
4. Позитивні фармакологічні ефекти метформіну пов'язані із контролем глікемії натще, зниженням рівнів інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Colwell, J. A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome [Text] / J. A. Colwell // JAMA. — 2011. — Vol. 306 (2). — P. 215.
2. Rega, G. Inflammatory Cytokines Interleukin-6 and Oncostatin M Induce Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Adipose Tissue [Text] / G. Rega, C. Kaun, T. W. Weiss // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 1938–1945.
3. New ADA/EASD Consensus recommends metformin at diagnosis of type 2 diabetes [Text] // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29 (8). — P. 1963–1972.
4. Scarpello, J. H. Improving survival with metformin: the evidence base today [Text] / J. H. Scarpello // Diabetes Metabol. — 2003. — Vol. 29 (6). — P. 36–43.
5. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study [Text] / W. S. Tzou, P. S. Douglas, S. R. Srinivasan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46 (3). — P. 457–463.
6. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definition of the metabolic syndrome in a prospective cohort study [Text] / D. F. Laaksonen, H. M. Laaka, L. K. Niskanen [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 156. — P. 1070–1077.
7. Kirpichnikov D. Metformin. An Update [Text] / D. Kirpichnikov, S. I. McFarlane, J. R. Sowers // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 25–33.

8. Daskalopoulou, S.S. Prevention and treatment of the metabolic syndrome [Text] / S.S. Daskalopoulou, D.P. Mikhailidis, M. Elisaf // *Angiology*. — 2004. — Vol. 55 (6). — P. 3145–3152.
9. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide y expression in cultured hypothalamic neurons [Text] / C. Chau-Van, M. Gamba, R. Salvi [et al.] // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148 (2). — P. 507–511.
10. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects [Text] / E. Mannucci, A. Ognibene, F. Cremasco [et al.] // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24 (3). — P. 489–494.
11. *Mamputu, J.C.* Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence [Text] / J.C. Mamputu, N.F. Wiernsperger, G.A. Renier // *Diabetes Metabol.* — 2003. — Vol. 29 (6). — P. 71–76.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group/ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.
13. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetic drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase [Text] / B.J. Davis, Z. Xie, B. Viollet, M.H. Zou // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55 (2). — P. 496–450.
14. *De Aquiar, L.G.* Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance [Text] / L. G De Aquiar., L. R. Bahia, N. Villela // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29 (5). — P. 1083–1089.
15. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1 [Text] / N. Ouslimani, M. Mahrouf, J. Peynet [et al.] // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56 (3). — P. 308–313.
16. *Grand, P.J.* Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in max [Text] / P. J. Grand // *Diabetes Metabol.* — 2003. — Vol. 29 (6). — P. 45–52.
17. *Hong, Y.* Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality — results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study [Text] / Y. Hong, X. Jin, J. Mo // *J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 262 (1). — P. 113–123.
18. *Isoda, K.* Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-(nf-kb) in human vascular wall cells [Text] / K. Isoda, J.L. Young, A. Ziriklik [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26 (3). — P. 611–617.
19. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo [Text] / G. Rega, C. Kaun, S. Demyanets [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27 (7). — P. 1587–1595.
20. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women / K.M. Rexrode, A. Pradhan, J.E. Manson [et al.] // *Ann. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 674–682.

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕТФОРМІНУ: ВПЛИВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ, ЛІПІДНИЙ ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ковальова О. М., Демиденко Г. В, Амбросова Т. М.

Харківський національний медичний університет

Вивчено терапевтичний потенціал метформіну та його вплив на вуглеводний, ліпідний, цитокіновий профілі у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Показано, що терапія метформіном призводить до значущого покращення ліпідного обміну у хворих із поєднаною патологією. Метаболічні властивості метформіну сприяють зниженню маси тіла, рівня прозапального маркера інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих із гіпертонічною хворобою у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу. Позитивні фармакологічні ефекти метформіну пов'язані із контролем глікемії натще, зниженням інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та індексів інсулінорезистентності.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, поєднана патологія, метформін, цитокіни.

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТФОРМИНА:
ВЛИЯНИЕ НА УГЛЕВОДНЫЙ, ЛИПИДНЫЙ, ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ
У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Ковалева О. Н., Демиденко А. В., Амбросова Т. Н.

Харьковский национальный медицинский университет

Изучен терапевтический потенциал метформина и его влияние на углеводный, липидный, цитокиновый профили у больных с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Показано, что терапия метформином значительно улучшает липидный обмен у больных с сочетанной патологией. Метаболические свойства метформина способствуют снижению массы тела, уровня провоспалительного маркера интерлейкина-6 в плазме крови больных с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Положительные фармакологические эффекты метформина связаны с контролем гликемии, снижением инсулина, гликозилированного гемоглобина и индексов инсулинорезистентности.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, сочетанная патология, метформин, цитокины.

**THERAPEUTIC POTENTIAL OF METFORMIN:
INFLUENCE ON CARBOHYDRATE, LIPID, CYTOKINE METABOLISM
IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY**

O. M. Kovalyova, G. V. Demidenko, T. M. Ambrosova

Kharkiv National Medical University

It investigates of metformin's therapeutic potential and its influence on carbohydrate, lipid, cytokine metabolism in patients with essential hypertension with accompanied type 2 diabetes mellitus. It shows that treatment with metformin significantly improves lipid metabolism in patients with combined pathology. Metabolic effects of metformin lead to decreasing of body mass index, proinflammatory cytokine — interleukine-6 plasma levels in patients with essential hypertension with accompanied type 2 diabetes mellitus. Positive pharmacologic effects of metformin are connected with glycemic control, diminishing of insulin, glycated hemoglobine and insulineresistance index.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, comcomorbid pathology, metformin, cytokines.