

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Лавренко А.В., Винник Н. И., Расин С. М., Расин М.С., Кайдашев И.П.
УДК 616-008.9+616-008.6

МЕТФОРМИН И ПИОГЛИТАЗОН КАК СРЕДСТВА БОРЬБЫ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Лавренко А.В., Винник Н. И., Расин С. М., Расин М.С., Кайдашев И.П.

ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

У трьох власних клінічних дослідженнях показано значне зниження рівня цитокінів запалення при включенні метформіну і піоглітазону в комплексну терапію ІХС у осіб метаболічним синдромом. У жінок похилого віку це мало місце як за наявності абдомінального ожиріння, так і без нього, що свідчить про визначальну роль системного запалення і інсулінорезистентності в патогенезі метаболічного синдрому. Розглядаються дані літератури, що стосуються молекулярних механізмів дії метформіну і піоглітазону і ролі ядерних чинників транскрипції: NFκB і PPAR.

Ключові слова: метформін, піоглітазон, метаболічний синдром

Метаболический синдром (МС), по современным данным, является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний [20]. При этом нельзя рассматривать МС лишь как комплекс факторов риска ССЗ. Следует признать, что это нарушение метаболизма, ведущее к ускоренному развитию хронической патологии человека, этиологически связано с различными стрессорами и реакцией на них иммунной системы в форме хронического вялотекущего системного воспаления (ХСВ) [6]. ХСВ, в свою очередь, индуцирует инсулинорезистентность (ИР), являющуюся патогенетической сущностью МС [5]. Патологические процессы при МС: эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, гиперлипидемия атерогенного типа и ускоренная пролиферация являются следствием ИР, пути их развития от ИР изучены [18]. Абдоминальное ожирение (АО), которому многие исследователи приписывают абсолютную роль в развитии МС, на самом деле, является лишь наиболее частым, но отнюдь не единственным, этиологическим фактором «метаболическим стрессом» или, как его еще называют, «стрессом эндоплазматического ретикулама» [19].

В действительности, АО является удобным маркером для массовых профилактических мероприятий. АО, как и другие стрессоры, индуцирует ХСВ. Последнее является мостом, соединяющим внешние и внутренние стрессоры с ИР и дальнейшими путями развития ССЗ и онкологических заболеваний [24].

Изучение молекулярных механизмов развития ХСВ привело к пониманию их связи с провоспалительными ядерными транскрипционными факторами (ЯТФ), прежде всего NFκB [3], и противовоспалительной активностью других ЯТФ – рецепторов, активи-

рующих пролиферацию пероксисом - гамма (PPARγ) [6].

Укоренившееся представление о МС как «кластере факторов риска атеросклероза» [9], серьезно тормозит развитие патогенетической терапии как самого МС, так и заболеваний, тесно ассоциированных с ним, в первую очередь, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Изложенные выше новые представления о патогенезе МС являются основанием для изучения влияния метформина, связанного с торможением NFκB [3] и пиоглитазона – агониста ЯТФ PPARγ [6].

Цель настоящей работы: анализ собственных и литературных данных об особенностях и механизмах влияния метформина и пиоглитазона на показатели системного воспаления у лиц с МС и ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ влияния пиоглитазона и метформина на показатели системного воспаления у 107 больных обоего пола (69 мужчин и 38 женщин) в возрасте 58 ± 5.0 лет с МС и ИБС. В этой возрастной группе 17 мужчин и 38 женщин получали пиоглитазон: (группа 1 ПГ [2]), 52 мужчины получали метформин (группа 3 МФ [4]). 53 женщины престарелого возраста (83 ± 1 года) с явлениями ИР (группа 2 ПГ), из которых 27 страдали АО (группа АО), а 26 не имели АО (группа НАО) (группа 2 ПГ [8]) получали пиоглитазон (ПГ). Исследование проводилось на базе кафедры внутренней медицины №3 и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологи-

ческая академия» (ВГУЗУ «УМСА»). Исследования женщин престарелого возраста проведено на базе гериатрического пансионата г. Полтавы [8].

ИБС диагностирована по критериям ВОЗ и была представлена больными, перенесшими инфаркт миокарда или страдающими стенокардией напряжения 1-3 функционального класса. АО - по известным антропометрическим показателям [2, 4]. Наличие ИР являлось главным критерием включения в исследование, которое проводилось по всем правилам «good clinical practice» после получения информированного согласия пациентов. У всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь 2-3 стадия), средней тяжести (АД 140/90 -180/100).

Всем больным среднего возраста назначали стандартный комплекс медикаментозной терапии: изосорбид динитрат 20 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки на ночь, амлодипин 2,5-10 мг 1 раз в сутки, бисопролол 2,5-5 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки утром. Также все больные получали стандартную диету № 10 по Певзнеру. Больные старческого возраста - каптотрил 25-50 мг в сутки.

Такое лечение больные получали не менее месяца для установления стабилизации показателей, после чего в комплексную терапию 26 рандомизированных «молодых» больных I ПГ группы и 53 женщин престарелого возраста был включен агонист ЯТФ PPAR γ – пиоглитазон в дозе 30 мг 1 раз в сутки (Пиоглар, Ранбакси, Индия), в группе 3 МФ все больные после первичного обследования получали метформин - Сиофор, фирмы Berlin-Chemie Metarini, в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

В группе 1 ПГ показатели ХСВ и ИР изучались через 3 месяца приема ПГ, в группе 3 МФ – через 1 месяц приема МФ. У женщин престарелого возраста (группа 2 ПГ) – через 16-17 недель.

Концентрацию С-пептида и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натоцак определяли иммуноферментными методами с помощью тест-систем фирмы DRG, США. Для оценки степени ИР в 1ПГ группе использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-IR, разработанную D. Matthews и соавт. [34]: инсулин натоцак (мкОд/мл) x глюкоза натоцак (ммоль/л)/22,5].

В группе 2 ПГ и 3 МФ для той же цели использовали введенный нами в практику индекс инсулинорезистентности (ИИР) [7], являющийся произведением уровня С-пептида (нг/мл) на содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) / 9.1. или уровень

глюкозы натоцак x 10⁻¹. Чем выше индекс HOMA или ИИР, тем ниже является чувствительность к инсулину и, соответственно, выше ИР.

Изучения воспалительного ответа проводили путем определения следующих биомаркеров в группе 1 ПГ: церулоплазмينا, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови (мг/л) определяли методом колориметрии [1]. Высокочувствительный С-реактивный белок - с помощью тест-системы CRP ELISA (DRG, США). В группе 3 МФ для этой цели определяли концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α иммуноферментным методом с помощью тест-системы (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). В группе 2 ПГ – СРБ методом латекс-агглютинации и фибриногена крови весовым методом. [8]. Статистический анализ проводили с помощью программы Excel с использованием критерия Стьюдента, χ^2 и коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты и их обсуждение

Группы 1 ПГ была рандомизирована на две подгруппы полностью идентичные по антропометрическим и клиническим данным, одна из которых не получала ПГ и служила контролем (группа сравнения) [2]. Результаты изучения в этих группах влияния ПГ и МФ на показатели системного воспаления приведены в таблице 1 и 2.

Сравнение показателей воспаления к началу терапии показало, что между группами наблюдения были расхождения по уровням церулоплазмينا ($p < 0,05$) и С-реактивного белка ($p < 0,05$); в группе пациентов, которые в дальнейшем получали пиоглитазон, эти показатели были выше. Уровень фактора некроза опухоли- α достоверно не отличался (табл.1).

В группе сравнения в течение исследования уровень церулоплазмينا имел тенденцию к росту ($p < 0,05$). фактор некроза опухоли- α достоверно не изменились, а уровень вч-СРБ снизился с 5.51 ± 3.97 до 1.83 ± 2.60 мг/л ($p < 0,001$). В группе же наблюдения, невзирая на большие показатели всех биомаркеров воспаления в начале терапии, под действием лечения с включением пиоглитазона отмечено достоверное снижение уровня системного воспаления по всем показателям: уменьшились уровень церулоплазмينا (в 1,24 раза, $p < 0,001$), уровень С-реактивного белка (в 2,75 раза, $p < 0,001$) и уровень фактора некроза опухоли- α (в 2,23 раза, $p < 0,01$)

Таблица 1
Влияние пиоглитазона на показатели системного воспаления у лиц с МС и ИБС [2]

Показатель, единицы измерения	Группа сравнения (n=27)		Группа наблюдения (n=28)	
	До лечения	После 3 мес. лечения	До лечения	После 3 мес. лечения
Церулоплазмин мг/л	390±88	415±96*	438±92	352±74***
вчСРБ, мг/л	5.5 ± 4.0	1.8 ± 2.6**	7.6 ± 3.16	1,9 ± 2.5***
ФНО α , пг/мл	4.2 ± 6.3	3.0 ± 1.3	4.2 ± 3.91	1,9 ± 1.33***

Примечания. Здесь и ниже: * - различия с показателем «до лечения» статистически значимы, $p < 0,05$, **то же - $p < 0,01$, *** то же - $p < 0,001$.

Сравнение показателей воспаления после завершения терапии показало, что достоверная разница между группами наблюдения наблюдалась в уровнях церулоплазмينا ($p < 0,01$) и фактора некроза опухоли- α ($p < 0,01$): в группе пациентов, которые получали пиоглитазон, эти показатели стали ниже.

Полученные данные говорят о том, что изменение образа жизни участников исследования и комплексная терапия ИБС, которую получали больные, значительно снижает уровень системного воспаления. Однако и на этом фоне отчетливо проявляется дополнительный эффект пиоглитазона.

Таблица 2
Влияние метформина на содержание некоторых цитокинов воспаления (пг/мл) в крови у больных МС ($n = 52$) [4]

Показатель/ группа	ИЛ 1	ИЛ 6	ИЛ 8	ФНО - а
Референтные значения	0-11	0-10	0-10	0-6
С СД2				
До лечения	14,7± 1,29	29,1 ±3,35	25,9 ±3,2	17,0 ±2,69
После лечения	-8,47±1,61**	-19,9±4,86*	-10,69±6,22	-13,9±2,59*
Без СД 2				
До лечения	15,0 ±1,53	20,0 ±3,48	26,5 ±2,9	13,3 ±3,6
После лечения	-6,35±2,39*	-10,6±4,14*	-6,92±9,47	-0,075±5,21*

Данные таблицы 2 свидетельствуют о резком снижении уровня всех цитокинов воспаления (ИЛ-8 не достоверно) после одномесячного приема метформина на фоне терапии ИБС. Так, у больных СД2 уровень ИЛ-1 снизился на 51%, ИЛ-6 – на 53%, ИЛ-8 – на 35% (не достоверно), ФНО-а – на 43%. У больных МС без СД2 также значительно снизились эти показатели в пределах 30-40% кроме уровня ФНО-а, который в этой группе не изменился. Эти данные указывают на мощное противовоспалительное действие

метформина как у лиц с СД2, так и у больных МС без СД2.

Лечение пиоглитазоном в дозе 30 мг в сутки в течение 16-17 недель приводит к снижению показателей системного воспаления у женщин престарелого возраста как при наличии АО, так и без него (табл. 3) Полученные данные свидетельствуют о том, что СВ. может быть ассоциировано с АО, но может быть и независимым фактором МС [8] .

Таблица 3
Показатели воспалительного процесса у женщин старческого возраста до и после лечения пиоглитазоном [8]

Показатель/ группа	n		СРБ, мг/л	Фибриноген, г/л
Референтные значения			< 3,0	2,1±0,23 г/л (n=42) [] .
Группа АО 83±1,0 лет	27	До лечения	6,2±0,81	3,8±0,21
		После лечения	2,9±0,61*	1,5±0,32*
Группа НАО 83±1,3 лет	26	До лечения	5,9±1,2	3,6±0,12
		После лечения	1,46±0,31*	1,5±0,22*

Примечания: * результат статистически значим при $p < 0,05$

Обсуждение результатов и анализ данных литературы

Приведенные выше данные свидетельствуют о высокой противовоспалительной активности как метформина, так и пиоглитазона.

Примечательно, что уже соблюдение больными рекомендаций по нормализации образа жизни и комплексная терапия ИБС с включением статинов приводит к значительному снижению маркеров ХСВ, однако, и на этом фоне пиоглитазон оказывает дополнительный противовоспалительный эффект (табл. 1). Подобный эффект ПГ отмечен во многих работах, проведенных в последние годы [22].

Все авторы приведенных работ, как и мы, ранее [8], считают противовоспалительный эффект ПГ связанным с его активирующим влиянием на ЯТФ PPAR γ .

Для понимания роли пиоглитазона в коррекции МС необходимо остановиться на молекулярных механизмах его действия.

Пиоглитазон с высокой афинностью связывается с рецепторами PPAR γ 1 и PPAR γ 2. Пиоглитазон также связывается из PPAR δ (двойной агонист PPAR γ –

PPAR δ), однако в отличие от розиглитазона является более мощным активатором PPAR δ [7].

Пиоглитазон влияет на ряд генов, которые улучшают чувствительность к инсулину. Установлено, что пиоглитазон стимулирует повышение уровня экспрессии GLUT-1, 4, активирует глюкокиназу, сигнальные пути инсулинового рецептора /чувствительность к инсулину (стимулирует фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора IRS-1 и IRS-2), подавляет активность сигнальных путей рецепторов инсулина и NF- κ B через митоген активированные протеинкиназы (MAPK, PEPCK) и стимулирует пострецепторный эффект и чувствительность к инсулину (подавляет ФНО-а, резистин, повышает адипонектин), подавляет продукцию глюкозы печенью и глюконеогенез, ремоделирует жировую ткань в качестве эффективного стимулятора дифференцирования адипоцитов [33].

Показано, что тиазолидиноны снижают концентрацию СРБ как у больных с СД2, так и без СД2, в том числе, при ожирении и АГ. Розиглитазон существенно снижает СРБ после 6-26 недель лечения по сравнению с исходным уровнем (40-44), плацебо [12, 23], или отсутствием терапии.

В ряде исследований это снижение СРБ наблюдалось на фоне лечения метформином [26] или статинами [12], что свидетельствует о дополнительном эффекте. Хотя в ряде исследований имелась корреляция между снижением уровня СРБ и инсулинорезистентности, в двух исследованиях с розиглитазоном такой корреляции не наблюдалось [23]. Предполагают, что эти события могут быть независимыми [26]. Пиоглитазон также снижает содержание СРБ у больных с СД2 [32]. В сравнительном изучении глимегирида и пиоглитазона после 3х-месячного лечения оба препарата снижали гемоглобин А1С и уровень ХЛПНП и увеличивали концентрацию адипонектина, но только РГ снижал СРБ [29]. Пиоглитазон, в отличие от розиглитазона [25], эффективен в отношении снижения риска СС смерти и ИМ (54). Макрофаги жировой ткани вносят существенный вклад в продукцию ИЛ-6, являющегося индуктором СРБ. ТЗД подавляют продукцию провоспалительных цитокинов в макрофагах [15, 10 31].

На субклеточном уровне ТЗД ингибируют ядерный транскрипционный фактор NFκB [3, 22, 27].

Метформин является основным инсулинсенситайзером назначаемым больным с ИР/МС/СД2. Основным местом действия МФ считается печень, где он тормозит глюконеогенез, стимулирует окисление жирных кислот, что приводит к снижению уровня триглицеридов в печени и крови и позволяет применять его для профилактики стеатогепатоза. Однако метформин оказывает существенное влияние на углеводный и липидный обмен в скелетных мышцах, эндотелии сосудов – увеличивает продукцию NO – вазодилатацию.

Метформин, по данным [13,14,15], снижает уровень системного воспаления, особенно в сочетании со статинами [12]. Хотя подобный эффект наблюдается не всегда [13]. Причинами подобных расхождений может являться контингент исследуемых. По мнению И.П. Кайдашева [3], противовоспалительный эффект метформина проявляется только у лиц, у которых имеется ИР. Поэтому в тех исследованиях, где отбор больных базировался на критериях МС, не включающих этот показатель, возможны отрицательные результаты. Это еще раз подчеркивает необходимость пересмотрения отношения к МС, как к комплексу независимых факторов риска атеросклероза.

В настоящее время такими путями считается модификация образа жизни: прежде всего диета типа «Средиземноморской», повышение физической активности, отказ от вредных привычек (табака и больших количеств алкоголя) и избытка поваренной соли в питании. Известно, что таким путем можно добиться значительного снижения степени риска ССЗ. Но это удастся далеко не всем нуждающимся в силу различных причин общественного и личного характера. С этих позиций внедрение медикаментозной терапии на ранних стадиях развития МС, диагностированных по повышению уровня цитокинов воспаления, представляется целесообразным.

Полученные нами данные о драматическом снижении уровня цитокинов воспаления при кратковременной терапии метформином совпадают с данными других исследователей, изучавших влияние этого препарата [13, 14, 15]. Молекулярный механизм действия метформина не полностью выяснен. Считается, что он блокирует неогликогенез в печени []. Нельзя не учитывать его влияние на процессы систе-

много воспаления. И.П. Кайдашевым выдвинута гипотеза о торможении метформином сигнальных путей ЯТФ NFκB [3]

В литературе накоплено большое количество проспективных наблюдений, указывающих на положительный эффект метформина, пиоглитазона, статинов, фибратов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II 1 типа у больных МС при наличии признаков системного воспаления, как при явлениях АО, так и без него.

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Представляется вероятным, что общим механизмом действия всех указанных препаратов, несмотря на их принадлежность к группам с различным механизмом действия является их влияние на подавление хронического системного вялотекущего воспаления с низкой активностью, являющегося основой развития всей хронической патологии человека. С этой точки зрения целесообразно ввести определение маркеров воспаления и ИР в панель необходимых исследований для установления степени риска подверженности современного человека развитию наиболее массовых заболеваний, таких как ССЗ, СД2, ХОЗЛ, опухолевые заболевания и другие.

В настоящее время среди эндокринологов и терапевтов превалирует представление о том, что ИР, являющаяся патогенетической основой МС, связана преимущественно с наличием АО [11]. Предполагается, что гипертрофированная метаболически активная жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины и ангиотензиноген, что обуславливает блокаду внутриклеточных сигнальных путей инсулина с развитием ИР, активацию системы ренин-ангиотензин с развитием артериальной гипертензии, эндотелиальную дисфункцию, гиперлипидемию и воспалительное поражение стенки артерий с развитием атеросклероза [20].

Данная работа была направлена на выяснение вопроса о том, является ли АО единственной причиной СВ. Если бы в генезе ИР и СВ участвовала только жировая ткань, то вряд ли можно было бы объяснить полученные в данном исследовании различия в уровне ИР и СВ у лиц с СД2 и МС без СД2 при одинаковой степени АО, а также наличие ИР у женщин престарелого возраста без явлений АО. Об этом же говорят результаты корреляционного анализа, указывающие на корреляцию СВ не с ИМТ, а с ИР.

По-видимому, в научных исследованиях МС (в отличие от массовых профилактических) следует перенести акцент с АО на изучение молекулярных механизмов активации иммунной системы, предполагая этиологическую в отношении ИР роль хронического системного воспалительного процесса. Признание ХСВ этиологическим фактором ИР, будь ХСВ приобретенным или генетически детерминированным, позволяет, на наш взгляд, окончательно закрепить за МС статус нозологической формы, а не синдрома (совокупности только патогенетически связанных симптомов, не имеющих общей этиологии) и, тем более, не «совокупности отдельных, ничем не связанных, факторов риска ССЗ». В свою очередь, изучение внешних, генетических и молекулярных факторов СВ и ИР позволит открыть новые пути профилактики и лечения хронической патологии человека.

Література

- Беркало Л.В. Методи клінічних і експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва і др.// Под редакцією Кайдашева І.П. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
- Винник Н.И. Эффективность применения пиоглитазона в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома /Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л., Солохина И.Л., Микитюк М.В., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. //Лікарська справа. –Київ «Здоров'я», 2011. – № 3-4. – С.67-73.
- Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза /И.П. Кайдашев, // Международный эндокринологический журнал.-2011.-№3(35).- С.
- Лавренко А.В. Гликозилированный гемоглобин и С-пептид у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, страдающих ишемической болезнью сердца /Лавренко А.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини, Вісник Української медичної стоматологічної академії.- том 10.- випуск 3(31).- С.199-203.
- Расин А.М. Значение полиморфизма гена PPARγ в противо- воспалительной активности аторвастатина и розиглитазона /Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. // Иммунология і алергологія.-2007. - №2.- С.16-18.
- Расин А.М. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом obstructивном заболевании легких (обзор литературы) /Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. // Український терапевтичний журнал.-2006.-№2.-С.100-108.
- Расин С.М. Спосіб контрольованого лікування хворих Альцгеймера 1типу піоглітазоном у осіб з інсулінорезистентністю. Патент на корисну модель № 47974 від 25.02.2010.
- Расин С.М. Агонист гамма-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, - пиоглитазон как перспективное средство лечения сенильной деменции /Расин С.М.// Проблемы старения и долголетия.- 2010.- т.19.- №2.-142-151ю
- Alberti K. Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation // Diabetes med...-1998.-Vol.15.-№ 4.- P. 9-15.
- Alleva DG, Johnson EB, Lio FM, Boehme SA, Conlon PJ, Crowe PD. Regulation of murine macrophage proinflammatory and anti-inflammatory cytokines by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: counter-regulatory activity by IFN-gamma. J Leukoc Biol. 2002;71(4):677-685.
- Balkau B. Comment on the provisional report on the provisional report from WHO consultation. European group for the study of insulin resistance (EGIR) /B. Balkau, M. A. Charles // Diabetic Medicine.-1999.- vol. 16.- P. 442-443.
- Brunzell J.D. Rosiglitazone reduces novel biomarkers of cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes mellitus already on statin therapy /Brunzell J.D., Marcovina S, Yu D, et al. // Am Coll Cardiol.- 2004.-v.-43(5)(suppl 2).-P. 504A.
- Caballero A.E. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial /Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.-v. 89(8).- P. 3943-3948.
- Carter AM. Metformin reduces Creactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus /Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ. // Diabet Med.- 2005.- v. 22(9).- P.1282-1284.
- Chawla A. PPARgamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation/ Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. // Nat Med.-2001.-v.7(1).-P.-48-52.
- Chu N.V. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes/Chu NV, Kong AP, Kim DD, et al. // Diabetes Care.- 2002.-v. 25(5).-P. 47].
- Dandona P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on CRP /P. Dandona // Mayo Clin Proc.-2008.- v. 83(3).-P. 333-342.
- DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia.-2010.-v. 53(7).-P. 1270-1287.
- Dokken B.B.The Pathophysiology /Betsy B. Dokken // Diabetes Spectrum.- 2008.- vol. 2.- no. 3.-P. 160-165.
- Egger G. Obesity, Chronic Disease, and Economic Growth: A Case for "Big Picture" /Egger G.// Advances in Preventive Medicine.-2011.-V. 2011. Article ID 149158, 6 pages.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA.- 2001.- v. 285.-P. 2486-97.
- Ghanim H. Low-dose rosiglitazone exerts an antiinflammatory effect with an increase in adiponectin independently of free fatty acid fall and insulin sensitization in obese type 2 diabetics /Ghanim H, Dhindsa S, Aljada A, Chaudhuri A, Viswanathan P, Dandona P. // J Clin Endocrinol Metab.- 2006.- v. 91(9).- P. 3553-3558.
- Haffner SM. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus /Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. // Circulation.- 2002.- v.106(6).-P. 679-684.
- Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action /Hotamisligil GS. // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.- 2003.-v. 27.- supplement 3.- P. S53-S55.
- Lincoff AM. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials /Lincoff AM, Wolksi K, Nicholls SJ, Nissen SE // JAMA.- 2007.- v. 298(10).- v. 1180-1188.
- Medlej RC, Gannage MHE, Halaby GH. Effects of rosiglitazone on insulin resistance, CRP and adiponectin levels in Lebanese type 2 diabetics: a preliminary study /Medlej RC, Gannage MHE, Halaby GH. // Diabetes.- 2005.- v. 54(s. uppl 1).- P. 510.
- Mohanty P. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone/ Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.- v. 89(6).- P. 2728-2735.
- Okereke O. Plasma c-peptide levels and rates of cognitive decline in older, community-dwelling women without diabetes /Olivia I. Okereke, Michael N. Pollak// Psychoneuroendocrinology.-2008.-v. 33(4).-P. 455-461.
- Pfutzner A, Marx N, Lubben G, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glyemic control: results from the pioneer study /Pfutzner A, Marx N, Lubben G, et al. // J Am Coll Cardiol.- 2005.- v. 45(12).- P. 1925-1931.
- Reaven G. Insulin resistens /compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease/ J. Clin. Endocr. Metad. -2003.-Vol. 88.- P. 2399-2403.
- Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation /Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. // Nature.-1998.-v. 391(6662).- P. 79-82.
- Satoh N. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect /Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. // Diabetes Care.- 2003.- v. 26(9).- P. 2493-2499.
- Tjokropawiro A. New approach in the treatment of T2DM and metabolic syndrome (focus on a novel insulin sensitizer) /Tjokropawiro A. // J. Int. Med. – 2006. – Vol. 38(3). – P.160-167.
- Wallace T.M. Use and abuse of HOMA modeling /Wallace T.M, Levy, J.C, Matthews, D.R. // Diabetes care.-2004.- v. 27 (6).- P. 1487-95. 35.
- Wei-guo Z., Hui Y., Shan L. et al. //Immunol. Cell Biol. – 2010. – Vol. 88. – P. 305-312.

Summary

METFORMIN AND PIOGLITASONE AS FACILITIES OF FIGHT AGAINST SYSTEM INFLAMMATION OF LOW INTENSITY

A.V. Lavrenko, N.I. Vinnik, S.M. Rasin, M.S. Rasin, I.P. Kaydashev

Key works: metformin, pioglitazone, metabolic syndrome

In three of our own clinical researches the considerable decline of inflammation cytokines level has been displayed by introducing metformin and pioglitazone into the complex therapy of cardio ischemia in patients with metabolic syndrome. For women of senium it was in progress both with abdominal obesity and without it, which indicates the defining role of systemic inflammation and insulin-resistance in metabolic syndrome pathogenesis. The data as to the molecular mechanisms of metformin and pioglitazone action and the role of NFkB and PPAR transcription nuclear factors have been discussed.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 18.04.2012 р.