

УДК [616.379-008.64+616.36-002.826]-008.9:612.015.32

А.К. ЖУРАВЛЕВА, Л.Р. БОБРОННИКОВА, д. мед. н., професор

/Харьковский национальный медицинский университет/

Коррекция гормонально-метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольным стеатогепатитом

Резюме

В статье показана эффективность применения комбинации препаратов метформин и саксаглиптин в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом. Доказано положительное влияние данной терапии на углеводный обмен, показатели функционального состояния печени и инсулинорезистентность, что способствует коррекции метаболических нарушений у обследуемой категории пациентов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2-го типа, гормонально-метаболические нарушения, метформин, саксаглиптин

Актуальность проблемы эффективности лечения пациентов с сочетанной патологией сахарный диабет (СД) 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) обусловлена высокими темпами их распространенности и прогрессированием осложнений. Наличие у пациента с СД 2-го типа НАСГ зачастую не диагностируется, а прогноз заболевания недооценивается [1, 2]. Установлено, что пациенты с СД 2-го типа и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) имеют более агрессивное течение заболевания с высоким риском развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиоваскулярных осложнений [3]. Своевременное выявление и контроль метаболических факторов риска остаются основным направлением лечения СД 2-го типа и НАСГ [3, 4].

Частое сочетание СД 2-го типа с нарушением функции печени диктует ограничения при выборе сахароснижающей терапии. Большинство пациентов с СД 2-го типа старшего возраста имеют повышенный риск развития гипогликемии на фоне снижения функции почек, а также высокий риск развития нежелательных явлений со стороны печени и лекарственных взаимодействий на фоне приема большого количества различных лекарственных препаратов [4].

Лечебных рекомендаций по ведению пациентов с НАЖБП, основанных на результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований в настоящее время не существует. Алгоритм ведения пациентов с НАЖБП основывается на снижении инсулинорезистентности (ИР), уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокинопосредованного стресса, предупреждении острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, а также влиянии на баланс адипокинов, высвобождающихся из жировой ткани [3, 5]. Основными критериями эффективности лечения СД 2-го типа в настоящее время являются оценка не только гликемического контроля, но и негликемических эффектов

лекарственных средств. На сегодняшний день имеется несколько классов препаратов с сопоставимым сахароснижающим действием, но с различными плейотропными эффектами, фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, осложнениями лечения (гипогликемия и увеличение массы тела), сроком развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6].

Препаратом первого ряда для лечения СД 2-го типа является метформин, однако он не является идеальным препаратом для лечения больных СД 2-го типа, который может обеспечить качественный и постоянный контроль уровня гликемии без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, сохранения секреторной функции β -клеток, что и обуславливает необходимость строго персонализированного подхода в лечении пациентов [1].

Относительно новым классом в лечении СД 2-го типа стали препараты, действие которых основано на инкретиновом эффекте, которые продемонстрировали не только эффективность в отношении снижения уровня гликемии, но и низкий риск развития гипогликемии, отсутствие увеличения риска развития ССЗ, нейтральное влияние на массу тела либо снижение массы тела на фоне их применения [7].

Установлено, что у пациентов с НАЖБП в крови повышен уровень дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В экспериментальной модели стеатогепатоза, индуцированного у крыс с избыточным потреблением фруктозы, введение эксентина-4 и прием саксаглиптина приводили к снижению выраженности его проявлений [8]. Показано, что рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1) экспрессируются гепатоцитами человека и оказывают прямое воздействие на проявление морфологических признаков стеатогепатоза *in vitro* посредством повышения образования цАМФ. Кроме того, полагают, что ГПП-1, как ключевой компонент инсулинового сигнального пути с участием протеинкиназы-С, обуслов-

ливает развитие НАЖБП [7, 8]. Важным аспектом в терапии сочетанной патологии является потенциальная способность ингибиторов (ДПП-4) оказывать протективное действие на бета-клетку. Доказано, что ингибиторы ДПП-4 не способствуют увеличению массы тела (или даже снижают ее), оказывают плейотропное действие, включающее гепатопротективный, кардиопротективный, а также противовоспалительный и антиагрегантный эффекты, улучшают липидный состав крови [9].

Целью работы было изучение биохимических показателей функционального состояния печени, липидного обмена, содержания адипонектина (АН) в сыворотке крови и разработка коррекции выявленных нарушений у пациентов с сочетанным течением СД 2-го типа и НАСГ.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 42 пациента с СД 2-го типа и НАСГ. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу с группой исследуемых больных. Средний возраст больных составил 56,4±4,6 года. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей. Диагностику СД 2-го типа проводили согласно критериям ВОЗ (1999). Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет: гликемия натощак не выше 8,5 ммоль/л, постпрандиальная гипергликемия не выше 11 ммоль/л и уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Верификацию диагноза НАСГ проводили на основании исследования функционального состояния печени (уровень трансаминаз, билирубина), а также УЗ-исследования. Для характеристики функционального состояния печени определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ-глутаматтранспептидазы (ГТПП) в сыворотке крови по общепринятой методике. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Humap» (Германия). Уровень инсулина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA, наборы DRG, США). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин мкЕД/мл} \times \text{глюкоза ммоль/л} / 22,5.$$

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Содержание фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Вектор-бест» (Новосибирск). Концентрацию в сыворотке крови АН и С-реактивного протеина (СРП) определяли методом иммуноферментного анализа с набором реактивов «DRG» (США). Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6,0 с использованием основных описательных

методов статистики, t-критерия Стьюдента, парных корреляций. У всех пациентов наблюдалась избыточная масса тела. Индекс массы тела составил 36,2±19,8 кг/м², окружность талии 103,45±2,6 см, что свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения.

Пациенты с СД 2-го типа и НАЖБП получали терапию, согласно протоколу оказания медицинской помощи: диетотерапия с расчетом физической активности, метформин 2 г в сутки, правастатин 80 мг в сутки, эссенциальные фосфолипиды 600 мг в сутки. В качестве дополнительного препарата назначался препарат группы ингибиторов ДПП-4 саксаглиптин по 5 мг 1 раз в сутки. Курс лечения составил 12 недель.

Результаты и их обсуждение

В результате лечения у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП отмечена положительная динамика клинических признаков НАЖБП: уменьшились проявления астенического синдрома, повысилась трудоспособность и переносимость физических нагрузок, исчез дискомфорт в области правого подреберья, несолько снизилась масса тела на 2,5 ±0,4 кг.

Анализ функционального состояния печени установил достоверную активность цитолиза у пациентов до лечения (табл. 1). Отмечено достоверное повышение активности АлАТ в 2,1 раза и АсАТ в 1,6 раза (p<0,05), а также повышение ГТПП в 1,6 раза (p<0,05). К 12-й неделе лечения уровень АлАТ статистически достоверно был ниже в 1,5 раза (p<0,05), наблюдалась положительная динамика снижения

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом в динамике лечения (M±SD)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	До лечения (n=42)	После лечения (n=42)	p до и после лечения
	1	2	3	
ИМТ кг/м ²	24,3±10,8	36,2±19,8 p ₁₋₂ <0,05	32,8±17,8 p ₁₋₃ <0,05	>0,05
АсАТ, ед./л	26,4±9,1	47,1±16,7 p ₁₋₂ <0,05	37,1±14,2 p ₁₋₃ <0,05	<0,05
АлАТ, ед./л	28,7±9,3	57,3±16,3 p ₁₋₂ <0,05	38,1±11,3 p ₁₋₃ <0,05	<0,05
ГТПП, МЕ/л	29,2±17,2	47,3±28,6 p ₁₋₂ <0,05	44,3±19,1 p ₁₋₃ <0,05	>0,05
ГКН, ммоль/л	4,3±2,3	8,8±3,7 p ₁₋₂ <0,05	7,9±3,1 p ₁₋₃ <0,05	<0,05
HbA _{1c} , %	4,6±2,6	7,5±3,4 p ₁₋₂ >0,05	7,1±2,8 p ₁₋₃ <0,05	>0,05
НОМА-IR	1,93±0,56	5,42±2,4 p ₁₋₂ <0,05	4,11±2,1 p ₁₋₃ <0,05	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,7±0,9	2,6±1,6 p ₁₋₂ >0,05	2,0±0,9 p ₁₋₃ <0,05	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,2±2,2	6,7±3,2 p ₁₋₂ >0,05	6,1±2,1 p ₁₋₃ <0,05	>0,05
ХС ЛПВП	1,22±0,76	1,0±0,54 p ₁₋₂ >0,05	1,11±0,32 p ₁₋₃ >0,05	>0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ГТПП – гаммаглутаминтранспептидаза, ГКН – глюкоза крови натощак, HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR – индекс Нома (индекс инсулинорезистентности), ТГ – триглицериды, ОХ – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблиця 2. Показатели гормонального профиля крови у пациентов с СД в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом в динамике лечения (M±SD)

Показатель, ед. измерения	Контроль-ная группа (n=20)	До лече-ния (n=42)	После лечения (n=42)	p до и после лечения
	1	2	3	
СРП, мг/л	4,85±2,56	8,74±4,28 p ₁₋₂ <0,05	6,75±2,73 p ₁₋₃ <0,05	<0,05
ФНО-α, пг/мл	5,26±2,3	8,48±4,3 p ₁₋₂ <0,05	6,71±3,4 p ₁₋₃ >0,05	<0,05
Адипонектин, мкг/мл	15,7±8,34	8,6±4,37 p ₁₋₂ <0,05	12,78±6,5 p ₁₋₃ >0,14	<0,05

активности АсАТ и ГПТТ (p<0,05). Общей патогенетической основой НАСГ и СД 2-го типа является ИР, а абдоминальное ожирение и дислипидемия – частыми общими клинико-биохимическими проявлениями [2]. У пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП до лечения индекс HOMA IR составил 5,42±2,4, что в 2,8 раза превышало показатели пациентов контрольной группы (p<0,05). После окончания лечения показатель индекса HOMA IR достоверно снизился и составил 4,11±2,1 (p<0,05). Установлено достоверное снижение уровня глюкозы в сыворотке крови (p<0,05). Прогрессирующая ИР и избыток свободных жирных кислот при НАЖБП приводят к нарушению активности печеночной липазы и липопротеинлипазы, что повышает синтез триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и вызывает развитие атерогенной дислипидемии. При изучении содержания липидов в крови обследованных пациентов до лечения установлена атерогенная дислипидемия: повышение содержания ОХС, ТГ, уменьшение концентрации ХС ЛПВП (p<0,05). Анализ содержания липидов крови у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с НАЖБП после лечения свидетельствует о статистически достоверном снижении уровня ТГ (p<0,05), тенденции к снижению уровня ОХ и ХС ЛПВП в сыворотке крови (p>0,05).

Уровень С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови у пациентов до лечения превышал контрольные значения (p<0,05) (табл. 2). После лечения отмечено снижение уровня СРП у пациентов с сочетанным течением СД 2-го типа и НАЖБП (p<0,05).

Полученные данные о влиянии гормонов жировой ткани на течение НАЖБП, доказывают возможность участия этих гормонов в прогрессировании метаболических нарушений в печени и развитии фиброгенеза. При анализе гормональных показателей в группе обследованных больных наблюдалось повышение уровня ФНО-α в 1,6 раза в сыворотке крови до лечения по сравнению с контрольной группой (p<0,05), что связано с развитием воспалительного процесса в печени. После лечения выявлено статистически достоверное снижение уровня ФНО-α в сыворотке крови (p<0,05). Уровень АН у пациентов с сочетанным течением был ниже, чем в группе контроля (p<0,05). Установленная обратная связь между уровнем АН, уровнем глюкозы (r=-0,36; p<0,05), индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (r=-0,32; p<0,05) и наличие корреляционной взаимосвязи между уровнем АН и АЛАТ (r=-0,39; p<0,05) подтверждало участие АН в альтерации печеночной паренхимы. Анализ результативности лечения в отношении влияния на уровень адипонектина выявил достоверное повышение уровня АН после окончания лечения (p<0,05).

Статья найдшла в редакцию: 12.06.2015
Статья прошла рецензування: 30.06.2015
Статья принята до друку: 10.07.2015

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метформина с саксаглиптином в дозе 5 мг/сутки за счет положительного влияния на углеводный обмен, показатели функционального состояния печени и инсулинорезистентности. Такая комбинация воздействует на основные патогенетические звенья НАСГ и СД 2-го типа и способствует коррекции метаболических нарушений. Хорошая переносимость саксаглиптина и его гепатопротективный эффект обосновывают целесообразность назначения саксаглиптина в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа и НАСГ.

Список использованной литературы

- Vigersky R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus / R.A. Vigersky // J. Diabetes Sci. Technol. – 2011. – Vol. 5. – P. 245–250.
- Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 34. – P. 274–285.
- Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader [et al.] // Obes. Rev. – 2010. – Vol. 11. – P. 430–445.
- Sinha A. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Rajan, T. Hoerger, L. Pogach // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 695–700.
- Omer Z. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease / Omer, S. Cetinkalp, M. Akyildiz, F. Yilmaz, Y. Batur, C. Yilmaz [et al.] // European. J. Gastroenterol. Hepatology. – 2010. – Vol. 22. – P. 18–23.
- L.B. Van Wagner. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / Lisa B. Van Wagner, Mary E. Rinella // Therapy Adv. Gastroenterol. – Jul 2011. – Vol. 4(4). – P. 249–263.
- Neumiller J.J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors / J.J. Neumiller // J. Am. Pharm. Assoc. – 2009. – Vol. 49, Suppl. 1. – S. 16–29.
- Scheen A.J. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus / A.J. Scheen, G. Charpentier, C.J. Ostgren, A. Hellqvist, I. Gause-Nilsson // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2010. – Vol. 26 (7). – P. 540–549.
- Freeman J.S. Managing hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: rationale for the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with other oral antidiabetic drugs / J.S. Freeman // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2010. – Vol. 110 (9). – P. 528–537.

Резюме

Корекція гормонально-метаболических порушень у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та неалкогольним стеатогепатитом

А.К. Журавльова, Л.Р. Боброннікова

Харківський національний медичний університет

В статті показано ефективність застосування комбінації препаратів метформін та саксаглипін в комплексному лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Доведено позитивний вплив даної терапії на углеводний обмін, показники функціонального стану печінки та інсулінорезистентність, що сприяє корекції метаболічних порушень у обстежуваної категорії пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу, гормонально-метаболическі порушення, метформін, саксаглипін

Summary

Correction of Hormonal-Metabolic Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Non-Alcoholic Steatohepatitis

A. Zhuravlyova, L. Bobronnikova

Kharkiv National Medical University

This article describes the efficiency of the combination of metformin and saxagliptin in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in combination with non-alcoholic steatohepatitis. The positive impact of this therapy on carbohydrate metabolism, parameters of the functional state of the liver and insulin resistance is determined, which contributes to the correction of metabolic disorders in the examined patients.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, hormonal-metabolic disorders, metformin, saxagliptin

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Received: 12.06.2015
Reviewed: 30.06.2015
Published: 10.07.2015