



Л. В. Журавльова, О. С. Келеберда
Харківський національний медичний університет

Сучасні аспекти лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння. Огляд літератури

Наведено нові уявлення щодо патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2 типу та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на тлі ожиріння і методи терапевтичної корекції цих нозологій. Доведено важливу роль в етіології надлишкової маси тіла, яка може бути предиктором розвитку ЦД 2 типу, і адипокінів (греліну та лептину). Описано зміни рівнів цих адипоцитокінів, що, за даними літератури, вважають нормальними та патологічними відхиленнями. Формування і прогресування метаболічного синдрому, виникнення інсулінорезистентності, ЦД 2 типу та прогресування ускладнень на тлі діабету зумовлені порушенням біоритмів синтезу греліну та лептину. Описано вплив тривалої гіперглікемії на ураження нервової системи з формуванням у подальшому діабетичної нейропатії, яка спричиняє діабетичний гастропарез. Виявлено можливості впливу патогенетичних чинників на функцію нижнього стравохідного сфінктера на тлі ЦД 2 типу та в подальшому — на формування ГЕРХ. Проаналізовано дані щодо коморбідної патології (ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу), визначено можливі предиктори формування чи прогресування симптомів, характерних для цієї патології шлунково-кишкового тракту. Доведено ефективність застосування таких заходів, як модифікація способу життя, дозовані фізичні навантаження, зміна положення тіла, нормалізація харчування тощо, для зменшення виявів ГЕРХ і ЦД 2 типу. Висвітлено можливості терапевтичної корекції змін вуглеводного обміну на тлі ЦД 2 типу згідно із сучасними уявленнями та даними метааналізів. Установлено, що досягти адекватного глікемічного контролю на тлі монотерапії метформіном не завжди можливо. Описано найважливіші групи препаратів, які доцільно використовувати для лікування ГЕРХ та ЦД 2 типу як самостійних патологій і за поєданого перебігу. Проаналізовано інформацію щодо використання тіоктової кислоти на тлі формування оксидативного стресу у пацієнтів з ЦД 2 типу і позитивні ефекти щодо зменшення виявів діабетичної нейропатії та ГЕРХ.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, грелін, лептин, метформін, α -ліпоева кислота, інгібітори протонної помпи.

Поширеність цукрового діабету (ЦД) щорічно збільшується. За прогнозами вчених, до 2040 р. кількість випадків ЦД становитиме понад 400 млн. Цукровий діабет — це системне захворювання, основним патогенетичним виявом якого є хронічна гіперглікемія, що провокує ураження ендотелію судин та є тригером розвитку системного запалення [44].

Тривала відсутність клінічних виявів ЦД призводить до того, що у майже 50 % хворих захворювання залишається недіагностованим. Збільшення частоти ожиріння спричиняє підвищення

ризиків виникнення ЦД. Найнебезпечнішими ускладненнями ЦД 2 типу є мікро- та макросудинні порушення. Ураження циркуляторного русла призводить до розвитку органної недостатності, що зумовлює високий рівень захворюваності та смертності [22, 38, 44].

Мета огляду — узагальнити дані щодо зміни рівня адипоцитокінів (греліну, лептину), впливу на харчову поведінку, виникнення метаболічного синдрому (МС) на тлі порушень біоритмів цих гормонів, розвитку ЦД 2 типу, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на тлі ожиріння у поєднанні з ЦД 2 типу, а також щодо нових методів терапевтичної корекції зазначених нозологій.

Сучасні уявлення щодо патогенезу цукрового діабету 2 типу та ролі адипоцитокінів (греліну, лептину) у формуванні та прогресуванні патології

Дослідження останніх років особливу увагу приділяють МС. Вперше його описав Дж. Ревен у 1988 р. Незважаючи на те, що з того часу було зроблено багато відкриттів у галузі медицини, інтерес до МС зростає. Це пов'язано з тим, що на тлі МС зафіксовано такі зміни в організмі, як зниження рівня ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), збільшення вмісту тригліцеридів (ТГ), виникнення інсулінорезистентності (ІР) [18].

Як відомо, в основі формування ІР лежить порушення взаємодії між органами-мішенями. Вона виникає послідовно, але коли печінка і м'язова тканина вже резистентні, в жировій тканині зберігається чутливість до інсуліну. Не всі чинники ризику розвитку ІР відомі. За даними літератури можна дійти висновку, що найважливішими предикторами розвитку ІР є ожиріння, запальний процес, зниження фізичної активності та стрес. Дані останніх досліджень свідчать, що гіперліпідемія тісно пов'язана з ІР. Хоча не встановлено причину цих метаболічних змін, але відомо, що на тлі ІР збільшення маси тіла прискорюється. Аналіз даних літератури щодо патофізіологічних ефектів жирової тканини виявив, що важливим чинником формування метаболічних порушень є розподіл жирових відкладень в організмі. Відомо, що в межах норми депонування жиру відбувається в адипоцитах підшкірно-жирової клітковини. Жирові відкладення, які накопичуються переважно в ділянці черевної порожнини, називають патологічними або ектопічними. Встановлено, що саме вони відіграють важливу роль у формуванні ІР [15].

Жирова тканина, як відомо, є ендокринним органом, клітини якої (адипоцити) мають виражені аутокринні та парокринні ефекти. Адипокіни — білкові чинники, які переважно продукуються адипоцитами білої жирової тканини. В патогенезі розвитку ожиріння важливу роль відіграє накопичення макрофагів у жировій тканині. Відомо, що активність продукування запальних цитокінів впливає на кількість макрофагів, що є однією з причин розвитку ожиріння за рахунок інфільтрації макрофагами та прогресування запалення. Збільшення запального процесу та кількості макрофагів спричиняє підвищення секреції лептину, яка полегшує їхнє проникнення до жирової тканини внаслідок стимуляції ангиогенезу [17].

Лептин — мономірний білок, молекулярна маса якого становить 16 кДа. Ген ожиріння (Ob)

кодує продукцію лептину. Згідно з даними літератури, експресія гена лептину спостерігається в гонадах, гіпоталамусі, гіпофізі, плаценті, шлунку та скелетних м'язах. Концентрація лептину в крові залежить від кількості жирових відкладень. Крім того, його секреція може збільшуватися під впливом глюкокортикоїдів, естрогенів, інсуліну, фактора некрозу пухлини α та знижуватись під дією вільних жирних кислот, гормона росту (СТГ), греліну. Основним ефектом лептину є забезпечення балансу між жировими запасами та надходженням поживних речовин. Анорексичний ефект виникає через здатність цього пептиду стимулювати спалювання жиру при енергообміні та знижувати апетит. Це відбувається за рахунок того, що N-кінцевий фрагмент лептину 1–35 стимулює центр насичення та пригнічує секрецію центру апетиту та нейропептиду Y, який належить до білків з орексигенним ефектом [9].

Серед тригерних чинників розвитку МС, ожиріння та ЦД 2 типу з виникненням очікуваних ускладнень важливе місце посідає пептидний гормон грелін. Він містить 28 амінокислот і синтезується переважно в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) (майже 50% — шлунку та підшлунковій залозі (в ϵ -клітинах), а також у дистальних відділах ШКТ, в яких найменше грелін-синтезуювальних клітин [7].

Біологічні ефекти греліну відомі не всі, але, на думку дослідників, він активно впливає на травну систему, стимулює секрецію гормона росту тощо. Установлено зв'язок між коливанням рівня греліну та енергетичним і вуглеводним обміном, надлишковою масою тіла (НМТ). Вважають, що цей пептид є одним із чинників, які регулюють харчову поведінку. Дослідження останніх років виявили, що регуляція енергетичного балансу під впливом греліну здійснюється за допомогою нейропептиду Y та ендоканабіноїд-системи. Відомо, що підвищення тону ендоканабіноїд-системи під час голоду асоціюється зі збільшенням концентрації греліну в крові, який стимулює накопичення енергетичних запасів організмом. Дія гормону відбувається через рецептори, зв'язуючись з якими, грелін спричиняє певні ефекти в організмі. Встановлено, що рецептори до греліну розташовані в ядрах гіпоталамуса та периферичних тканинах, чим можна пояснити його центральну та периферичну дію, збільшення апетиту і сигнальну дію щодо насичення. Згідно з гіпотезою щодо впливу на харчову поведінку через блукаючий нерв плазмова фракція греліну погано долає гематоенцефалічний бар'єр, незважаючи на те, що грелін є коротким

пептидом. Це припущення було підтверджено після виявлення на аферентних нейронах блукаючого нерва рецепторів до греліну. Рівень циркулюючого греліну збільшується в осіб, які страждають на анорексію, та знижується на тлі ожиріння і НМТ. За даними недавніх досліджень доведено, що основним чинником, який стимулює підвищення секреції греліну, є дефіцит надходження енергії. Між індексом маси тіла (ІМТ), розміром адипоцитів, рівнем лептину та греліну в крові є обернено пропорційний зв'язок. З цього випливає, що зменшення маси тіла при схудненні призводить до збільшення концентрації греліну та, навпаки, при збільшенні маси тіла рівень греліну знижується [7, 8].

Згідно з даними останніх досліджень, грелін, лептин та інсулін є одними з основних білків, які регулюють харчову поведінку. В нормі прийом їжі відсутній вночі. За певних умов під впливом патологічних чинників ритми харчової поведінки можуть змінюватися, що призводить до гіперфагії та НМТ. Відомо, що рівень гормонів, які беруть участь у формуванні харчової поведінки, може змінюватись під впливом певних чинників. Так, у деяких хворих з ожирінням спостерігали додатковий пік секреції греліну вночі та рано-вранці, що спричиняло відчуття голоду. Вивчення секреції греліну та лептину виявило наявність обернено пропорційних зв'язків і послідовність змін у нейроендокринному ланцюзі, які регулюють акт прийому їжі. В світлий час доби лептин пригнічує потік орексигенних медіаторів, обмежуючи прийом їжі, та пригнічує продукцію анорексигенних нейропептидів [7, 8].

З огляду на дані літератури щодо предикторів розвитку метаболічно-асоційованих захворювань та виникнення їхніх ускладнень, можна припустити, що зміна рівня адипоцитокінів (греліну, лептину), виникнення МС на тлі формування ІР, лептинорезистентності може призвести до формування глікемічних змін в організмі та розвитку ЦД 2 типу.

Розвиток макро- та мікросудинних ускладнень на тлі цукрового діабету 2 типу і можливість формування патологічних змін шлунково-кишкового тракту (гастроезофагеальної рефлюксної хвороби)

Цукровий діабет 2 типу є медико-соціальною проблемою сучасності через велику кількість ускладнень органів та систем, що призводить до сприйняття цього захворювання не як самостійної нозології, а як коморбідності патологій.

Цей тип діабету виникає переважно у дорослому віці та пов'язаний з малорухливим способом життя, порушенням дієти як кількісним, так і якісним, зі значним збільшенням споживання їжі, багатой на вуглеводи та жири. Визначення ожиріння як головного чинника ризику розвитку ЦД, пов'язане з тим, що надлишок глюкози, яка надходить з їжею, не використовується організмом унаслідок гіподинамії. Баланс чутливості до інсуліну може змінюватися під дією багатьох чинників, зокрема прийому вуглеводів та інтенсивності фізичної активності. Це призводить до збільшення жирової тканини, яка починає продукувати гормони та інші біологічні сполуки, які змінюють баланс інсуліночутливості. Так, циркуляція неестерифікованих жирних кислот стимулює розвиток ІР [40, 42, 43].

У літературі є багато даних щодо розвитку макро- та мікросудинних ускладнень на тлі ЦД 2 типу. Серед них переважають патології серцево-судинної та нервової системи і ШКТ. Щодо виникнення останніх, то особливу увагу приділяють змінам тонуусу нижнього стравохідного сфінктера (НСС), спричиненим дисметаболічними порушеннями, діабетичною нейропатією (ДН), макро- та мікроангіопатією, пригніченням імунного захисту і оксидативним стресом. Діабетична нейропатія — це комплекс синдромів, які характеризуються дифузним або вогнищевим ураженням нервових волокон на тлі тривалої гіперглікемії та наявності ІР. Зміни ШКТ на тлі ДН пояснюються фізіологічними процесами регуляції моторики травної системи, в яких беруть участь вегетативна нервова система, гормони, регуляторні пептиди, водії ритму в структурі гладеньком'язових клітин ШКТ, та власною ентєральною нервовою системою (мейснерове, аурбахове сплетіння) [13].

Ураження травної системи визначають у 75% пацієнтів із ЦД [31]. Найчастіше формуються гастропарез та порушення функції підшлункової залози. Діабетична гастропатія (ДГ) — одне із серйозних ускладнень, які виникають на тлі ЦД 2 типу. Дослідження останніх років показують, що коливання концентрації глюкози та препарати на основі інкретину (використовують для контролю рівня постпрандіальної глікемії) відіграють значну роль у формуванні змін моторно-евакуаторної функції ШКТ. Вміст глюкози в кров'яному руслі може сповільнювати або, навпаки, прискорювати випорожнення шлунка. Доведено, що взаємодія між показниками інсуліну, глюкагону та інкретином на тлі ДГ порушується у відповідь на надходження поживних речовин до ШКТ і печінки [4].

Діабетична гастропатія є одним із чинників ризику формування ГЕРХ. Це ускладнення виникає у 5–12% пацієнтів із ЦД. За даними В. Сагеува та співавт., ГЕРХ діагностують майже у 5% пацієнтів із ЦД 1 типу та 1% хворих на ЦД 2 типу. Ожиріння, яке часто наявне у пацієнтів із ЦД 2 типу, підвищує ризик розвитку ДГ. За даними досліджень, супутнє ожиріння збільшує ризик розвитку стравоходу Барретта [23, 44].

Щодо спільних чинників ризику ЦД 2 типу і ГЕРХ, то ожиріння, периферична нейропатія та МС є одними з найвагоміших патогенетичних змін, які можуть призвести до формування та прогресування зазначених нозологій [22, 35].

Наявність ЦД може значно погіршувати перебіг ГЕРХ. Аналіз літературних джерел виявив, що частота ГЕРХ вища у пацієнтів із хронічною супутньою патологією, зокрема ЦД та гіпертензією. Поширеність ГЕРХ у пацієнтів із ЦД становить 23–40%. Дослідження показали, що період розвитку ГЕРХ на тлі ЦД у середньому становить $(12,25 \pm 1,40)$ року. Ризик розвитку ГЕРХ у пацієнтів з ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД – 0,56. Першим елементом розвитку ГЕРХ унаслідок ЦД може бути порушення перистальтики через периферичну нейропатію. Автори зазначають, що це виникає переважно через 5–10 років після початку ЦД, що підтверджують отримані в дослідженні R. Nandyal та співавт. дані [31, 32, 35, 39, 44].

У США ГЕРХ діагностують щонайменше у 20% населення, що пов'язано зі збільшенням кількості випадків ожиріння. Одним зі спільних чинників ризику ГЕРХ та ЦД є ожиріння, яке значно погіршує перебіг ГЕРХ та є першочерговим чинником для терапевтичної корекції. Зниження маси тіла шляхом зменшення кількості підшкірної жирової тканини не призводить до зниження ІР, що підтверджує роль центрального ожиріння в патогенезі ЦД [21, 22, 26, 33, 37, 39].

За даними D. M. Clarrett та співавт., поширеність ГЕРХ становить 18,1–27,8%. Майже у половини дорослого населення періодично виникають симптоми ГЕРХ. Перебіг ГЕРХ асоційований не лише з розвитком ураження стравоходу, а і з хронічним кашлем, зміною голосу, астмою тощо. Дослідження S. Xiao-Meng та співавт. виявило асоціацію між ЦД та ГЕРХ щодо віку пацієнтів. Так, імовірність виникнення ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу у віковій групі < 50 років становила 1,70 (95% довірчий інтервал (ДІ) – 1,22–2,37), у групі > 50 років – 1,52 (95% ДІ 1,27–1,82). Виявлено збільшення цього показника у країнах Азії порівняно із західними країнами – 1,71 (95% ДІ 1,38–2,12) та 1,33 (95% ДІ 1,05–1,68) [24, 25, 37, 39].

За даними метааналізу, проведеного S. Xiao-Meng та співавт., пацієнти із ЦД частіше мають ознаки ураження стравоходу внаслідок розвитку периферичної нейропатії, зокрема зниження амплітуди скорочень стравоходу та перистальтики, розслаблення НСС тощо. Згідно з даними літератури, порушення нервової регуляції діяльності стравоходу визначають у близько 75% пацієнтів із автономною нейропатією. Головними клінічними виявами цього стану є дисфагія та печія. Майже у 30% пацієнтів із ГЕРХ також визначають ураження моторної функції стравоходу, яке виявляється у вигляді спонтанних скорочень чи низької амплітуди перистальтики. Це погіршує перебіг ГЕРХ та призводить до ураження слизової оболонки [39, 44].

Без відповідного лікування ГЕРХ може ускладнитися розвитком езофагіту та стравоходу Барретта. Езофагіт є безпосереднім чинником ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі з верхніх відділів ШКТ. Хронічна дія кислоти є тригером запалення стравоходу і розвитку ерозій, виразок та їхнього рубцювання, а також можливого формування аденокарциноми [24, 25, 37, 39, 44].

Нові уявлення щодо можливостей терапевтичної корекції цукрового діабету 2 типу на тлі ожиріння

Модифікація способу життя є доведеним та рекомендованим засобом лікування ЦД. Комбінація фізичних тренувань та нормалізації дієти значно знижує швидкість прогресування наявного ЦД 2 типу і можливість його розвитку. Навіть короткі цикли фізичних навантажень і адекватна дієтотерапія сприяють нормалізації рівня глюкози та підвищенню чутливості до неї. Дослідження також показали, що зміна способу життя та фізичного навантаження може бути щонайменше такою самою ефективною щодо запобігання розвитку ЦД 2 типу, як і медикаментозна терапія. Так, підвищення частоти та інтенсивності аеробного фізичного навантаження статистично значущо позитивно впливає на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1C), зниження маси тіла та нормалізацію ліпідного обміну [30, 36, 38].

Порівняно з плацебо чи стандартним лікуванням дієта і фізичні вправи сприяли значному зниженню ризику прогресування ЦД – 0,60 (95% ДІ 0,43–0,82) та 0,51 (95% ДІ 0,33–0,82) відповідно, а їхня комбінація – 0,65 (95% ДІ 0,56–0,74) [38].

Дослідження показали, що 6-місячний курс тренувань сприяв статистично значущому зниженню рівня HbA1C, глюкози та систолічного артеріального тиску у пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою

(відповідно на $(0,63 \pm 0,41) \%$, $(18,6 \pm 4,4)$ мг/дл та $(6,9 \pm 5,19)$ мм рт. ст.). J. P. Wei та співавт. повідомили про 20 % зниження ризику розвитку ЦД у пацієнтів, які дотримувалися нормальної дієти, за результатами аналізу 21 372 випадків. У пацієнтів із поганим контролем ЦД 2 типу дієта з обмеженням вуглеводів до 130 г/добу протягом 6 міс спричинила суттєве зниження концентрації HbA1C [43].

За даними R. Taylor, зміна денного калоражу до 600 кал/добу протягом тижня сприяла зменшенню на 30 % печінкового жиру та нормалізації чутливості до інсуліну. Останнє підтверджує роль печінки в патогенезі ЦД. Так, у пацієнтів із ЦД 2 типу, яких лікували інсуліном, доза корелювала зі ступенем жирової інфільтрації печінки, що було пов'язано зі змінами чутливості інсуліну до зниження продукції глюкози печінкою. Також повідомляють, що хронічна дія на β -клітини високої концентрації тригліцеридів та жирних кислот є тригером щодо зниження можливості β -клітин адекватно відповідати на різке збільшення вмісту глюкози [41].

У пацієнтів із ЦД відзначено зниження якості життя та порушення психологічного стану. J. P. Wei та співавт. виявили, що тривожність та іпохондричні зміни мали місце відповідно у 12,9 і 10,7 % пацієнтів із ЦД 2 типу. Автори зазначають, що залучення психоемоційної сфери може призводити до погіршення перебігу основного захворювання та потребує додаткової корекції. Існують кілька способів нівелювання психологічного впливу захворювання, зокрема підтримувальна психотерапія, повне емоційне втручання, психологічна освіта для членів родини і терапія соціальною підтримкою. Зменшення депресивних чи тривожних переживань можна досягти при використанні когнітивної поведінкової терапії чи соціальної роботи додатково до основної терапії. В метааналізах виявлено дані щодо ефективності психологічної корекції з огляду на вплив на нормалізацію рівня HbA1C, підвищення комплаєнсу та запобігання ускладненням [43].

В основі терапевтичної корекції змін ШКТ на тлі ЦД 2 типу лежить симптоматична терапія порушень травної системи та адекватний глікемічний контроль. Для корекції вуглеводного обміну та показників глікемії використовують пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін [28].

Серед цукрознижувальних препаратів виділяють групи залежно від впливу на певну ланку патогенезу ЦД. Метформін і тіазоліндіони знижують IP, інгібітори α -глюкозидази — всмоктування вуглеводів, препарати сульфонілсечовини (ПСС), інгібітори діпептидилпептидази-4,

агоністи рецепторів глюканоподібного пептиду 1 (АР ГПП 1) — поліпшують глікемічний контроль завдяки підвищенню секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу — знижують реабсорбцію глюкози із сечею [2].

Одним з найпоширеніших препаратів вибору для запобігання та лікування ЦД 2 типу є метформін. Дослідженнями та на практиці доведено його ефективність щодо зниження ризику смертності у пацієнтів з ЦД 2 типу. Так, відносний ризик загальної смертності знижувався на 36 %, а відносний ризик смертності від інфаркту міокарда — на 39 % [28].

Серед позитивних ефектів метформіну — зниження маси тіла, нормалізація показників глікемії, апетиту і ліпідного спектра крові. Однак недоліком препарату є вплив на ШКТ з виникненням нудоти, блювання, абдомінального болю у 20–30 % пацієнтів, ці симптоми значно виражені у 5 % осіб, що змушує змінити цей цукрознижувальний препарат на інший. Щодо характеристики фармакологічної дії препаратів метформіну, то його пролонгована форма значно краще переноситься хворими на ЦД 2 типу [10, 20].

Інтенсифікація фізичного навантаження порівняно з терапією метформіном дала більший терапевтичний ефект щодо запобігання розвитку ЦД 2 типу на тлі ожиріння — ризик знизився відповідно на 58 та 31 %. За даними дослідження Tübingen Lifestyle Intervention Program (TULIP), зниження маси тіла на 5 % не спричинило нормалізації толерантності до глюкози у 55 % пацієнтів [36].

Препарати сульфонілсечовини застосовують для глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 2 типу як засоби корекції вуглеводного обміну другої чи третьої лінії. Такі препарати частіше призначають цій категорії хворих після лікування метформіном, коли потрібно змінити гіпоглікемічний препарат з певної причини. За даними літератури, близько 40 % пацієнтів в Європі отримують лікування саме ПСС. Ці препарати з'явилися в другій половині ХХ століття, коли на тлі застосування антибактеріальних препаратів з групи сульфаніламідів у хворих спостерігали гіпоглікемічний ефект. Нині широко використовують препарати 2-го та 3-го покоління. До 2-го покоління належить глібенкламід, до 3-го — глімеперид. Будь-який фармакологічний препарат має недоліки та переваги порівняно з іншими молекулами. Як відомо, однією зі складових терапії хворих на ЦД 2 типу є нормалізація маси тіла. Основними недоліками ПСС 2-го покоління є підвищення апетиту та виражений секретогенний ефект. Особливостями впливу на глікемічні

показники препаратів 3-го покоління є можливістю селективного блокування лише K^+ -каналів β -клітин підшлункової залози, тому на тлі гострих коронарних подій не обов'язково призначати інсулінотерапію. Результати деяких досліджень свідчать, що у пацієнтів, які приймали глімепірид у комбінації з метформіном, смертність протягом року була нижчою (0,4%) порівняно з хворими, котрі отримували комбіновану терапію метформіном та гліклазидом (2,1%) чи метформіном і глібенкламідом (8,7%). Однак наявних даних щодо цієї групи препаратів недостатньо. Необхідно провести детальніше їхнє вивчення порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами. Доведено, що застосування ПСС у пацієнтів із ЦД 2 типу збільшує ризик інсульту, незважаючи на те, що кількість випадків не збільшилася [2, 28].

До інкретинів належать інгібітори діпептидилпептидази-4 і АР ГПП-1. Ці препарати можна використовувати як монотерапію у разі неадекватного глікемічного контролю метформіном. Однак їхнім недоліком є негативний вплив на ШКТ (виникнення симптомів, подібних до таких при використанні препаратів метформіну). Лікарські засоби цієї групи позитивно впливають на нормалізацію маси тіла (стимуляція секреції інсуліну, сповільнення евакуації шлункового вмісту та зменшення апетиту). Дані останніх досліджень свідчать, що на тлі прийому цих препаратів відбувається зниження апоптозу β -клітин, але ця інформація потребує детальнішого вивчення [20].

Найвідоміші препарати з групи АР ГПП-1 — ексенатид, ліраглутид, ліксисенатид та дулаглутид. Останній зареєстровано в 2016 р. У молекулі дулаглутиду порівняно з молекулою нативного глюкагоноподібного пептиду-1 аланін замінено на гліцин, що сприяло резистентності до діпептидилпептидази-4. Цей препарат представлений у двох формах — 0,75 мг/тиж (рекомендовано для монотерапії та лікування пацієнтів віком понад 75 років) та 1,50 мг/тиж (у складі комбінованої терапії). Препарат можна вводити 1 раз на тиждень, що значно поліпшує якість життя пацієнтів з ЦД 2 типу. При характеристиці будь-якого фармакологічного препарату особливу увагу приділяють ефективності та безпечності. Ці показники дулаглутиду вивчали та оцінювали в програмі рандомізованих досліджень III фази Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] (AWARD). Дослідження показали, що на тлі прийому дулаглутиду рівень $HbA1C$ змінювався залежно від початкового. Також спостерігали позитивну динаміку змін глікемічного профілю [16].

За даними літератури, препарати АР ГПП-1 знижують розвиток несприятливих кардіо-

васкулярних подій на тлі прийому препарату ліраглутид у пацієнтів з ЦД 2 типу із серцево-судинними захворюваннями. Препарати, схвалені Федеральною діабетичною асоціацією (FDA), показали нижчу ефективність порівняно з ліраглутидом щодо зменшення загальної смертності у цій когорті хворих [27].

Інгібітори НГЛТ-2 — ще одна група препаратів, які використовують для лікування хворих на ЦД 2 типу. Їх ще називають гліфлозинами. Першим препаратом цієї групи був флоридин, відкритий ще в 1930 р. Як лікарський засіб, перспективний для використання у хворих на ЦД 2 типу, флоридин було досліджено лише в 1980-х роках. Нині найвідомішими молекулами цієї групи препаратів є дапагліфлозин та канагліфлозин, які пройшли низку клінічних досліджень. Ще більш ніж 8 препаратів з цієї групи перебувають на різних етапах клінічних досліджень. Одним із поширених препаратів є дапагліфлозин. Під час лікування та у клінічних дослідженнях спостерігали такі його ефекти, як дозозалежне зниження рівня глікемії з одночасним підвищенням секреції інсуліну та зниженням ІР. Цей препарат можна використовувати як монотерапію та в комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами. Оскільки дапагліфлозин здійснює гіпоглікемічний ефект переважно за рахунок виведення глюкози із сечею, він стимулює зниження маси тіла, має м'який сечогінний ефект, що сприяє нормалізації рівня артеріального тиску. Отримано суперечливі дані щодо використання дапагліфлозину. У дослідженні, до якого було залучено понад 800 пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували препарати інсуліну або інші цукрознижувальні препарати, вивчали вплив різних доз препарату на глікемію. Встановлено, що на тлі доз 2,5, 5,0 і 10,0 мг через 24 тиж лікування у групі дапагліфлозину середній рівень $HbA1C$ знизився на 0,79–0,96%, а в групі плацебо — на 0,39%. У листопаді 2012 р. дапагліфлозин було схвалено Єврокомісією для терапії ЦД 2 типу. Однак експертний комітет FDA в липні 2011 р. проголосував проти схвалення препарату через побоювання, що він може спричинити рак молочної залози та сечового міхура. Після детального вивчення препарат дозволено для широкого використання у пацієнтів з ЦД 2 типу [6].

Інший препарат групи інгібіторів НГЛТ-2 — канагліфлозин неодноразово проходив клінічні дослідження, доки не був схваленим для прийому разом з дієтотерапією та фізичними навантаженнями для поліпшення глікемічного контролю. Нині цей препарат використовують у США, Японії, в країнах Північної та Південної Америки, Європи, Африки, на Близькому Сході, в Австралії,

Новій Зеландії та деяких регіонах Азії. Аналіз можливих побічних дій, протипоказань та ризиків ґрунтувався на результатах понад 9 клінічних досліджень, в яких взяли участь понад 10 тис. пацієнтів з ЦД 2 типу. За деякими даними, канагліфлозин може сповільнювати розвиток і прогресування ускладнень з боку нирок на тлі ЦД 2 типу. В Австрії проведено дослідження III фази, в якому препарат порівняли з глімепіридом. У дослідженні взяли участь 1450 пацієнтів з ЦД 2 типу з неадекватним глікемічним контролем на тлі прийому метформіну. Хворих розподілили на три групи: 1-ша група приймала канагліфлозин у дозі 100 мг, 2-га група — у дозі 300 мг, 3-тя група — на тлі прийому глімепіриду. Через 52 тиж рівень НвА1С знизився на 0,82, 0,93 та 0,81 % відповідно. В групах, де пацієнти отримували канагліфлозин, маса тіла знизилась на 4,2 %, тоді як на тлі прийому глімепіриду спостерігали збільшення маси тіла в середньому на 1 % [6, 16, 20].

Аналізуючи дані літератури та дослідження останніх років, можна дійти висновку, що канагліфлозин та дапагліфлозин продемонстрували ефективність у лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу. Їх можна зарахувати до групи перспективних антидіабетичних препаратів [6, 16, 20].

Ще одним препаратом, який можна використовувати як гіпоглікемічний засіб, є акарбоза (інгібітор кишкової α -глюкозидази). Дані літератури свідчать про те, що акарбоза сповільнює перетравлювання вуглеводів у тонкому кишечнику, знижує гіперінсулінемію та постпрандіальну гіперглікемію. Щодо впливу на масу тіла дані суперечливі [20, 28].

У більшості пацієнтів із ЦД 2 типу монотерапія не дає змоги досягти цільових значень глікемії. Так, п'ятирічна терапія розіглітазоном, метформіном чи ПСС не сприяла нормалізації глікемії відповідно в 15, 21 та 34 % випадках. Дослідження GoDARTS (Genetics of Diabetes and Audit Research Tayside Study) виявило, що 42 та 49 % пацієнтів, яких лікували монотерапією ПСС чи метформіну, не досягли цільового рівня НвА1С протягом 1 року дослідження та підтвердженого комплаєнсу [36].

Нові уявлення щодо лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння

Першочерговими терапевтичними заходами як для ГЕРХ, так і для ЦД має бути зміна способу життя та належне харчування. Автори наполягають на тому, що модифікація способу

життя, зокрема зниження маси тіла, відмова від вживання алкоголю і тютюну, пізніх прийомів їжі та підйом верхньої частини тіла в лежачому положенні, є терапією першої лінії для пацієнтів із ГЕРХ. Також слід зменшити чи уникати вживання продуктів, які стимулюють симптоми захворювання, зокрема каву, шоколадні вироби, закислюючі продукти тощо. D. M. Clarrrett та співавт. повідомили, що зміна положення голови щодо тіла в положенні лежачи є підтвердженим методом з лікувальною ефективністю. Пацієнти із ГЕРХ мають уникати прийому нестероїдних протизапальних препаратів. До інших чинників ризику належать карбонатні напої, регулярний підйом тяжких речей, прийом антихолінергічних засобів, бронходилататорів тощо [21, 23, 25, 34, 37, 38].

Лікування ГЕРХ переважно ґрунтується на нейтралізації соляної кислоти. Найбільший вплив на нейтралізацію останньої мають інгібітори протонної помпи (ІПП) та блокатори H_2 -гістамінових рецепторів. Ефект цієї комбінації відзначено щонайменше у 60 % пацієнтів із ГЕРХ. Хоча ІПП впливають на зниження кислотності, але не зменшують інтенсивності рефлюксу. Останні дослідження показали, що у більшості наявних на ринку препаратів цієї групи майже однаковою ефективністю щодо зменшення симптомів. M. Alzubaidi та співавт. повідомляють, що курс лікування ІПП стандартної тривалості сприяє зниженню симптоматики у 70–80 % пацієнтів з ерозивним ураженням стравоходу та у майже 60 % пацієнтів без ерозій. Одним зі шляхів зниження продукції кислоти парієтальними клітинами шлунка є інгібування виділення пепсину, проте цей механізм не вивчено [21, 24, 33].

Залежно від патогенезу формування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу та клінічних виявів лікування передбачає використання препаратів, які нейтралізують кислотність (антациди), фізично запобігають виникненню рефлюксу шлункового вмісту до стравоходу (альгінати), зменшують кислототворення в шлунку для зниження рН (ІПП). Останні належать до препаратів першої лінії при лікуванні ГЕРХ [19].

Важливе значення має правильний вибір ІПП з урахуванням фармакокінетичних та фармакодинамічних ефектів і клінічних виявів захворювань ШКТ. Результати метааналізу європейських досліджень з лікування ГЕРХ і метааналізу, проведеного в США, свідчать про те, що перевагу серед ІПП віддають рабепразолу порівняно з омепразолом, лансопразолом та пантопразолом. За інформацією M. Besancon та співавт., рабепразол інгібує протонні помпи швидше, ніж

інші препарати цієї групи. Рабепразол порівняно з езомепразолом у дозі 20 мг продемонстрував вищу антисекреторну активність. Ефективність п'яти ІПП порівняно з омепразолом оцінено в метааналізі 57 досліджень. Показано, що показник ефективності, прийнятий за одиницю для омепразолу, становив для рабепразолу 1,82, езомепразолу — 1,60, лансопразолу — 0,90, пантопразолу — 0,23. Дані метааналізу ґрунтуються на показниках 24-годинного рН-моніторингу. Завдяки призначенню терапевтичних доз ІПП тривалість періоду з рН шлунка > 4 становить не менше ніж 22 год/добу, що сприяє загоєнню ерозій у стравоході у майже 90 % випадків [11, 41].

Дуже важливим питанням при виборі ІПП є можливість зміни фармакологічних ефектів в умовах дефіциту Сур3А4. За умови коморбідності таких нозологій, як ЦД 2 типу, ожиріння, гіпертонія, виникає необхідність призначення препаратів для компенсації небажаних клінічних симптомів захворювань. Метаболізуються ці речовини за допомогою цитохромних ізоферментів Сур3А та Сур2С19 (статини, β-адреноблокатори, антитромбоцитарні засоби тощо). На тлі ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням активність печінкового Сур3А знижена, тому може спостерігатися зміна кислотознижувального ефекту ІПП та виникнення побічних дій. У цієї категорії хворих бажано використовувати ІПП, які не впливають на активність печінкової цитохром Р450-ферментної системи та мають нижчу афінність до неї. Згідно з даними літератури щодо вибору ІПП для терапії пацієнтів з ЦД 2 типу на тлі ожиріння та ГЕРХ, єдиної думки щодо золотого стандарту лікування цих хворих немає.

Особливу увагу дослідження останніх років приділяють пантопразолу. Порівняно з іншими ІПП пантопразол зв'язується з двома цистеїнами протонної помпи у положенні 813 та 822 одночасно. Саме цистеїн 822 зумовлює тривалість інгібування протонної помпи. Тому порівняно з іншими ІПП після закінчення прийому пантопразолу кислотність відновлюється повільніше за рахунок синтезу нових протонних помп. За результатами останніх досліджень, час, потрібний для відновлення секреції соляної кислоти, становив для пантопразолу близько 46 год, для омепразолу та рабепразолу — близько 30 год, для лансопразолу — близько 15 год. Тому пантопразол можна вважати одним з найефективніших ІПП [14].

Застосування ІПП пов'язане із деяким збільшенням ризику інфікування *Clostridium difficile*, розвитком В₁₂-дефіциту та гіпомагнемії. Крім

цього, існує певний вплив на розвиток остеопорозу у пацієнтів, які приймають ІПП, що слід ураховувати з огляду на ризик переломів. Нетривалий прийом ІПП може незначно підвищити ризик виникнення позагоспітальної пневмонії, але цей ефект не визначається за тривалого прийому ІПП [21, 24, 25, 29, 33, 37].

За даними метааналізу медикаментозного лікування печії, її усунення зростає з пригніченням секреції кислоти. На тлі прийому прокінетиків ризик виникнення печії становив 0,86, при використанні блокаторів Н₂-гістамінових рецепторів — 0,77, ІПП — 0,37 [19].

Антациди ефективні щодо нейтралізації та адсорбції соляної кислоти в шлунку, не впливаючи на її продукцію. Препарати цієї групи відрізняються за вмістом алюмінієвих сполук або поєднання сполук магнію та алюмінію. До клінічних ефектів цих препаратів належать симптоматична дія щодо зменшення виявів печії, відрижки кислим тощо. Практичного значення для загоєння сформованих виразок чи ерозій стравоходу ці препарати не мають. До негативних ефектів антацидів належать гіпофосфатемія та виникнення остеопорозу, тому вживання цих лікарських засобів протягом тривалого часу не рекомендовано, а їхнє використання обмежене «за потребою».

Останні дослідження показали, що антациди, які широко використовують у клінічній практиці, переважно нейтралізують кислоту в стравоході, але не впливають на кислотність шлунка. М. Alzubaidi та співавт. зазначають, що антациди не сприяють загоєнню ерозій стравоходу [12, 21, 24].

Для профілактики постпрандіальної ГЕРХ ефективними можуть бути блокатори гістамінових рецепторів 2 типу. Механізм їхньої дії полягає в підвищенні постпрандіальної кислотності вмісту шлунка. Нині ці препарати використовують досить рідко. Це пов'язано з тим, що вони дуже поступаються за кислотознижувальною дією ІПП. Недоліками блокаторів Н₂-гістамінових рецепторів є формування грубішої рубцевої тканини на тлі виразок, ерозій, звикання, синдром відміни. Можна застосовувати ці препарати у комбінації з ІПП для поліпшення симптоматики у нічний час, але дані літератури щодо доцільності використання цих лікарських засобів суперечливі, що пов'язано зі співвідношенням користь-шкода [12, 21, 25].

У літературі з'являється дедалі більше даних щодо ефективності комбінації терапії ІПП з іншими препаратами. До останніх належать прокінетики. Найбільшого поширення із цієї групи препаратів набули блокатори дофамінових

рецепторів, переважно селективні. Однак ІПП залишаються препаратами першої лінії, і лише за рефрактерності симптоматики на тлі лікування ІПП слід розглянути терапію у комбінації з антисекреторними препаратами [12].

Комбінована терапія цукрового діабету 2 типу у поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою на тлі ожиріння. Сучасний погляд на α -ліпоєву кислоту

Тривають багато досліджень, присвячених вдосконаленню схем лікування коморбідної патології, а саме GERX на тлі ожиріння та ЦД 2 типу. Як зазначено вище, одним з патогенетичних чинників розвитку GERX на тлі ЦД 2 типу є ДН. Незважаючи на те, що висунуто багато гіпотез щодо прогресування ДН, єдиної думки немає. Однак усі автори погоджуються, що оксидативний стрес відіграє одну з найважливіших ролей у формуванні цього ускладнення. Відомо, що на тлі ЦД 2 типу оксидативна система не здатна чинити захисну дію у відповідь на пошкоджувальний вплив вільних радикалів, які виділяються при оксидативному стресі. В результаті прогресування оксидативного стресу порушуються реологічні властивості крові, змінюється ендотелій судинної стінки, уражуються волокна периферичних нервів. Тому доцільним є призначення антиоксидантів у складі комбінованої терапії пацієнтам з ЦД 2 типу на тлі ожиріння для запобігання розвитку GERX. Найпотужнішим представником цієї групи препаратів є тіоктова (α -ліпоєва) кислота [3].

Використовувати тіоктову кислоту в терапії ДН почали в 1959 р. Проведено багато

досліджень, які показали можливості впливу цього антиоксиданта не лише на зменшення оксидативного стресу, а і на збільшення вмісту в нервовому волокні фактора росту нерва. Клінічну ефективність α -ліпоєвої кислоти вивчено достатньо, але інформація не є вичерпною. Застосування цього препарату на тлі ЦД 2 типу та ДН описане щонайменше у 9 дослідженнях (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN I, II, ORPIL тощо). Доцільність призначення у складі комбінованої терапії на тлі ДН підтверджено за даними метааналізу. В Росії проведено дослідження з участю 120 хворих на ЦД 1 та 2 типу з ДН. Установлено виражений позитивний ефект щодо зменшення виявів ДН у пацієнтів, які отримували тіоктову кислоту, порівняно з плацебо. Крім того, вияви невропатичного болю на тлі ДН зменшувалися протягом щонайменше 6 міс після лікування [1].

Висновки

На підставі аналізу даних багатьох досліджень встановлено патогенетичні зв'язки між виникненням та прогресуванням ЦД 2 типу на тлі ожиріння та розвитком GERX. Це дає змогу систематизувати ці знання та розглянути причини формування певних ускладнень на тлі ЦД 2 типу. З огляду на всі чинники формування та прогресування патологічних станів на тлі ЦД 2 типу, а саме патології ШКТ, є можливість розробити ефективніші методи терапевтичної корекції цих нозологій. Дані літератури щодо використання α -ліпоєвої кислоти у складі комбінованої терапії ЦД 2 типу та GERX свідчать про позитивний ефект щодо запобігання прогресуванню захворювання. Це перспективний препарат для лікування зазначеної категорії хворих.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. Ж; збір та обробка матеріалу, написання тексту — О. К.

Список літератури

1. Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии // Качественная клиническая практика. — 2011. — (1). — P. 85—91.
2. Бельчина Ю.Б. Интенсификация цукрознижувальної терапії за допомогою препаратів сульфонілсечовини // Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади. — 2020. — 3 (51). — P. 27.
3. Дадашева М.Н., Тараненко Н.Ю., Агафонов Б.В. Эффективность альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты при диабетической полинейропатии // Эффективная фармако-терапия. — 2015. — 2 (14). — P. 14—18.
4. Даминова Л.Т., Муминова С.У. Моторно-эвакуаторная функция желудка при сахарном диабете // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. — 172 (12). — P. 95—100.
5. Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б., Гуца С.Г., Калініченко М.В., Іжа Г.М. Нові можливості лікування рефрактерної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Вісник проблем біології і медицини. — 2019. — 1 (2). — P. 138—141.
6. Каджарян В.Г., Капшитарь Н.И. Новое направление в лечении сахарного диабета 2-го типа с помощью ингибиторов натрий-глюкозных транспортеров-2 // Проблемы эндокринологии. 2014. — 60 (4). — P. 60—64.

7. Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М., Гуревич К.Г. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18–25 лет // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — 16(5). — P. 34–39. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-34-39.
8. Никонова, Л.В., Давыдчик Э.В. Грелин: физиологические аспекты действия // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2013. — 3(43). — P. 23–25.
9. Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы // Окружающая среда и энергетическое поведение. — 2019. — 2. doi: 10.5281/zenodo.3328788.
10. Скрипник І.М., Радіонова Т.О. Кислотозалежні захворювання у хворих на цукровий діабет: особливості клінічного перебігу та лікування // Здоров'я України 21 сторіччя. — 2019. — 15–16(460–461). — P. 51–52.
11. Старостин Б.Д. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2019. — 29(1). — P. 7–16.
12. Степанов Ю.М., Будзак І.Я. Сучасний погляд на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу: реалії та перспективи // Гастроентерология. Гепатология. Колопроктология. — 2015. — 9(1).
13. Тарасова Л.И., Трухан Д.И. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики // Практическая медицина. — 2014. — 1(77). — P. 41–45.
14. Ткач С.М. Особенности диагностики и лечения кислотозависимой патологии у больных сахарным диабетом // Гастроентерология. — 2016. — 3(61). — P. 67–72. doi: 10.22141/2308-2097.3.61.2016.79161.
15. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. — 2014. — 17(2). — P. 29–40. doi: 10.14341/DM2014229-40.
16. Хачатурян Н.Э., Егшпатын Л.В., Мкртумян А.М. Дулаглитид — новое в лечении сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — 15(25). — P. 20–28. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-25-20-28.
17. Чахири Ю., Месфиуи А., Уичоу А., Хессни А. Адипокины: механизмы метаболических и поведенческих расстройств // Ожирение и метаболизм. — 2018. — 15(3). — P. 14–20. doi: 10.14341/OMET9430.
18. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы // Российский кардиологический журнал. — 2014. — 3(107). — P. 63–71.
19. Эмбутникс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — 15(18). — P. 16–22. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22.
20. Яргин С.В. Новое в лечении сахарного диабета 2 типа с ожирением // Лечащий врач. — 2019. — 4. — P. 84–86.
21. Alzubaidi M., Gabbard S. GERD: Diagnosing and treating the burn // Cleve Clin. J. Med. — 2015. — Vol. 82(10). — P. 685–692. doi: 10.3949/ccjm.82a.14138.
22. Aydin Ö., Nieuwdorp M., Gerdes V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes // Curr. Diab. Rep. — 2020. — Vol. 18(8). — P. 55.
23. Careyva B., Stello B. Diabetes mellitus: management of gastrointestinal complications // Am. Fam. Physician. — 2016. — Vol. 94(12). — P. 980–986.
24. Chen J., Brady P. Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment // Gastroenterol. Nurs. — 2019. — Vol. 42(1). — P. 20–28. doi: 10.1097/SGA.0000000000000359.
25. Clarrett D.M., Hachem C. Gastroesophageal reflux disease (GERD) // Mo Med. — 2018. — Vol. 115(3). — P. 214–218.
26. Dağlı Ü., Hakkı Kalkan İ. The role of lifestyle changes in gastroesophageal reflux diseases treatment // Turk J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 28(1). — P. 33–37. doi: 10.5152/tjg.2017.10.
27. Das S.R., Everett B.M., Birtcher K.K. et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways // J. Am. Coll. Cardiol. — 2018. — Vol. 72(24). — P. 3200–3223. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.020.
28. Galligan A., Greenaway T.M. Novel approaches to the treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus // Intern Med. J. — 2016. — Vol. 46(5). — P. 540–549. doi: 10.1111/imj.13070.
29. Kellerman R., Kintanar T. Gastroesophageal reflux disease // Prim Care. — 2018. — Vol. 44(4). — P. 561–573. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.001.
30. Kirwan J.P., Sacks J., Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes // Cleve Clin. J. Med. — 2017. — Vol. 84(7). — P. 15–21. doi: 10.3949/ccjm.84.s1.03.
31. Monreal-Robles R., Remes-Troche J.M. Diabetes and the esophagus // Curr. Treat Options Gastroenterol. — 2017. — Vol. 15(4). — P. 475–489. doi: 10.1007/s11938-017-0153-z.
32. Nandyal S., Suria S., Chogtu B. Risk of GERD with diabetes mellitus, hypertension and bronchial asthma — a hospital based retrospective cohort study // J. Clin. Diagn Res. — 2017. — Vol. 11(7). — P. 25–29. doi: 10.7860/JCDR/2017/25571.10232.
33. Patti M.G. An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease // JAMA. — Surg. — 2016. — Vol. 151(1). — P. 73–78. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4233.
34. Prakash Gyawali C., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. — 2018. — Vol. 154(2). — P. 302–318. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.049.
35. Rouf M.A., Khan M., Sharif J.U. Prevalence of GERD in type ii diabetes mellitus patients admitted in a tertiary care hospital of Bangladesh // Mymensingh Med. J. — 2017. — Vol. 26(4). — P. 710–715.
36. Samocho-Bonet D., Debs S., Greenfield J.R. Prevention and treatment of type 2 diabetes: a pathophysiological-based approach // Trends Endocrinol. Metab. — 2018. — Vol. 29(6). — P. 370–379. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.014.
37. Sethi S., Richter J.E. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 33(2). — P. 107–111. doi: 10.1097/MOG.0000000000000337.
38. Stevens J.W., Khunti K., Harvey R. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2015. — Vol. 107(3). — P. 320–331. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.027.
39. Sun X.-M., Tan J.-C., Zhu Y. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21(10). — P. 3085–3092. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3085.
40. Tan S.Y., Wong J.L.M., Sim Y.J. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and genotherapy as potential intervention // Diabetes Metab. Syndr. — 2019. — Vol. 13(1). — P. 364–372. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.008.
41. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36(4). — P. 1047–1055. doi: 10.2337/dc12-1805.
42. Waugh N., Cummins E., Royle P. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. — 2010. — Vol. 14(36). — P. 1–248. doi: 10.3310/hta14360.
43. Wei J.-P., Wang Q.-H., Zheng H.-J. Research progression non-drug treatment for blood glucose control of type 2 diabetes mellitus // Chin J. Integr. Med. — 2018. — Vol. 24(10). — P. 723–727. doi: 10.1007/s11655-018-2844-2.
44. Zawada A.E., Moszak M., Skrzypczak D. Gastrointestinal complication in patients with diabetes mellitus // Adv. Clin. Exp. Med. — 2018. — Vol. 27(4). — P. 567–572. doi: 10.17219/acem/67961.

Л. В. Журавлёва, О. С. Келеберда
Харьковский национальный медицинский университет

Современные аспекты лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа и ожирения. Обзор литературы

Приведены новые представления о патогенезе сахарного диабета (СД) 2 типа и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) на фоне ожирения и методы терапевтической коррекции этих нозологий. Доказана важная роль в этиологии избыточной массы тела, которая может быть предиктором развития СД 2 типа, и адипокинов (грелина и лептина). Описано взаимодействие между показателями этих адипоцитокінов, что, по данным литературы, считают нормальными и патологическими отклонениями. Формирование и прогрессирование метаболического синдрома, возникновение инсулинорезистентности, СД 2 типа и прогрессирование осложнений на фоне диабета обусловлены нарушением биоритмов грелина и лептина. Описано влияние длительной гипергликемии на поражение нервной системы с формированием в дальнейшем диабетической нейропатии, которая вызывает диабетический гастропарез. Выявлены возможности влияния патогенетических факторов на функцию нижнего пищеводного сфинктера на фоне СД 2 типа и в дальнейшем — на формирование ГЭРБ. Проанализированы данные о коморбидной патологии (ГЭРБ на фоне СД 2 типа), определены возможные предикторы формирования или прогрессирования симптомов, характерных для этой патологии желудочно-кишечного тракта. Доказана эффективность применения таких мер, как модификация образа жизни, дозированные физические нагрузки, изменение положения тела, нормализация питания и т. д., для уменьшения проявлений ГЭРБ и СД 2 типа. Освещены возможности терапевтической коррекции изменений углеводного обмена на фоне СД 2 типа в соответствии с современными представлениями и данными метаанализа. Установлено, что достичь адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии метформинем не всегда возможно. Описаны важнейшие группы препаратов, которые целесообразно использовать для лечения ГЭРБ и СД 2 типа как самостоятельных патологий и при сочетанном течении. Проанализирована информация об использовании тиоктовой кислоты на фоне формирования оксидативного стресса у пациентов с СД 2 типа и положительные эффекты относительно уменьшения проявлений диабетической нейропатии и ГЭРБ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грелин, лептин, метформин, α -липоевая кислота, ингибиторы протонной помпы.

L. V. Zhuravlyova, O. S. Keleberda
Kharkiv National Medical University

Modern aspects of the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease against the background of type 2 diabetes mellitus and obesity. Literature review

This review presents new pathogenetic concepts of type 2 diabetes mellitus (DM 2) and gastroesophageal reflux disease (GERD) against the background of obesity and methods of therapeutic correction of these nosologies. The important role in the etiology of adipocytokines (ghrelin and leptin) and overweight has been proved, the latter also may be DM 2 predictor. The interaction between indicators of these adipocytokines is described, which equates to normal and pathological deviations, according to the literature. The formation and progression of metabolic syndrome (MS), onset of insulin resistance (IR) and DM 2, and progression of complications against DM 2 background are stipulated by a violation of ghrelin and leptin biorhythms. This review describes the effects of prolonged hyperglycemia on the nervous system with further diabetic neuropathy (DN) formation, which causes diabetic gastroparesis. Possibilities of these pathogenic factors to affect function of the lower esophageal sphincter (LES) against the DM 2 background and the formation of GERD in future have been revealed. The analysis has been performed for the data on comorbid pathology (GERD against the DM 2 background), and possible predictors of the formation or progression of symptoms, specific for gastrointestinal pathology, have been identified. The efficacy of such measures to attenuate manifestation of GERD and DM 2 as lifestyle modification, dosed physical exercises, change in body position, normalization of nutrition etc., have been proved. In

accordance with modern concepts and data of meta-analysis, the possibilities of therapeutic correction of changes in carbohydrate metabolism at DM 2 are highlighted. It has been established that it is not always possible to achieve an adequate glycemic control against the background of metformin monotherapy. The most important medications' groups have been described, advisable of the treatment of GERD and DM 2 as both separate pathologies and combined course. The information on the use of thioctic acid against the background of the formation of oxidative stress in patients with DM 2 and the positive effects of reducing the manifestations of diabetic neuropathy and GERD was analyzed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, gastroesophageal reflux disease, ghrelin, leptin, metformin, α -lipoic acid, proton pump inhibitors.

Контактна інформація

**Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф.,
зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
<http://orcid.org/0000-0002-0961-1401>
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com**

Стаття надійшла до редакції 26 лютого 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

/// Журавльова Л.В., Келеберда О.С. Сучасні аспекти лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння: огляд літератури // Сучасна гастроентерологія. – 2021. – № 3. – С.65–76. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-3-65>.

/// Zhuravlyova LV, Keleberda OS. Modern aspects of the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease against the background of type 2 diabetes mellitus and obesity. Literature review [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2021;3:65-76. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-3-65>.