

КОРРЕКЦИЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Журавлева А.К., Бобронникова Л.Р.

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 типа НАСГ зачастую не диагностируется, а прогноз заболевания недооценивается [1, 2]. Установлено, что пациенты с СД 2 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 типа и НАСГ [3, 4].

Частое сочетание СД 2 типа с нарушениями функции печени диктует ограничения при выборе сахароснижающей терапии. Большинство пациентов с СД 2 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 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, в настоящее время не существует. Алгоритм ведения пациентов с НАЖБП основывается на снижении ИР, уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокинопосредованного стресса, предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, а также на влиянии на баланс адипокинов, высвобождающихся из жировой ткани [3, 5]. Основными

критериями эффективности лечения СД 2 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 побочными эффектами, фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, осложнениями лечения (гипогликемия и увеличение массы тела), риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6].

Препаратом первого ряда для лечения СД 2 типа является метформин, однако он не является идеальным препаратом для лечения больных СД 2 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 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 глюкаганоподобному пептиду-1 (ГПП-1) экспрессируются гепатоцитами человека и оказывают прямое воздействие на проявление морфологических признаков стеатогепатоза *in vitro* посредством увеличения образования цАМФ. Кроме того, полагают, что ГПП-1, как ключевой компонент

инсулинового сигнального пути с участием протеинкиназы-С, обуславливает 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 плеiotропное 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 типа и НАСГ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 42 пациента с СД 2 типа и НАСГ. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу к обследуемым больным. Средний возраст больных составил $56,4 \pm 4,6$ лет. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей. Диагностику СД 2 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 HbA1c. 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 (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), γ -глутаматтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови по общепринятым методикам. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) определяли энзиматическим

колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Уровень инсулина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA, наборы DRG, США). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью HOMA (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) по формуле: $HOMA-IR = \text{инсулин, мкЕД/мл} * \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5$. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Содержание фактора некроза опухолей- 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 повышенная масса тела. Индекс массы тела составил $36,2 \pm 19,8$ кг/м², объем талии $103,45 \pm 2,6$ см, что свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения.

Пациенты с СД 2 типа и НАЖБП получали терапию, согласно протоколу оказания медицинской помощи: диетотерапия с расчетом физической активности, метформин 2 г /сутки, правастатин 80 мг/сутки, эссенциальные фосфолипиды 600 мг/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 обсуждение. В результате лечения у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП отмечена положительная динамика клинических признаков НАЖБП: уменьшился астенический синдром, повысилась трудоспособность

и переносимость физических нагрузок, исчез дискомфорт в области правого подреберья, несколько снизилась масса тела на $2,5 \pm 0,4$ кг.

Анализ функционального состояния печени установил достоверную активность цитолиза у пациентов до лечения (табл.1). Отмечалось достоверное повышение активности АЛТ в 2,1 раза и АСТ в 1,6 раза ($p < 0,05$), а также повышение ГГТП в 1,6 раза ($p < 0,05$). К 12 неделе лечения уровень АЛТ статистически достоверно был ниже в 1,5 раза ($p < 0,05$), наблюдалась положительная динамика снижения активности АСТ и ГГТП ($p < 0,05$). Общей патогенетической основой НАСГ и СД 2 типа является ИР, а абдоминальное ожирение и дислипидемия - частыми общими клинко-биохимическими проявлениями [2]. У пациентов с СД 2 типа и НАЖБП до лечения индекс НОМА IR составил $5,42 \pm 2,4$, что в 2,8 раза превышало показатели пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). После окончания лечения показатель индекса НОМА IR достоверно снизился и составил $4,11 \pm 2,1$ ($p < 0,05$). 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 липопротеидлипазы, что усиливает синтез триглицеридов и ЛПОНП и вызывает развитие атерогенной дислипидемии.

При изучении содержания липидов в крови обследованных пациентов до лечения установлена атерогенная дислипидемия: повышение содержания ОХ, ТГ, уменьшение концентрации ХСЛПВП ($p < 0,05$). Анализ содержания липидов в крови у пациентов с СД 2 типа в сочетании с НАЖБП после лечения свидетельствовал о статистически достоверном снижении показателя ТГ ($p < 0,05$), тенденции к снижению уровня ОХ и ХСЛПВП в сыворотке крови ($p > 0,05$).

Таблица 1

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

Показатели	Контрольная группа (n=20)	До лечения (n=42)	После лечения (n=42)	Р 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
АСТ, 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
АЛТ, 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
ГГТП, 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
НbA1c,%	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

Уровень 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 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 увеличение уровня ФНО- α в 1,6 раза в сыворотке крови до лечения в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), что связано с развитием воспалительного процесса в печени. После лечения выявлено статистически достоверное уменьшение 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 НОМА-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 увеличение уровня АН после окончания лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели гормонального профиля крови у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом в динамике лечения
($M \pm SD$)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	До лечения (n=42)	После лечения (n=42)	Р до и после лечения
	1	2	3	
СРП, мг/л	4,85 \pm 2,56	8,74 \pm 4,28 $p_{1-2} < 0,05$	6,75 \pm 2,73 $p_{1-3} < 0,05$	<0,05
ФНО- α , пг/мл	5,26 \pm 2,3	8,48 \pm 4,3 $p_{1-2} < 0,05$	6,71 \pm 3,4 $p_{1-3} > 0,05$	<0,05
Адипонектин, мкг/мл	15,7 \pm 8,34	8,6 \pm 4,37 $p_{1-2} < 0,05$	12,78 \pm 6,5 $p_{1-3} > 0,14$	<0,05

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 инсулинорезистентность.

Такая комбинация воздействует на основные патогенетические звенья НАСГ и СД 2 типа и способствует коррекции метаболических нарушений. Хорошая переносимость саксаглиптина и его гепатопротективный эффект обосновывают целесообразность назначения саксаглиптина в комплексной терапии пациентов с СД 2 типа и НАСГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Omer Z. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease/ Z. Omer, S. Cetinkalp, M. Akyildiz, F. Yilmaz, Y. Batur, C. Yimaz et al.// *European J Gastroenterol Hepatology.*- 2010.- Vol. 22. – P.18–23.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. 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.

КОРРЕКЦИЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Журавлева А.К., Бобронникова Л.Р.

В данной статье показана эффективность применения комбинации препаратов метформин и саксаглиптин в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом 2 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 типа, гормонально-метаболические нарушения, метформин, саксаглиптин.

CORRECTION OF HORMONAL-METABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS

A. Zhuravlyova, L. Bobronnikova

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.

КОРЕКЦІЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Журавльова А.К., Боброннікова Л.Р.

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

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, гормонально-метаболічні порушення, метформін, саксагліптіні.