

Фото другого
автора!Л. В. Журавльова, О. С. Келеберда
Харківський національний медичний університет

Вплив дисбалансу адипоцитокінів на функцію нижнього стравохідного сфінктера у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння

Наведено сучасні дані щодо патогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі цукрового діабету 2 типу. Проаналізовано праці, присвячені коморбідності цих нозологій. Розглянуто діагностичну значущість розподілу жирових відкладень. Виявлено, що периваскулярна та вісцеральна жирова тканина на тлі цукрового діабету 2 типу зазнає значних функціональних змін, які призводять до формування периферичної інсулінорезистентності. Проаналізовано зміни харчової поведінки залежно від рівня адипоцитокінів (грелін, лептин). Концентрація греліну у пацієнтів з надмірною масою тіла натще значно знижена. За даними сучасних досліджень, постпрандіальний рівень греліну за нормальної маси тіла має знижуватися, чого не відбувається в осіб з ожирінням. Високий рівень лептину та виникнення лептинорезистентності пов'язують із пусковим механізмом розвитку інсулінорезистентності. Вважають, що зростання захворюваності на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу може пояснюватися збільшенням кількості осіб з надмірною масою тіла. Важливу роль у хронічному системному запаленні слизової оболонки стравоходу відіграють інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіперглікемія. До патогенетичних механізмів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби можна також віднести лептинорезистентність на тлі ожиріння та зниження концентрації греліну, під впливом якого сповільнюється моторика верхніх відділів травного тракту і підвищується ризик виникнення патологічних рефлюксів. Представлено нові дані щодо взаємозв'язку адипоцитокінів із тонусом нижнього стравохідного сфінктера у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння. Перспективою досліджень у цьому напрямі є вивчення можливих чинників ризику, процесів патогенезу та особливостей перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння для оптимізації діагностики, профілактики та лікування цих патологій, запобігання негативному впливу на якість життя та здоров'я пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, надмірна маса тіла, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, грелін, лептин, лептинорезистентність.

Проблема надмірної маси тіла (НМТ) була завжди актуальною. У зв'язку зі зміною певних соціальних умов ставлення до проблеми НМТ та її сприйняття значно змінилося. Нині НМТ розглядають як предиктор розвитку великої кількості метаболічних порушень і патологічних станів, виникнення яких пов'язане з обміном речовин. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) асоціюється насамперед з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), серцево-судинних захворювань (ССЗ), змінами органів травлення та іншими патологіями, які значною мірою впливають на якість життя людини,

місце її в соціумі тощо. Одночасно з економічним розвитком і технічним прогресом спостерігається зниження фізичної активності у більшості населення, що призводить до малорухомого способу життя. Нерегулярність вживання їжі, надмірне споживання висококалорійних продуктів у поєднанні з гіподинамією спричиняють підвищення ІМТ, а отже, збільшення маси тіла.

Згідно зі статистичними даними, кожна п'ята особа у світі має НМТ. Цю проблему прийнято вважати неінфекційною епідемією ХХІ ст. Кількість випадків ожиріння зростає швидкими темпами. Так, за даними ВООЗ, кількість осіб, які мають підвищений ІМТ, становить близько 2 млрд і за прогнозами вона зростатиме далі.

Для діагностики важливим є не лише визначення ІМТ, а і вивчення характеру розподілу жирових відкладень. Жир, який переважно накопичується в центральних частинах тіла, називається сальниковим, внутрішньочеревним або вісцеральним, має найбільшу діагностичну цінність, оскільки така локалізація жирових відкладень асоціюється з великою кількістю метаболічних захворювань. Інший тип ожиріння (периферичний) характеризується накопиченням жирових запасів переважно в ділянці стегон та є прогностично сприятливішим. За допомогою сучасних діагностичних методів (ультразвукове дослідження, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія тощо) можна не лише підтвердити антропометричні дані пацієнтів, а і визначити діагностично несприятливі жирові відкладення.

Установлено, що вісцеральна жирова тканина порівняно із підшкірно-жировою клітковиною відіграє провідну роль у формуванні тяжких та загрозливих для життя захворювань, таких як ЦД 2 типу, гастроентерологічна патологія тощо [25].

Останнім часом опубліковано результати досліджень щодо ролі периваскулярної жирової тканини у прогресуванні метаболічно асоційованих захворювань. Як і інші типи жирових відкладень, периваскулярна жирова тканина може виконувати як паракринні, так і ендокринні функції. Так, при порушенні функцій ендотелію мікросудин на тлі ЦД 2 типу, метаболічного синдрому та ожиріння відбуваються структурні та функціональні зміни в периваскулярній жировій тканині, що знижує інсулінозалежний транспорт глюкози в м'язах. Установлено, що патологічні зміни у кровопостачанні м'язів, які відбуваються при збільшенні вмісту периваскулярної жирової тканини, призводять до формування периферичної інсулінорезистентності (ІР) [15].

Жирова тканина (ендокринні та паракринні функції) спричиняє зміну чутливості тканин до інсуліну, впливає на адипогенез і фібринолітичну активність плазми крові. Харчова поведінка значною мірою регулюється гастроінтестинальними гормонами, які синтезуються в деяких відділах травного тракту (шлунок, підшлункова залоза (ПЗ), кишківник), та гормонами жирової тканини (адипокінами). До останніх належать найбільш значущі біологічно активні речовини, які беруть безпосередню участь у регуляції харчового режиму, — грелін та лептин. За даними останніх досліджень, порівняно з адипоцитами вісцеральної жирової тканини адипоцити підшкірно-жирової клітковини здатні синтезувати лептин більше ніж удвічі [3, 5].

Мета огляду — узагальнити інформацію про механізми розвитку дисфункції нижнього стравохідного сфінктера (НСС) у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння.

Провідну роль у координації інсулінозалежних тканин відіграє гіпоталамо-гіпофізарна система. Контроль енергетичного балансу та харчової поведінки відбувається завдяки аферентним стимулам від шлунка (дно шлунка виробляє гормон голоду — грелін), ПЗ (β-клітини острівців Ларгенганса синтезують інсулін) та жирової тканини (адипоцити продукують лептин). Інсулін спричиняє короточасні реакції, а грелін — тривалі. Механізм дії цих двох гормонів — стимуляція накопичення енергетичного матеріалу у вигляді тригліцеридів у жировій тканині та глікогену в м'язовій тканині та печінці. Контроль харчової поведінки здійснюється також шляхом еферентної регуляції. Парасимпатична нервова система сприяє накопиченню енергетичних запасів за рахунок регуляції ефектів інсуліну та секреторної активності β-клітин ПЗ. Симпатична нервова система, навпаки, відповідає за мобілізацію енергетичних накопичень [19].

Кількість їжі, яку споживає людина, регулюється внутрішньою потребою — голодом, який реалізується через апетит. Ці регуляторні механізми відіграють провідну роль у забезпеченні організму енергією та поживними речовинами. Відомо, що процеси голоду та насичення регулюються за допомогою нервових центрів і головного мозку. За даними деяких досліджень, функціональна організація головного мозку, а саме гіпоталамуса та інших нервових центрів, які відповідають за харчову поведінку, в осіб з НМТ значно відрізняється від такої в осіб з нормальним ІМТ. Спостереження за пацієнтами, котрі перебували на дієтотерапії та в яких ІМТ знизився до нормальних значень, дали підставу для висновку, що почуття голоду в цих пацієнтів було більш вираженим, ніж у здорових осіб. Отже, регуляторні механізми та системи, які контролюють харчові поведінкові реакції, в осіб з ожирінням мають «програму» з вищим рівнем запасу поживних речовин, ніж в осіб з нормальною масою тіла [8].

Грелін — пептид, який містить 28 амінокислот. Основна частина цього пептиду продукується у шлунку, решта — в інших периферичних тканинах або деяких відділах мозку. Раніше вважали, що грелін бере участь у стимулюванні гормону росту. Дослідження, проведені недавно, виявили, що він відіграє провідну роль у формуванні харчової поведінки, а саме в регулюванні прийому їжі та апетиту. Зв'язуючись з рецепто-

рами в тканинах, грелін зумовлює накопичення НМТ унаслідок зниження утилізації жирових відкладень. Цей пептид здатен знижувати продукцію інсуліну β -клітинами ПЗ. Механізм впливу на кількість інсуліну пояснюється інгібуванням Ca^{2+} -залежного шляху. На поверхні β -клітин є рецептори-стимулятори гормону росту, зв'язуючись з якими, грелін впливає на гомеостаз глюкози. Деякі дослідники асоціюють мутацію греліну та рецептора-стимулятора з виникненням НМТ та ЦД 2 типу. Відкриття антиоксидантних властивостей греліну дало підставу для висновку, що це відіграє позитивну роль при ураженні острівцевих клітин у хворих на ЦД 2 типу. Окрім регуляції рівня глюкози, грелін стимулює секрецію пролактину, впливає на сон, серцево-судинну систему та стимулює моторику шлунка [13, 29].

В осіб з нормальними значеннями ІМТ (20,0–24,9 кг/м²) рівень греліну досягає максимальних значень вранці натще, упродовж 20 хв після їди може залишатися підвищеним та знижується в постпрандіальний період майже на 50%. Через 1 год після приймання їжі вміст греліну максимально знижується і зберігається на цьому рівні близько 4 год. Вміст греліну залежить не лише від часу їди, а і від кількості спожитої їжі, її енергетичної цінності, вмісту харчових волокон, якості сну і температури довкілля. Установлено, що у пацієнтів з НМТ рівень греліну натще значно знижений та залежить від ІМТ, кількості жирових відкладень і вмісту інсуліну та лептину натще [17]. Порівняння зміни вмісту греліну в осіб з нормальною масою тіла та осіб з НМТ показало, що в останніх рівень греліну не змінюється протягом доби. Припускають, що недостатня кількість сну може значно підвищити ризик виникнення НМТ, оскільки неякісний сон призводить до порушень гормонального гомеостазу, а саме до змін у роботі гормонів, які контролюють апетит та харчову поведінку. Це спричиняє збільшення продукції греліну та зниження вмісту лептину, що підвищує апетит [11, 22, 24, 33].

Єдиної думки щодо постпрандіального рівня греліну в осіб з НМТ немає. У працях E. Adamska та співавт. зазначено, що базовий рівень греліну залежить від дефіциту або надлишка енергії. Так, при НМТ він буде низьким, а при анорексії та зниженні ІМТ — високим. Порівняно з особами з нормальною масою тіла в осіб з ожирінням спостерігається більше зниження вмісту греліну натще [23].

За даними останніх досліджень, у певних групах пацієнтів зниження рівня греліну в плазмі

у постпрандіальний період є недостатнім. В осіб з НМТ, ЦД 2 типу, ІР такого зниження не відбувається, що може призвести до збільшення споживання харчових продуктів через відсутність своєчасного насичення та до формування патологічної харчової поведінки [17].

Лептин можна використовувати для лікування НМТ. До метаболічних ефектів лептину належать контроль маси тіла завдяки дії на гіпоталамус, а саме, на центри голоду та насичення, та участь у мозковій регуляції енергетичного гомеостазу. Контроль маси тіла відбувається завдяки декільком механізмам регуляції. Зниження синтезу та вивільнення нейропептиду Y призводить до посилення почуття голоду. Крім того, вплив лептину на регуляцію апетиту, можливо, пов'язаний з його безпосередньою дією на смакові рецептори [10, 30].

Відомо, що концентрація лептину в сироватці крові корелює зі ступенем ожиріння. Так, деякі автори виявили, що зниження маси тіла на 10% призводить до зниження концентрації лептину більше ніж на 50%, а збільшення маси тіла на 10% спричиняє зростання сироваткового рівня лептину на 300% [9].

При обстеженні осіб з НМТ було виявлено підвищений вміст лептину, але, незважаючи на його анорексигенну дію, апетит у цих осіб не пригнічувався. Є дані щодо прямого зв'язку між рівнем лептину в крові та апетитом в осіб з підвищеним ІМТ [10, 30]. Феномен високого рівня лептину в крові осіб з НМТ та підвищеним апетитом може пояснюватися порушенням деяких рівнів лептинсигналізації, зокрема зменшенням доступу гормону до розчинних рецепторів лептину внаслідок зміни експресії цих рецепторів, або змінами у пострецепторному сигналі трансдукції. Є припущення, що епігенетична регуляція ланцюга сигналізації лептину могла бути потенційним механізмом порушення його функції [26].

Фізіологічна дія греліну та лептину залежить від їхньої концентрації. Так, підвищений рівень лептину може гальмувати секрецію греліну слизовою оболонкою дна шлунка і в такий спосіб блокувати його орексигенні ефекти. У механізмах виникнення схильності до збільшення маси тіла важливу роль відіграє аліментарний чинник, а саме схильність до нічного приймання їжі. При вивченні добових змін апетиту та харчової поведінки виявлено вплив лептину на бажання вживати їжу вночі. Це може бути пов'язане з тим, що підвищення секреції лептину адипоцитами не відбувається з появою темряви, що усуває стримувальний вплив на апетит, адже в нормі в середньому з 19-ї до 5-ї години концентрація

лептину максимальна. На зменшення вмісту лептину слизова оболонка шлунка реагує збільшенням секреції греліну ввечері, що пояснює патогенетичний механізм збільшення апетиту в осіб з НМТ [10, 22, 24, 33].

Роль лептину в патогенезі ожиріння та схильності до ЦД 2 типу пов'язана з порушенням його функцій, а саме з лептинорезистентністю (ЛР). Є дані, що порушення обміну лептину з виникненням ЛР лежить в основі особливостей розподілу жирової тканини в організмі. Відомо, що в осіб з НМТ ЛР призводить до розвитку відносної резистентності гіпоталамуса до дії лептину, тому його рівень у сироватці крові збільшується. Це призводить до селективної ЛР при порушеному добовому ритмі його секреції. Розвиток ЛР у пацієнтів з НМТ деякі автори пов'язують з порушенням транспортування лептину білками крізь гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до порушень функцій лептину, а саме до дисбалансу між рецепторами насичення та голоду [7, 9, 14].

Є багато припущень щодо молекулярного механізму виникнення ЛР. Згідно з одним з них при збільшенні рівня лептину в сироватці крові лептиновий рецептор стає більш насиченим азотом, у зв'язку з цим відбувається транспорт сироваткового лептину з жирової тканини в головний мозок. Транспортер лептину насичується азотом на 50 % при рівні лептину в сироватці крові 10 нг/мл. Ця концентрація асоціюється з ідеальною масою тіла у гризунів. Швидкість транспортування лептину збільшується при його концентрації в сироватці крові близько 40 нг/мл, спричиняючи блокування потрапляння лептину до ЦНС, що призводить до безперервного збільшення маси тіла. Є дані, що такі речовини, як адреналін, глюкоза, етанол та інсулін, здатні збільшувати швидкість транспорту лептину, а тригліцериди спричиняють протилежний ефект [26, 34].

ЛР відіграє провідну роль у патогенезі харчових уподобань та харчової поведінки, порушення якої є основною причиною аліментарного ожиріння у людей. Вживання переважно висококалорійної їжі призводить до центральної та периферичної ЛР. Механізм гіперлептинемії внаслідок ЛР виникає через збільшення жирових накопичень, які відіграють важливу роль у виникненні ЛР. Відсутність реакції на лептин призводить до дисрегуляції енергетичного балансу — порушення процесів регуляції споживання їжі та зниження чутливості до інсуліну [26, 34].

Є дані, що високий вміст біологічно активних речовин, які виробляються адипоцитами, може призводити до розвитку ІР, яка на тлі катехол-

амінового стресу при інфаркті міокарда може спричинити маніфестацію ЦД. При порівнянні фізіологічної активності адипоцитів з різних частин тіла з'ясовано, що жирові клітини вісцеральної жирової тканини активніше беруть участь у синтезі жирів, гормоноподібних речовин та інших біологічно активних речовин, ніж адипоцити підшкірно-жирової тканини. Є дані, що вісцеральні адипоцити менш чутливі до антиліпотичних ефектів інсуліну порівняно з жировими клітинами підшкірної клітковини. Отже, формування ЛР можна розглядати як предиктор формування ІР та гіперінсулінемії [6].

Щодо інсулінорезистентного стану, то механізм його виникнення відомий: збільшення продукції глюкози печінкою у відповідь на погіршення її поглинання м'язовою тканиною, що призводить до гіперінсулінемії натще та у постпрандіальний період. На тлі ожиріння гіперінсулінемічний стан може виникати завдяки декільком механізмам, зокрема через зниження кліренсу інсуліну печінкою (нирками, або іншими органами) або в результаті збільшення продукції інсуліну, індукованого надлишком глюкози та жирних кислот. Гіперінсулінемія призводить до ІР та зниження регуляції рецепторів інсуліну [5, 25].

Роль жирової тканини в патогенезі ІР та особливості її розподілу при виникненні ІР остаточно не встановлено. Дані щодо впливу лептину на секрецію інсуліну та виникнення ІР суперечливі. Є дані, що експресія мРНК інсуліну інгібується гіперлептинемією та ступінь ІР може залежати від рівня лептину та об'єму жирової тканини у жінок [5, 25].

Є дані щодо підвищення індексу НОМА-ІР, який свідчить про посилення ІР, при збільшенні ІМТ. Відомо, що збільшення останнього призводить до посиленої продукції лептину. За даними недавніх проведених досліджень, лептин не лише впливає на вираженість ІР, а і має антифібринолітичні та прокоагулянтні властивості, підтримує процес атерогенезу, спричиняючи ендотеліальну дисфункцію. Остання є предиктором порушень макро- та мікроциркуляції, які відіграють провідну роль у формуванні та прогресуванні ускладнень на тлі ЦД 2 типу [21].

ЦД 2 типу часто перебігає у поєднанні із кислотозалежними захворюваннями, зокрема з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), яка є однією з найпоширеніших патологій травного тракту. Так, щотижня ГЕРХ вражає 15–20 % населення Європи та США, 2–5 % населення Австралії та Азії. Поширення ГЕРХ значно збільшилося порівняно з попередніми роками [19, 28, 35].

Основними симптомами ГЕРХ є печія, відрижка, біль у грудній клітці та/або наявність запальних змін слизової оболонки стравоходу, які виникають унаслідок рефлюксу шлункового або дуоденального вмісту. Характерні симптоми цієї нозології можна знайти в роботах Авіцени. Як окрема нозологічна форма ГЕРХ була виділена на конгресі гастроентерологів та ендоскопістів в Бельгії в 1997 р. За даними деяких авторів, кожен другий житель економічно розвинених країн відзначає провідний симптом ГЕРХ – печію. За останні декілька років поглиблене вивчення цієї патології сприяло збільшенню частоти виявлення ГЕРХ як самостійного захворювання або у поєднанні з іншими патологіями. Супутні захворювання можуть негативно впливати на клінічну картину перебігу патологій, маскуючи діагностично та прогностично важливі симптоми захворювань [2, 4].

Етіологічних чинників ГЕРХ описано багато. Проте єдиної думки щодо причин виникнення цієї патології не існує, тому її можна вважати багатофакторною. Є дані, що патологічні зміни слизової оболонки стравоходу (СОС) виникають унаслідок дисбалансу між механізмами кліренсу стравоходу, стійкості його слизової оболонки та агресивними властивостями рефлюксного вмісту [35].

Формування гастроентерологічної патології у хворих на ЦД 2 типу на тлі ожиріння може відбуватися за декількома механізмами (порушення регуляції секреції гормонів (грелін, лептин), електролітні зміни при гострих ускладненнях ЦД 2 типу (уремія, кетоацидоз) та дисфункція автономної нервової системи). Виникнення рефлюкс-езофагіту може бути пов'язане з діабетичним гастропарезом, який є одним із ускладнень ЦД 2 типу та виявом діабетичної автономної нейропатії. В основі формування діабетичної полінейропатії лежить глюкозотоксичність. Як відомо, перекисне окиснення ліпідів відбувається завдяки тривалій гіперглікемії. Ураження структури та функції дендритів відбувається за участі вільних радикалів, які утворюються внаслідок перекисного окиснення ліпідів. Цей каскад реакцій призводить до ураження нервових структур, які регулюють тонус НСС, та мікро-, макроангіопатій. Ще одним механізмом формування патологічних змін тонусу НСС є демієлінізація, внаслідок якої порушується нервеве збудження гладеньких м'язів, що призводить до зниження швидкості перистальтичної хвилі та тиску в НСС і виникнення патологічних рефлюксів. Діабетична нейропатія призводить до послаблення НСС, порушує перистальтику стравохо-

ду, тим самим уповільнюючи транзит болосу стравоходом [13, 16, 19, 20].

Як згадано вище, діабетичний гастропарез є виявом діабетичної полінейропатії. Клінічно він може виявлятися симптомами шлункової диспепсії (нудота, блювання, відчуття тяжкості в шлунку тощо). Відомо, що у пацієнтів із ЦД 2 типу на тлі ожиріння тривала гіперглікемія деструктивно впливає на нервові закінчення. За останніми даними, тривалість ЦД 2 типу понад 10 років з високим рівнем глікозильованого гемоглобіну можна вважати прогностично несприятливою ознакою щодо виникнення діабетичного гастропарезу. З огляду на етіопатогенетичні механізми формування ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу та ожиріння, діабетичний гастропарез є одним з важливих чинників ризику виникнення та погіршення перебігу ГЕРХ унаслідок збільшення внутрішньошлункового тиску на тлі порушення евакуаторної функції. Медична та соціальна значущість гастропарезу та ГЕРХ на тлі ЦД 2 типу пояснюється тим, що моторно-евакуаторна функція травного тракту має значний вплив на фармакологічні властивості лікарських препаратів [13].

Є багато даних щодо поширення ускладнень ЦД 2 типу, пов'язаних з патологічними змінами нервової системи (діабетична нейропатія), але єдиної точки зору щодо глибини ураження органів травного тракту немає. Клінічних досліджень стану СОС на тлі ЦД 2 типу недостатньо. Патогенетичні механізми формування змін СОС у пацієнтів з ЦД 2 типу мало вивчено.

Збільшення захворюваності на ГЕРХ пояснюється зростанням кількості осіб з НМТ. Як відомо, метаболічний синдром є кластером порушень обміну речовин, який включає ІР, дисліпідемію та інші зміни та спричиняє хронічне системне запалення СОС на тлі ЦД 2 типу. Згідно з результатами останніх досліджень, патогенетичні механізми розвитку ожиріння тісно пов'язані з лептино- та грелінорезистентністю. На тлі підвищеного ІМТ відбуваються патологічні реакції обміну речовин, що призводить до надлишкового надходження вільних жирних кислот у печінку, виникнення ІР з відносною гіперінсулінемією, порушення вивільнення інсуліну β-клітинами ПЗ та зниження продукції оксиду азоту. Ожиріння асоціюється з високим ризиком розвитку ГЕРХ. Що вищим є ІМТ, то вірогідніше виникнення ГЕРХ. Підвищення внутрішньошлункового тиску асоціюється з виникненням грижі стравохідного отвору діафрагми та маніфестацією ГЕРХ. На тлі ожиріння спонтанні рефлюкси шлункового вмісту через послаблення НСС виникають

у постпрандіальний період. За даними останніх досліджень, на тонус НСС можуть впливати якість та склад харчових продуктів. Доведено, що їжа з великим вмістом білкових компонентів посилює тонус НСС, а жирна їжа, навпаки, знижує [11–13, 22, 27, 31].

М. А. Лівзан та співавт. провели дослідження зв'язку та особливостей перебігу ГЕРХ у пацієнтів з НМТ. Було обстежено 131 пацієнта з ГЕРХ, яких розподілили на дві групи: основну (з НМТ/ожирінням) та порівняння (з нормальною масою тіла). Обвід талії та стегон і рівень глюкози в крові були більшими в групі пацієнтів з НМТ ($p < 0,00000$, $p < 0,00002$ та $p < 0,02$ відповідно). У пацієнтів з НМТ виявлено значно вищий рівень лептину та нижчий вміст його рецепторів. Середня концентрація лептину становила 30,42 (13,42–45,62) нг/мл в основній групі та 5,47 (3,35–7,68) нг/мл у групі порівняння, розчинних рецепторів лептину – 18,83 (14,9–25,11) та 30,93 (24,68–33,53) нг/мл відповідно. Особливості перебігу ГЕРХ на тлі НМТ оцінювали за допомогою клінічних та ендоскопічних даних (рН-метрія, езофіброгастроуденоскопія). Автори дійшли висновку, що наявність ЛР у пацієнтів з НМТ можна розглядати як один з механізмів патогенезу ГЕРХ на тлі ожиріння [11].

Дослідження останніх років показали, що грелін здатен впливати на секрецію та скоротливість стінок травного тракту залежно від концентрації в крові. Грелін стимулює третю фазу мігруючих моторних комплексів та призводить до посилення моторики шлунка на тлі нормальної маси тіла. В осіб з НМТ спостерігається зниження рівня греліну, сповільнюється скоротлива активність верхніх відділів травного тракту та під-

вищується ризик виникнення патологічних рефлюксів, що дає підставу вважати, що зміни концентрації цього пептиду під впливом певних чинників можуть бути одним з важливих чинників ризику виникнення ГЕРХ [13].

Відомо, що виявами ГЕРХ є стравохідні та позастровахідні симптоми. Виникнення загрозливих симптомів може значно спотворити клінічну картину, зокрема відчуття болю за грудниною, яке є одним із симптомів кардіологічної патології. У пацієнтів з ГЕРХ, котрі відчували біль за грудниною, були значно гірші показники фізичної та психічної якості життя, ніж в осіб, які не відзначали цей симптом, а також відносно більшою частка психічних розладів і особливо симптомів тривожності. Фізіологічні симптоми та психологічний дистрес є важливими чинниками, які потенційно можуть впливати на якість життя пацієнтів [32, 35].

Єдиної думки щодо етіологічних чинників розвитку та прогресування ГЕРХ немає. Є припущення щодо схильності певних груп населення до виникнення кислотозалежних захворювань (ГЕРХ) на тлі ЦД 2 типу та ожиріння. Суперечливість даних потребує поглибленого вивчення патогенетичних механізмів розвитку ГЕРХ з коморбідною патологією, зокрема з ЦД 2 типу на тлі ожиріння.

Перспективою подальших досліджень у зазначеному напрямі є вивчення можливих чинників ризику, процесів патогенезу та особливостей поєданого перебігу ГЕРХ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння для оптимізації діагностики, профілактики та лікування цих патологій, запобігання негативному впливу на якість життя та здоров'я пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Л. Ж.;

збір і опрацювання матеріалу, написання тексту – О. К.

Список літератури

1. Айвазова Р.А., Поликанова Е.Н., Самсонов А.А. и др. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на стоматологические симптомы // Фарматека. — 2017. — № 13. — С. 48–52.
2. Андреева Е.И. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне ожирения // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2018. — Т. 14, № 1. — С. 42–45.
3. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7. — № 4. — С. 851–856.
4. Басиева З.К., Бурдули Н.М., Шавлохова Э.А. Клинико-диагностические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни пищевода, сочетающейся с сахарным диабетом 1 и 2 типа // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 6. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16857>.
5. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний // Вопр. питания. — 2017. — Т. 86. — № 2. — С. 5–13.
6. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А. и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 4. — С. 59–67.
7. Далантаева Н.С., Пигарова Н.С., Дзеранова Н.С. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и сибутрамин // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 3. — С. 33–36.

8. Дедов И. И., Трошина Е. А., Мазурина Н. В. и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13, № 1. — С. 9—15
9. Корнеева Е. В. Роль грелина и лептина в регуляции массы тела у пациентов с метаболическим синдромом // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2014. — Т. 21, № 1. — С. 36—39. DOI: 10.12737/3310.
10. Лаптева И. В., Ливзан М. А. Оптимизация терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с ожирением и избыточной массой тела // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 2. — С. 29.
11. Ливзан М. А., Лаптева И. В., Кролевец Т. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц с ожирением и лептинорезистентность // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — В. — 115. — № 3. — С. 11—16.
12. Мавв И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Шабуров Р. И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию // *Тер. арх.* — 2019. — 91. — № 8. — С. 4—11.
13. Мавв И. В., Самсонов А. А., Дичева Д. Т. и др. Клинико-функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15. — № 18. — С. 10—14.
14. Отт А. В., Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — № 4. — С. 14—18.
15. Романцова Т. И., Овсянникова А. В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12, № 4. — С. 5—13.
16. Сірчак Є. С., Болдіджар О. О., Стан М. П. Роль біологічно активних речовин у формуванні гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Гастроентерологія*. — 2018. — Т. 52, № 2. — С. 71—76.
17. Тихоненко Е. В., Цой У. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м² // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 30—38. DOI: 10.14341/OMET2018130-38.
18. Ткач С. М. Диагностика и лечение кислотозависимой патологии у больных сахарным диабетом // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2017. — Т. 3, № 59. — С. 21—27.
19. Ткачук В. А., Воротников А. В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // *Сахарный диабет*. — 2014. — № 2. — С. 29—40.
20. Фадеев Г. Д., Гриднев А. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидности / Под ред. А. Н. Беловола. — Киев: Библиотека «Здоровье Украины», 2014. — С. 279—287.
21. Хрипун И. А., Воробьев С. В., Коган М. И. Новый маркер метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Медицинский вестник Юга России*. — 2016. — № 1. — С. 84—86.
22. Юренев Г. Л., Миронова Е. М., Андреев Д. Н., Юренина-Тхоржевская Т. В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения // *Фарматека*. — 2017. — № 13. — С. 30—39.
23. Adamska E., Ostrowska L., Górska M., Krętownski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes // *Gastroenterology Review*. — 2014. — 2. — P. 69—76. DOI: 10.5114/pg.2014.42498.
24. Allbrand M., Aman J., Lodefalk M. Placental ghrelin and leptin expression and cord blood ghrelin, adiponectin, leptin, and C-peptide levels in severe maternal obesity // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2017. — 8. — P. 1—8.
25. Castro A. V., Kolka C. M., Kim S. P., Bergman R. N. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2014. — 58, 6. — P. 600—609.
26. Crujeiras A. B., Carreira M. C., Cabia B. et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape // *Life Science*. — 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>.
27. Drahos J., Ricker W., Parsons R. et al. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of Seer-Medicare Data // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2015. — 49. — 4. — P. 282—288.
28. El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. — 2014. — 63. — 6. — P. 871—880.
29. Engel J. A., Jerlhag E. Role of appetite-regulating peptides in the pathophysiology of addiction: implications for pharmacotherapy // *CNS Drugs*. — 2014. — 28, 10. — P. 875—886. DOI: 10.1007/s40263-014-0178-y.
30. Farr O. M., Gavrieli A., Mantzoros C. S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? // *Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2015. — 22 (5). — P. 353—359.
31. Khan A., Kim A., Sanossian C. et al. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — 22. — 4. — P. 1627—1638.
32. Lei Zhang, Lei Tu, Jie Chen. et al. Health-related quality of life in gastroesophageal reflux patients with noncardiac chest pain: Emphasis on the role of psychological distress // *World J. Gastroenterol.* — 2017 Jan 7. — 23 (1). — P. 127—134.
33. Santiago-Fernandez C., Garcia-Serrano S., Tome M. et al. Ghrelin levels could be involved in the improvement of insulin resistance after bariatric surgery // *Endocrinol. Diabetes Nutr.* — 2017. — 64 (7). — P. 355—362.
34. Van den Heuvel J. K., Eggels L., Fliers E. et al. Differential modulation of arcuate nucleus and mesolimbic gene expression levels by central leptin in rats on short-term high-fat high-sugar diet // *PLoS One*. — 2014. — 9. — e87729.
35. Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — 21. — P. 4302—4309. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302.

Л. В. Журавлёва, О. С. Келеберда

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние дисбаланса адипоцитокинов на функцию нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения

Приведены современные данные относительно патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне сахарного диабета 2 типа. Проанализированы работы, посвященные коморбидности этих нозологий. Рассмотрена диагностическая значимость распределения жировых отложений. Установлено, что периваскулярная и висцеральная жировая ткань на фоне сахарного диабета 2 типа претерпевает значительные функциональные изменения, которые приводят к формированию периферической инсулино-

резистентности. Проанализированы изменения пищевого поведения в зависимости от уровня адипоцитокінов (грелин, лептин). Концентрация грелина у пациентов с избыточной массой тела натошак значительно снижена. Согласно данным современных исследований, постпрандиальный уровень грелина при нормальной массе тела должен снижаться, чего не происходит у лиц с ожирением. Высокий уровень лептина и возникновение лептинорезистентности связывают с пусковым механизмом развития инсулинорезистентности. Считают, что рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может объясняться увеличением количества лиц с избыточной массой тела. Важную роль в хроническом системном воспалении слизистой оболочки пищевода играют инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия. К патогенетическим механизмам гастроэзофагеальной рефлюксной болезни можно также отнести лептинорезистентность на фоне ожирения и снижение концентрации грелина, под воздействием которого замедляется моторика верхних отделов пищеварительного тракта и повышается риск возникновения патологических рефлюксов. Представлены новые данные относительно взаимосвязи адипоцитокінов с тонусом нижнего пищевого сфинктера у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения. Перспективой исследований в этом направлении является изучение возможных факторов риска, процессов патогенеза и особенностей течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения для оптимизации диагностики, профилактики и лечения этих патологий, предупреждения негативного влияния на качество жизни и здоровье пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, избыточная масса тела, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грелин, лептин, лептинорезистентность.

Effect of adipocytokines disbalance on the function of the lower esophageal sphincter in patients with diabetes mellitus type 2 against the background of obesity.

Zhuravlyova L., Keleberda O.

Kharkiv national medical university

The review presents up-to-date data of the gastroesophageal reflux disease pathogenesis on the background of diabetes type 2. An analysis of studies of the comorbidity of these nosologies has been carried out. Significance in diagnostic of the distribution of fat deposits was considered. It showed that perivascular and visceral adipose tissue on the background of diabetes type 2 is functionally changing significantly that lead to the formation of peripheral insulin resistance. Changes in eating behaviors based on adipocytokine levels (ghrelin, leptin) have been analyzed. The concentration of ghrelin was significantly reduced in patients with an overweight and empty stomach. According to accessible data, normal body weight promotes reducing postprandial ghrelin level, which does not normally take place in people with obesity. High levels of leptin and the onset of leptin resistance are associated with the trigger of insulin resistance. It is believed that increasing cases of gastroesophageal reflux disease may depend on the increasing number of overweight people. Important place in chronic systemic inflammation of the esophageal mucosa takes insulin resistance, dyslipidemia, hyperglycemia. Pathogenetic mechanisms of gastroesophageal reflux disease can also be related to leptin resistance against the background of obesity and decreasing of the ghrelin concentration. Low ghrelin level is associated with slow-up the motility process of the upper parts of the digestive tract and increase the risk of pathological reflux. New data of the correlation between adipocytokines with lower esophageal sphincter tone in patients with diabetes mellitus type 2 have been presented. Further research in this area is important to clarify possible risk factors, pathogenesis and special aspects of combining the gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus type 2, to optimize the diagnostic test for improving quality of life.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, overweight, gastroesophageal reflux disease, ghrelin, leptin, leptin resistance.

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
E-mail: vnmed3@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 2019 р.