УДК 616.379-008.64-08:616.39

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

Воробьев С.В., Кузьменко Н.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru

Целью данной работы является оценка динамики показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и жировым гепатозом на фоне применения различных схем сахароснижающей терапии. Проведен анализ клинической эффективности применения комбинации экзенатида и метформина у 55 больных сахарным диабетом и жировым гепатозом по сравнению с монотерапией метформином. У всех пациентов исходно и через 3 месяца терапии определяли параметры углеводного обмена, проводилась эхогепатоденситометрия. Терапия, основанная на экзенатиде, у больных сахарным диабетом 2 типа оказывает наиболее выраженное благоприятное воздействие на факторы риска жирового гепатоза – инсулирезистентность, гипергликемию, что приводит по объективным данным эхогепатоденситометрии к снижению эхогенности печени и выраженности симптома затухания ультразвуковой волны. Доказано, что применение комбинированной терапии в течение 3 месяцев более эффективно по сравнению с монотерапией метформином.

Ключевые слова: стеатогепатоз, диабет, метформин, экзенатид

THE EFFICACY OF HYPOGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY HEPATIC STEATOSIS

Vorobyev S.V., Kuzmenko N.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru

The objective of this study is to assess the dynamics of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus, and hepatic steatosis on the background of the differents variants glucose lowering therapy. The clinical efficacy was analyzed of a combination of exenatide and metformin in 55 patients with type 2 diabetes mellitus and hepatic steatosis compared with monotherapy of metformin. In all patients at baseline and after 3 months of therapy was determined parameters of carbohydrate metabolism, was performed echohepatodensi tometry. Therapy of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus has the most beneficial effects on risk factors for steatohepatosis – insuliresistense, hyperglycemia, which leads to objective data echohepatodensitometry reduced echogenicity of the liver and the severity of symptom attenuation of ultrasonic waves. Our study have shown, that the use of combination therapy for 3 months is more effective than monotherapy with metformin.

Keywords: steatohepatosis, diabetes, metformin, exenatide

Принимая во внимание сложные патофизиологические связи между нарушениями гликемического контроля, инсулинорезистентностью, ожирением, дислипидемией и жировым гепатозом, особое значение для всех имеющихся в практике и появляющихся новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на прогрессирование метаболических осложнений у пациентов с СД 2 типа. Установлено, что сочетание СД 2 типа и жирового гепатоза в 2–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Жировой гепатоз в большинстве случаев является обратимой патологией, если устраняется причина, обусловливающая ее развитие, и проводятся соответствующие лечебные мероприятия. Именно этот неоспоримый факт диктует необходимость ранней диагностики и как можно более раннего начала адекватного лечения. Важно предотвратить развитие некрозов и воспаления (стеатогепатита), лечение которых намного сложнее.

Диагностика патологии печени у больных СД представляет известные трудности, так как клинические проявления этих осложнений нередко протекают бессимптомно. Наиболее часто среди поражений печени при СД отмечается развитие жирового гепатоза [2]. Выявление функциональных нарушений печени с помощью клинико-биохимических методов даже при декомпенсации СД не всегда удается [7]. Однако ранняя диагностика функциональных нарушений печени и индивидуально подобранная терапия могут способствовать ликвидации изменений в печени [4].

На сегодняшний день существуют доказательства уменьшения выраженности жирового гепатоза у пациентов с СД 2 типа при применении метформина [5]. В клинических исследованиях показано, что метформин у больных неалкогольной жировой болезнью печени снижает уровень гипергликемии, активность печеночных ферментов и повышает чувствительность к инсулину, а также уменьшает выраженность воспалительных изменений, жировой дистрофии и степень фиброза печени [8].

С точки зрения гистологического улучшения только в одном сообщении показаны статистические различия при воспалении, стеатозе, фиброзе печени после лечения метформином [6].

Монотерапия метформином не так часто используется в эндокринологической практике. Согласно современным требованиям, больным СД 2 типа целесообразно назначать комбинированную терапию противодиабетическими препаратами [1].

В связи с вышеизложенным изучение клинической эффективности сахароснижающей комбинированной терапии метформином и инкретиномиметиком (экзенатидом) по сравнению с монотерапией метформином, при лечении больных СД 2 типа и жировым гепатозом является актуальным.

В работе для объективизации состояния печени и динамической оценки влияния терапии был использован метод эхогепатоденситометрии.

Эхогепатоденситометрия использовалась для объективизации состояния печени и динамической оценки влияния терапии. Данный метод является выходом из сложившегося положения, поскольку эта неинвазивная, технически и материально доступная процедура исследования печени позволяет объективно оценить изменение двух симптомов жирового гепатоза – повышения эхогенности печени и выраженности затухания ультразвуковой волны. [3].

Целью данной работы является оценка динамики показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и жировым гепатозом на фоне применения различных схем сахароснижающей терапии.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования 55 больных СД 2 типа, осложненным жировым гепатозом. Больные в зависимости от характера лечения методом случайной выборки были разделены на две клинические группы: 1-я группа ($n = 25$) – больные, получавшие бигуаниды (метформин) в дозе 1500 мг/сутки; во 2-й группе ($n = 30$) использовалась комбинация инкретиномиметика экзенатида 20 мг/сутки и метформина 1500 мг/сутки.У всех пациентов исходно и через 3 месяца терапии определяли параметры углеводного обмена и проводилась эхогепатоденситометрия. Возраст больных в среднем 61,7 ± 1,25 лет. Длительность сахарного диабета в первой группе составляла 6,4 ± 1,4 года, во второй группе 6,6 ± 1,7 лет. В оценке степени компенсации углеводного обмена и терапии руководствовались рекомендациями, изложенными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи при сахарном диабете» (2009).

При эхогепатоденситометрии эхогенность печени оценивалась в двух зонах: зона А – у передней поверхности печени и зона В – место перехода диафрагмальной поверхности печени в висцеральную. Ключевым моментом методики было определение значения и количества наиболее часто встречающихся пикселей в зоне «А» и «В», а затем расчетных коэффициентов плотности и индекса затухания ультразвуковой волны.

Исследование проводилось после 12-часового голодания с использованием датчика 3,5 МГц на аппарате Aloka 1700 (Япония).

Информация, полученная при исследовании, содержит три основных параметра: Т – общее количество пикселей в зоне интереса; L – значение наиболее часто встречающихся пикселей в зоне интереса; М – количество наиболее часто встречающихся пикселей в зоне интереса. Пик кривой соответствует величине L. На основании вышеперечисленных параметров рассчитывались коэффициенты плотности (Кплот) в каждой зоне, как отношение произведения значения наиболее часто встречающихся пикселей в исследуемой зоне «L» и количества наиболее часто встречающихся пикселей в исследуемой зоне «М» к общему количеству пикселей в исследуемой зоне. Индекс затухания (Изат) ультразвуковой волны вычисляли по формуле:

$$Изат = (1 – КплотВ/КплотА)\cdot 100\,\% \text{ [3].}$$

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (Statsoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты сравнительного анализа показателей углеводного обмена у обследованных пациентов представлены в табл. 1. В обеих группах сахароснижающая терапия обеспечивала достоверное улучшение контроля гликемии: тощаковая и постпрандиальная глюкоза, гликозилированный гемоглобин эффективно снижались по сравнению с исходными величинами. В 2-й группе абсолютное снижение постпрандиального уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина было более выраженным, что привело к статистически значимому отличию ($p < 0,05$) показателей углеводного обмена в 2-й группе по сравнению с 1-й группой, а следовательно комбинированная терапия в отношении снижения уровня глюкозы во 2-й группе была более эффективной по сравнению с монотерапией бигуанидами в 1-й группе.

Инсулин занимает ведущее место в регуляции липолиза и разделении в гепатоцитах митохондриального β-окисления и синтеза холестерина ЛПОНП [9]. Инсулин является стимулятором ацетил-КоА карбоксилазы и синтетазы жирных кислот – основных ферментов, инициирующих липогенез de novo, который приводит к стеатозу печени [10]. Инсулинорезистентность играет принципиальную роль в патогенезе

жирового гепатоза. Данное обстоятельство послужило причиной изучения инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии у больных СД 2 типа и стеатогепатозом в динамике лечения (табл. 2).

Таблица 1

Показатели углеводного обмена в группах обследования исходно и после лечения (M ± m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных		p_{1-2}
		1-я бигуаниды (n = 25)	2-я экзенатид + бигуаниды (n = 30)	
Гликемия тощаковая, ммоль/л	Исходно	7,06 ± 0,12	7,38 ± 0,18	< 0,05
	После лечения	6,32 ± 0,14	6,12 ± 0,34	> 0,05
	p*	< 0,01	< 0,01	
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	Исходно	10,86 ± 0,28	11,2 ± 0,39	> 0,05
	После лечения	8,24 ± 0,19	7,7 ± 0,23	> 0,05
	p*	< 0,001	< 0,001	
HbAlc, %	Исходно	7,33 ± 0,07	7,39 ± 0,08	> 0,05
	После лечения	7,01 ± 0,05	6,7 ± 0,11	> 0,05
	p*	< 0,05	< 0,05	

Примечания: p* – достоверность различий показателей после лечения по сравнению с исходными данными, p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группой.

Таблица 2

Показатели инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток в группах обследования исходно и после лечения (M ± m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных		p_{1-2}
		1-я бигуаниды (n = 25)	2-я экзенатид + бигуаниды (n = 30)	
ИРИ, мкЕД/мл	Исходно	14,12 ± 1,09	20,16 ± 1,21	< 0,01
	После лечения	10,95 ± 1,12	18,24 ± 1,35	< 0,01
	p*	< 0,01	> 0,05	
HOMA-IR	Исходно	4,03 ± 0,12	4,48 ± 0,16	> 0,05
	После лечения	3,08 ± 0,19	2,96 ± 0,24	> 0,05
	p*	< 0,05	< 0,001	

Примечания: p* – достоверность различий показателей после лечения по сравнению с исходными данными, p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группой.

В процессе лечения гиперинсулинемия эффективно корректировалась в 1-й группе (снижение ИРИ на 3,17 мкЕд/мл) в 2-й группе наблюдалась недостоверная тенденция к снижению ИРИ.

В обеих группах индекс инсулинорезистентности HOMA-IR эффективно снижался: при лечении метформином – на 23,6% ($p < 0,05$), при комбинации экзенатида и метформина – на 33,9% ($p < 0,001$), таким образом, при лечении больных обеих групп наблюдалось эффективное ограничение гиперинсулинемии и снижение инсулинорезистентности.

У больных сахарным диабетом 2 типа и жировым гепатозом параметры эхогепатоденситометрии достоверно изменялись в обеих группах. В 1-й группе, получавшей бигуаниды, показатели L_A и $К_{плотА}$ в результате лечения достоверно снизились на 28,7% ($p < 0,05$) и 16,8% ($p < 0,05$) соответственно. Показатель M_A повысился на 16% ($p < 0,05$). Все остальные параметры (L_B, M_B, $К_{плотВ}$) существенно не изменились. Индекс затухания после лечения снизился с 68,1 ± 2,3 до 62,8 ± 2,1 на 7,8% ($p < 0,05$). В 2-й группе изменения эхогенности печени в процессе лечения были более выраженными. На фоне лечения экзенатидом и бигуанидами показатели L_A и $К_{плотА}$ в результате лечения достоверно снизились на 44,9% ($p < 0,05$) и 38,4% ($p < 0,05$), соответственно. При этом показатели M_A и $M_в$ повысились на 24,9% ($p < 0,05$) и 9,7% ($p < 0,05$), соответственно. Индекс затухания после лечения снизился на 17,7% ($p < 0,05$).

Выводы

Итак, терапия основанная на экзенатиде, у больных СД 2 типа оказывает наибо-

лее выраженное благоприятное воздействие на факторы риска жирового гепатоза – инсулирезистентность, гипергликемию, что приводит по объективным данным эхогепатоденситометрии к снижению эхогенности печени и выраженности симптома затухания ультразвуковой волны. У больных СД 2 типа и жировым гепатозом выраженность благоприятного действия на морфо-функциональные показатели печени по данным ультразвукового исследования комбинации экзенатида и бигуанидов выше по сравнению с монотерапией метформином. Следовательно, комбинированная терапия экзенатидом и метформином обоснована и эффективна при лечении пациентов СД 2 типа и жировым гепатозом.

Список литературы

1. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Е.В. Доскина, Н.А. Черникова // Клинические рекомендации для практикующих врачей. – М., 2007.

2. Звенигорская Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом Consilium medicum // Гастроэнтерология. – 2007. – №2.

3. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Кузнецов М.Р. и др. Способ диагностики диффузного жирового гепатоза // Патент России №2204327. – 2000. – Бюл. №19.

4. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоровье Украины. – 2009. – №1–2. – С. 63–65.

5. Фадеенко Г.Д., Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме:как лечить? // Клиническая гастроэнрология (укр.). – 2009. – №1. – С. 55–61.

6. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Vil-lanova N.,David E., Rizzetto M., Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – 100. – P. 1082–90.

7. McCullough A. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease // Clin Liver Dis. – 2004. – №8. – P. 521–533.

8. Mikov M., Faucettm J.P., Kuhajda K. et al. // Drag. Metab.Phapmacokinet. – 2006. – Vol. 31 b (3). – P. 237–51.

9. Taylor S.I., Accili D. Mutations in the genes encoding the insulin receptor and insulin receptor substrate–1. In: LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M., eds. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2000. – P. 681–691.

10. Howard B.V. Pathogenesis of diabetic dyslipidaemia // Diabetes Rev. – 2005. – №3. – P. 423–432.

References

1. Ametov A.S., Demidova T.Ju., Doskina E.V., Chernikova N.A. Algoritm diagnostiki i upravlenija saharnym diabetom 2 tipa. Klinicheskie rekomendacii dlja praktikujuwih vrachej; Moskow 2007.

2. Zvenigorskaja L.A. Kliniko-funkcional'nye i morfologicheskie izmenenija v pecheni u bol'nyh s metabolicheskim sindromom Consilium medicum Gastrojenterologija. 2007, no 2.

3. Savel'ev V.S., Petuhov V.A., Karalkin A.V., Kuznecov M.R. i dr. Sposob diagnostiki diffuznogo zhirovogo gepatoza. Patent Rossii №2204327. 2000. Bjul. no 19.

4. Tkach S.M. Rasprostranennost', techenie, diagnostika i strategii lechenija nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. Zdorov'e Ukrainy 2009, no.1–2 pp. 63-65.

5. Fadeenko G.D., Kolesnikova E.V. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni pri metabolicheskom sindrome:kak lechit'? Klinicheskaja gastrojenrologija (ukr.). 2009, no 1, pp. 55–61.

6. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Vil-lanova N.,David E., Rizzetto M., Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease Am. J. Gastroenterol. 2005. 100. pp. 1082–90.

7. McCullough A. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2004; 8:521–533.

8. Mikov M., Faucettm J.P., Kuhajda K. et al. // Drag. Metab.Phapmacokinet. 2006. Vol. 31 b (3). pp. 237–51

9. Taylor S.I., Accili D. Mutations in the genes encoding the insulin receptor and insulin receptor substrate–1. In: LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M., eds. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000: 681–691.

10. Howard B.V. Pathogenesis of diabetic dyslipidaemia. Diabetes Rev 2005; 3: 423–432.

Рецензенты:

Афонин А.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону;

Галкина Г.А., д.м.н., ассистент кафедры, заведующая детским эндокринологическим отделением ФГБУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 06.06.2012.