

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАХ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону

Ростов-на-Дону, Россия (344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29) kate.rostov@mail.ru

Проведен анализ клинической эффективности комбинации миметика инкретинаэкзентид и бигуанидов у 30 больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным полинейропатией и жировым гепатозом. Для объективизации состояния больных использовали стандартные опросники нейропатических жалоб и эхогепатоденситометрию. После 12-недельного курса лечения встречаемость выраженной степени проявлений дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией сократилась значительно: по шкале нейропатического дисфункционального счета с 37,9 % до 8,2 %, по шкале модифицированного опросника нейропатического дисфункционального счета – с 41,4 % до 6,9 %. Наблюдалась положительная динамика практически всех клинико-неврологических показателей по шкале NTSS-6. Изменения эхогепатоденситометрических показателей после лечения свидетельствовали о снижении отложения жира в печени. Таким образом, доказано, что прием экзентиды и метформина у больных сахарным диабетом 2 типа приводит к достоверному улучшению течения дистальной полинейропатии и жирового гепатоза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая полинейропатия, жировой гепатоз.

PLEIOTROPIC EFFECTS OF THE THERAPY BASED ON INKRETINOMIMETIK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY NEUROPATHY AND HEPATIC STEATOSIS

VorobyevS.V., PetrovskayaE.Yu., Kuzmenko N.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don

Rostov-on-Don, Russia(344718, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29) kate.rostov@mail.ru

Analysis of clinical efficacy of combination of inkretinomimetik exenatid and metformin from 30 type 2 diabetes mellitus complicated by neuropathy and hepatic steatosis. For generalization conditions of patients used standard questionnaires neuropatic complaints and ehogepatodesitometria. After a 12-week course of treatment of distal occurrence demonstrated the degree of polineuropatia in patients with diabetes mellitus type 2 and dyslipidemia decreased significantly: on the scale of the dysfunctional neuropatia accounts with 37,9% to 8,2%, on the scale of the modified dysfunctional neuropatia account – with 41,4% to 6,9%. The positive dynamics was observed in almost all clinical-neurological performance scale NTSS-6. Changes ehogepatodesitometria rates after treatment showed decreasing deposition of fat in the liver. It is proved that in addition to control glycemia in the use of combination therapy for 3 months has a positive effect on the distal sensory-motor polineuropathy and hepatic steatosis.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, diabetic polineuropathy, hepatic steatosis.

Учитывая сложные патофизиологические связи у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа между нарушениями гликемического контроля, инсулинорезистентностью, дислипидемией, макро- и микрососудистыми изменениями, атеросклерозом, особое значение для всех имеющих в практике и появляющихся новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на прогрессирование сосудистых и метаболических осложнений, к которым относят периферическую полинейропатию и жировой гепатоз. На заседании Консультативного комитета по препаратам для лечения эндокринологических и метаболических заболеваний Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) в 2008 году было подчеркнуто, что для успешной ре-

гистрации новых и обоснования эффективности и безопасности уже применяющихся в клинической практике сахароснижающих препаратов необходимы данные долговременных клинических исследований, доказывающих их безопасность и благоприятные эффекты в отношении сосудистых и метаболических осложнений у больных СД 2 типа [1]. В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучить клиническую эффективность сахароснижающей комбинированной терапии, основанной на инкретиномиметике экзенатиде, при лечении больных СД 2 типа с периферической полинейропатией и жировым гепатозом.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ». Исследование представляло собой рандомизированное, продольное проспективное, и его дизайн включал последовательные три этапа. На первом этапе была сформирована клиническая группа из 30 больных СД 2 типа с диабетической полинейропатией (ДПН), которым назначали комбинированное лечение метформином 1500 мг/сут и инкретиномиметиком экзенатид-инъекции по 10 мг двукратно утром и вечером. Эффект лечения оценивали в течение 3 месяцев.

Возраст больных составил в среднем $60,9 \pm 1,16$ лет. Длительность сахарного диабета 2 типа варьировала от 3 до 12 лет, в среднем составив $9,2 \pm 1,2$ года. В диагностике сахарного диабета 2 типа, оценке степени компенсации углеводного обмена и терапии руководствовались рекомендациями, изложенными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи при сахарном диабете» (2009). Критериями включения пациентов в исследование явились: сахарный диабет 2 типа; диабетическая полинейропатия; жировой гепатоз; возраст не менее 25 лет; показатель гликозилированного гемоглобина не ниже 6,5 % и не выше 11 %, измеренный в центральной лаборатории; согласие пациентов на ежедневный самоконтроль уровня гликемии, соблюдение расписания визитов к врачам.

При наблюдении за больными осуществляли контроль симптомов ДПН, оценивали параметры эхогепатоденситометрии до и после комбинированного лечения. Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводилась в соответствии с Нейропатическим Симптоматическим Счетом (НСС), шкалой Нейропатического Дисфункционального Счета (НДС). Сумма средних значений четырех видов чувствительности составляет модифицированную шкалу НДСм. Шкала TSS применялась для оценки частоты и интенсивности четырех основных нейропатических симптомов: онемения, жжения, парестезии и боли в конечностях. Кроме того, в работе использовали шкалу Общей Оценки Симптомов Невропатии (NTSS-6) [6]. Шкала NTSS-6 является измерением симптомов за прошедшие 24 часа.

Эхогепатоденситометрия проводилась после 12-часового голодания с использованием датчика 3,5 МГц на аппарате Aloka 1700 (Япония). Сначала визуализировалась правая доля печени в положении продольного сканирования с расположением датчика в сагитальной плоскости по среднеключичной линии, с выведением его в срез правой почки. На линии, что параллельна длинной оси почки, выбирались две «зоны интереса». Из них первая располагалась непосредственно у передней поверхности печени (зона А), а другая – у места перехода диафрагмальной поверхности печени в висцеральную (зона В). В каждой зоне строились кривые распределения пикселей по шкале серого цвета в диапазоне 0-64. На гистограмме по горизонтальной оси откладывается показатель эхоинтенсивности «серой шкалы» в пределах 0-64 дБ с шагом 1 дБ, по вертикальной – число пикселей (элементарных ячеек рассматриваемого изображения), имеющих данную эхоинтенсивность. При этом максимальное количество пикселей принимается за 100 %, а соответствующая интенсивность, то есть «преобладающая» эхоинтенсивность зоны интереса, выводится в виде числа с индексом Level. Дополнительно выводится число пикселей с «преобладающей» интенсивностью – Max и полное число пикселей – Total [4].

Информация, полученная при исследовании, содержит три основных параметра: Т – общее количество пикселей в зоне интереса; L – значение наиболее часто встречающихся

ся 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: $Изат = (1 - КплотВ/КплотА) \cdot 100 \% [4]$.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ “Statistica 6.0” (StatSoft, США).

Результаты

На момент поступления в стационар у больных уровень глюкозы в плазме крови натощак в среднем составлял $7,0 \pm 0,8$ ммоль/л, гликозилированный гемоглобин соответствовал $7,3 \pm 0,7$ %. Средние значения показателей углеводного обмена указывали на субкомпенсацию основного заболевания. Через 3 месяца лечения глюкоза крови натощак снижалась на 14,3 % ($p < 0,05$) до $6,0 \pm 0,3$ ммоль/л, а постпрандиальная глюкоза - на 21,6 % ($p < 0,05$). Гликозилированный гемоглобин через 3 месяца терапии снижался на 15,1 % ($p < 0,05$) и составил $6,2 \pm 0,2$ %.

У больных через 3 месяца исследования показатели шкалы НСС достоверно снизились с $5,5 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,3$ баллов на 56,4 % ($p < 0,001$), что свидетельствовало об уменьшении таких симптомов периферической нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезии. Индекс по шкале TSS снизился, в среднем, на 47,4 % ($p < 0,001$) с $7,6 \pm 0,5$ до $4,0 \pm 0,2$ баллов. По шкале НДС, оценивающей уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность после лечения отмечено снижение общего балльного показателя на 17,4 % ($p < 0,05$). Наблюдалось также уменьшение выраженности объективных признаков неврологического дефицита, что, в первую очередь, относилось к улучшению всех видов чувствительности на нижних конечностях, о чем свидетельствует редукция индекса НДС по модифицированной шкале на 34,2 % ($p < 0,05$) с $3,8 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,1$ баллов.

Встречаемость выраженной степени проявлений ДПН у больных СД 2 типа и дислипидемией после лечения сократилась значительно: по шкале НДС с 37,9 % до 8,2 %, по шкале НДСм – с 41,4 % до 6,9 %. Под влиянием комбинированной терапии наблюдалась положительная динамика практически всех клинико-неврологических показателей по шкале NTSS-6. Происходило снижение выраженности жжения – на 22,6 % ($p < 0,05$), покалывания – на 32,1 % ($p < 0,05$), онемения – на 30,3 % ($p < 0,05$), пронзающей боли – на 37,9 % ($p < 0,05$), аллодинии – на 29,6 % ($p < 0,01$). По окончании наблюдения за пациентами отмечалось полное исчезновение судорог и болей в икроножных мышцах, «горения» стоп по ночам и парестезий в пальцах стоп.

Динамика эхогенситометрических показателей печени у больных клинической группы после лечения отражена в табл.1.

Таблица 1

Динамика эхогенситометрических показателей у больных клинической группы после лечения

Показатель	Исходно	После лечения	p
L_A	$26,7 \pm 0,5$	$14,7 \pm 1,2$	$< 0,05$
M_A	$40,5 \pm 1,1$	$50,6 \pm 2,1$	$< 0,05$
$K_{плотA}$	$2,89 \pm 0,4$	$1,78 \pm 0,4$	$< 0,05$
L_B	$12,6 \pm 0,5$	$12,1 \pm 0,8$	$> 0,05$
M_B	$26,7 \pm 1,1$	$29,3 \pm 1,1$	$< 0,05$
$K_{плотB}$	$0,91 \pm 0,07$	$0,80 \pm 0,09$	$> 0,05$

И _{зат}	69,4±1,9	57,1±2,5	<0,05
------------------	----------	----------	-------

У больных с осложненным сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения экзенатидом и бигуанидами, показатели L_A и K_{плотA} 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_B 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). Таким образом, у пациентов с СД 2 типа прием экзенатида и метформина в течение 12 недель привел к эффективному снижению выраженности гиперэхогенности печени и затуханию эхосигнала, являющихся основными ультразвуковыми диагностическими критериями жирового гепатоза. Значение L_A, кодирующее наиболее часто встречающийся пиксель в зоне «А», снизилось, а в зоне «В» имела место тенденция к снижению. Количество же наиболее часто встречающихся пикселей достоверно повысилось как в зоне «А», так и в зоне «В», что по совокупности свидетельствовало о снижении количества жировой ткани, обеспечивающей гиперэхогенность печени в выбранных зонах органа для исследования.

Таким образом, у больных СД 2 типа получен положительный эффект в клинической картине дистальной сенсорно-моторной полинейропатии и жирового гепатоза.

Благоприятный эффект лечения можно объяснить коррекцией углеводного обмена, уменьшением глюконеогенеза, синтеза липидов в печени, подавлением экспрессии ФНО- α в печени, а также путем экспрессии специфического фактора адипоцитов SREBP-1C в гепатоцитах за счет реализации эффектов бигуанидов[2]. Положительное влияние экзенатида наиболее вероятно обусловлено снижением массы тела и коррекцией изменений липидного обмена под воздействием инкретиномиметика [3]. Однако, в экспериментальных исследованиях у животных была продемонстрирована способность экзенатида не только снижать активность АЛТ в сыворотке крови, но и уменьшать гистологические проявления стеатогепатоза[5,7]. Авторами было показано, что применение экзенатида приводило к снижению в печени концентраций м-РНК некоторых регуляторов липогенеза и к значительному повышению м-РНК рецепторов, активируемых пролифераторомпероксисом, которые являются ключевым компонентом метаболизма свободных жирных кислот [5].

Итак, в клиническом исследовании было установлено, что применение инкретинимиметиков и бигуанидов у больных СД 2 типа перспективно при наличии сочетанных с основным заболеванием периферической полинейропатии и жирового гепатоза.

Вывод

Прием экзенатида и метформина у больных СД 2 типа приводит к достоверному улучшению течения дистальной полинейропатии и жирового гепатоза, что проявляется выраженным снижением интенсивности нейропатических жалоб и отложением жира в печени.

Литература

1. Анциферов М.Б. Сахарный диабет 2 типа: возможность достижения оптимального контроля без побочных эффектов // Фарматека. – 2011. – Т.216. – №3. – С.10-16.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. – 2003. – №10. – С. 31–39.
3. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сахарный диабет. – 2010. – №1. – С.55-65.
4. 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.
5. Ding X., Saxena N.K., Lin S. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice // Hepatology. – 2006. – Vol.43. – N1. – P.173–181.
6. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.Y., Freeman R. et al. Diabetic neuropathy // Diabetes care. – 2010. – Vol. 33. – N10. – P.1-34.

7. Tushuizen M.E., Bunck M.C., Pouwels P.J. Incretinmimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis // *LiverInt.* – 2006. – Vol.26. – P.1015–1017.

Рецензенты:

Афонин А.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, г. Ростов-на-Дону.

Терентьев В.П., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития», г. Ростов-на-Дону.