

ВЛИЯНИЕ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКА И БИГУАНИДА НА ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА И ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С ОЖИРЕНИЕМ

Е.И. Андреева, кандидат медицинских наук,
А. Байда, доктор медицинских наук,
И. Унанова,
Е.А. Андреева
Ставропольский государственный медицинский университет
E-mail: baida.ap@gmail.com

Показано, что эксенатид оказывает более положительное влияние на эффективность лечения сахарного диабета типа 2, индекс массы тела, частоту кислотных рефлюксов, уровень С-реактивного белка, чем метформин.

Ключевые слова: гастроэнтерология, эндокринология, сахарный диабет типа 2, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эксенатид, метформин.

Ожирение — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением в организме жировой ткани [1, 2]. В странах Западной Европы 10–20% мужчин и 20–25% женщин имеют избыточную массу тела (МТ) или ожирение, в некоторых регионах Восточной Европы доля полных людей достигает 35% [3, 4]. В России около 30% лиц трудоспособного возраста страдают ожирением [5], а в США — 30–35% трудоспособного населения и 25% детей и подростков [4, 6]. Избыточная МТ и ожирение сопровождаются развитием таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет типа 2 (СД2), артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца, рак толстой и прямой кишки, расстройства сна (синдром ночного апноэ), а у женщин — еще и рак шейки матки, яичников, молочных желез [3]. Ожирение четко ассоциируется с повышением риска общей смертности, рассматривается как социально значимое заболевание [7] и приводит к удорожанию лечения практически всех видов патологии.

В последние годы стали изучать взаимосвязь ожирения с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Причина данной ассоциации до конца неясна [4]. Многие авторы склонны признавать влияние избыточной МТ на тонус сфинктеров пищевода (его снижение); при этом вследствие заброса содержимого желудка в пищевод происходит сдвиг рН пищевода в кислую сторону, травмируется его слизистая оболочка, не приспособленная к кислой среде, и возникает ее хроническое воспаление. Кроме того, избыточная МТ, вызывая повышение давления в брюшной полости, также может быть причиной ослабления тонуса пищеводно-желудочного сфинктера [5].

У пациентов с СД2 достаточно часто сочетаются ожирение и ГЭРБ. Считается, что коррекция МТ может положительно влиять на течение как СД, так и ГЭРБ [8].

К числу наиболее перспективных препаратов для лечения больных СД2 относят инкретиномиметики – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), в частности эксенатид. Он обладает максимально близким к физиологическому механизмом коррекции гипергликемии [9, 10], характеризуется высокой безопасностью, участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения. По результатам последних исследований, ГПП-1 является гормоном, схожим по действию с лептином, и антагонистом таких орексигенных гормонов, как нейропептид-У и кортиколиберин. Он стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, улучшает функцию β -клеток, подавляет неадекватно повышенную секрецию глюкагона, улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2.

Вместе с тем не изучено влияние эксенатида на течение ГЭРБ у пациентов с СД2 на фоне ожирения [9].

Нами исследовано влияние эксенатида на параметры ожирения и клинические проявления ГЭРБ у больных СД2.

В исследование включили 98 больных СД2, ожирением разной степени выраженности и ГЭРБ. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Были сформированы 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 42 пациента в возрасте от 33 до 71 года (в среднем – $50,00 \pm 6,91$ года) – 15 мужчин (средний возраст – $48,6 \pm 6,7$ года) и 27 женщин (средний возраст – $51,0 \pm 6,7$ года). В качестве базового сахароснижающего препарата они получали эксенатид – 5 мг подкожно 2 раза в день; 2-ю группу составили 56 человек в возрасте от 29 до 68 лет (в среднем – $48,9 \pm 6,1$ года) – 24 мужчины (средний возраст – $50,80 \pm 7,04$ года) и 32 женщины – (средний возраст – $47,5 \pm 5,0$ года). В качестве базового сахароснижающего препарата в этой группе применяли метформин в суточной дозе 2000 мг; метформин тормозит глюконеогенез в печени, уменьшает абсорбцию глюкозы из кишечника, усиливает периферическую утилизацию глюкозы, а также повышает чувствительность тканей к инсулину. При этом он не оказывает действия на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, не вызывает гипогликемических реакций, снижает уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в крови, стабилизирует или снижает МТ, оказывает фибринолитическое действие путем подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа.

Все пациенты, включенные в исследование, получили рекомендации по немедикаментозному снижению МТ с помощью диеты и изменения образа жизни.

Эффективность гипогликемического действия препаратов из группы инкретиномиметиков (эксенатид) и бигуанидов (метформин) у всех пациентов оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) с момента начала исследования, через 3 и 6 мес после его начала.

В указанные сроки у всех пациентов определяли индекс МТ (ИМТ); выполняли суточное мониторирование состояния пищевода на аппарате «Гастроскан 24» для установления частоты кислотных рефлюксов (индекс DeMeester), эзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое исследование пищевода.

Известно, что жировая ткань представляет собой потенциальный локус воспаления, в процессе которого увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, что вносит

вклад в развитие СД2 и сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые заболевания, АГ, ГЭРБ) [8, 10]. Изменения слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ на фоне ожирения сопровождаются повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови [7]. Чтобы выявить зависимость между воспалительным фоном и клинико-лабораторными показателями у больных СД2 на фоне ожирения и ГЭРБ, изучали динамику воспалительных медиаторов (СРБ).

При статистическом анализе пользовались программой Excel, Biostat, применяли однофакторный дисперсионный анализ.

Изучение уровня HbA1c показало, что на фоне применения и метформина, и эксенатида он снижается (см. таблицу). Степень его изменения зависела от используемого препарата и длительности его приема. Если через 3 мес после начала приема эксенатида уровень HbA1c у женщин снизился на 11,5%, а у мужчин – на 12,3%, то к 6-му месяцу – соответственно на 20,4 и 13,8%. В группе пациентов, получавших метформин, снижение уровня HbA1c было менее выраженным. Через 3 мес после начала лечения у женщин он снизился на 5,8%, у мужчин – на 5,2%, а через 6 мес – соответственно на 9,7 и 11,2%.

Изучение динамики ИМТ показало, что при лечении метформином как базовым гипогликемическим препаратом ИМТ в течение всего периода наблюдения не изменился ни у мужчин, ни у женщин. У пациентов, получавших эксенатид, через 3 мес изменения ИМТ также оказались статистически недостоверными, но через 6 мес в данной группе отмечено статистически достоверное снижение ИМТ у женщин на 6,8%, а у мужчин – на 7,9%.

По данным изучения влияния гипогликемической терапии на некоторые показатели ГЭРБ, прием метформина у женщин снижал частоту кислотных рефлюксов за 3 мес лечения на 21,3%, а за 6 мес – на 30,7%. У мужчин данный препарат не влиял на величину индекса DeMeester.

Несколько иная картина определялась в группе больных, принимавших эксенатид. Как у женщин, так и у мужчин в первые 3 мес приема препарата частота кислотных рефлюксов снизилась соответственно на 31,5 и 31,9%, через 6 мес – соответственно на 53,3 и 54,9%.

Через 3 мес от начала исследования в группе больных, получавших метформин, уровень СРБ снизился на 10,85% у женщин и на 17,7% – у мужчин, а через 6 мес – соответственно на 20,6 и 19,5%. В группе пациентов, получавших эксенатид, через 3 мес после начала исследования уровень СРБ снизился менее значительно, чем на фоне использования метформина; у женщин – только на 4,4%, а у мужчин – на 12,8%, но спустя 6 мес после начала приема препарата у женщин данный показатель уменьшился на 27,9%, а у мужчин – на 41,1% по сравнению с исходным, что соответственно в 1,4 и 2,1 раза больше, чем у больных, получавших метформин.

Таким образом, выполненное нами исследование позволяет считать, что применение эксенатида у пациентов с избыточной МТ, страдающих СД2 и ГЭРБ, более обосновано, чем метформина, так как на фоне приема эксенатида происходит более выраженное снижение уровня HbA1c, СРБ, уменьшение ИМТ. Кроме того, применение эксенатида значительно уменьшает число кислотных рефлюксов, что улучшает качество жизни больных.

Полученные нами предварительные данные позволяют рекомендовать включение эксенатида в схему комплексного лечения пациентов с избыточной МТ, страдающих СД2 и ГЭРБ.

Обобщенные результаты исследования (M±m)

Препарат	Женщины			Мужчины		
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
<i>HbA1c, %</i>						
Метформин	7,25±0,69	6,83±0,65*	6,55±0,72*	6,95±3,89	6,59±0,39*	6,17±0,73*
Эксенатид	9,69±2,28	8,58±2,17*	7,71±1,31*	9,42±2,14	8,12±1,66*	7,27±1,32*
<i>СРБ, ммоль/л</i>						
Метформин	6,92±1,70	6,17±1,89	5,57±1,87*	8,76±1,65	7,21±1,92	6,96±2,66
Эксенатид	7,26±1,99	6,94±1,21	5,23±1,44	8,95±2,10	7,81±1,48	5,27±1,83
<i>ИМТ</i>						
Метформин	41,5±3,7	41,3±3,9	41,1±3,9	36,1±3,9	36,0±3,8	36,0±4,1
Эксенатид	41,1±4,8	39,5±5,3	38,3±5,7*	39,1±3,7	37,4±4,2*	36,0±4,8*
<i>Индекс DeMeester</i>						
Метформин	29,03±9,04	22,95±7,42*	20,12±6,64	30,71±6,02	27,17±5,49	24,87±5,36
Эксенатид	39,95±9,57	27,30±9,85*	18,61±6,99*	45,69±8,94	31,15±6,92*	20,56±6,00*

Примечание. * – различия статистически достоверны, все показатели сравнивались с таковыми в начале исследования.

Литература

1. Бутрова С.А. Терапия ожирения. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко / М.: Медицинское информационное агентство, 2004; с. 378–405.
2. Пальцев М.А., Кветной И.М., Ильницкий А.М. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии // Молекулярная медицина. – 2013; 3: 3–12.
3. Дедов И.И., Бутрова С.А. Савельева Л.В. Обучение больных ожирением (программа) / М., 2001; 52 с.
4. Xavier Pi-Sunyer F. The obesity epidemic pathophysiology and consequences of obesity // *Obes. Res.* – 2002; 10: 97–104.
5. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко / М.: Медицинское информационное агентство, 2004; с. 16–42.
6. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic / World Health Organization, 2000.
7. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию // Ожирение и метаболизм. – 2006; 1: 2–4.
8. Фадеенко Г.Д., Соломенцева Т.А., Кушнир И.Э. и др. Активность адипонектинов и воспаления в развитии эзофагита у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с избыточной массой тела // Гастроэнтерология. – 2013; 1 (47): 43–7.

9. Андреева Е.И., Унанова И.А. Роль жировой ткани в развитии метаболических нарушений, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни больных с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением. Материалы III конф. гериатров Северо-Кавказского федерального округа «Качество жизни лиц пожилого и старческого возраста – зеркало здоровья населения». Пятигорск, 2012; с. 48–9.

10. Андреева Е.И., Унанова И.А., Андреева Е.А. и др. Влияние метаболического синдрома на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Врач.* – 2013; 7: 77–8.

THE EFFECTS OF AN INCRETIN MIMETIC AND BIGUANIDE ON BODY MASS INDEX AND THE COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN OBESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

E.I. Andreeva, Candidate of Medical Sciences; A. Baida, MD; I. Unanova; E.A. Andreeva
Stavropol State Medical University

Exenatide has been shown to have more positive effects on the efficiency of treatment for type 2 diabetes mellitus, on body mass index, frequency of acid refluxes, and levels of C-reactive protein than metformin.

Key words: gastroenterology, endocrinology, type 2 diabetes mellitus, gastroesophageal reflux disease, exenatide, metformin.

Гастроэнтерология в решении проблем преждевременной смертности населения Российской Федерации

GASTROHEP.RU

6–8 октября 2017 **104 Осенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА**

Актуальные темы Сессии:
 Алкогольная болезнь печени
 Алкогольный панкреатит
 Микробиом человека
 Ожирение
 Желчнокаменная болезнь
 Clostridium difficile
 Ротавирусные инфекции
 и многие другие

Москва, пл. Европы дом 2,
 конференц-зал гостиницы
 Рэдиссон Славянская