

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА СТУПІНЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

О. С. Хухліна

Буковинська державна медична академія

THE INFLUENCE OF GLUTARGIN ON THE INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2, COMPLICATED BY NONALCOHOLIC STEATONEPHATITIS

Abstract

In the article it have been expounded the results of investigation of the influence of the new hepatoprotector glutargin on the indices of carbohydrate metabolism and insulin resistance in the patients with nonalcoholic steatohepatitis, which developed on the background of diabetes mellitus of type 2. Glutargin reliably decreases the degree of peripheral tissue insulin resistance, promotes the rapid compensation of carbohydrate metabolism in the subcompensated diabetes mellitus of 2 type of middle degree severity.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, insulin resistance, glutargin.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, інсулінорезистентність, глутаргін.

Список використаних аббревіатур:

ІР — інсулінорезистентність, НАСГ — неалкогольний стеатогепатит, HbA_{1c} — глікозильований гемоглобін, ЦД — цукровий діабет.

Вступ

На сьогоднішній день доведено, що одним із патогенетичних механізмів розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту є порушення вуглеводного обміну, периферична інсулінорезистентність тканин, гіперглікемія [1, 2, 3], дисліпідемія [4, 5], що, у свою чергу, призводить до розвитку неалкогольного стеатогепатозу (жирової дистрофії печінки) [6, 7], гіпоксії та прискорення апоптозу гепатоцитів [6, 8], порушення процесів метаболізму та прогресування печінково-клітинної недостатності [9, 10]. У комплексному лікуванні субкомпенсованих та декомпенсованих порушень вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу з метою корекції постпрандіальної гіперглікемії часто використовують препарати інсуліну [11].

Основним недоліком використання цього методу в сучасній ендокринології є те, що введення інсуліну не усуває синдрому ІР, який супроводжує перебіг ЦД 2 типу і характеризується найчастіше гіперінсулінемією [12, 13]. Крім того, застосування препаратів інсуліну протипоказане хворим на гострий та хронічний гепатит із високим ступенем активності запального процесу, цироз печінки внаслідок порушення дезінтоксикаційної функції печінки та ймовірності розвитку тяжких гіпоглікемічних станів [14, 15].

З метою лікування синдрому ІР у хворих на ЦД 2 типу сьогодні застосовують препарат групи бігуанідів — метформін (сіофор) [16]. Метформін — пероральний гіпоглікемізуючий засіб, який гальмує глікогенез, утворення вільних жирних кислот та окиснення жирів, знижує інтенсивність всмоктування та засвоєння глюкози у шлунково-кишковому тракті, стимулює утилізацію глюкози м'язами та трансформацію глюкози в глікоген у печінці [16, 17]. Зниження ступеня ІР досягається шляхом зміни фармакодинаміки інсуліну в крові за рахунок зниження співвідношення зв'язаного до вільного інсуліну та підвищення співвідношення інсуліну до проінсуліну [16]. Однак метформін, активуючи процеси анаеробного гліколізу, призводить до лактатацидозу, що сприяє прогресуванню захворювань печінки. Метформін, внаслідок вищезазначених властивостей, зниження всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті, може сприяти розвитку гіпоглікемічних станів, що призводить до зниження енергетичного забезпечення процесів обміну в гепатоцитах, які страждають на енергетичне «голодування» за умов запалення [4, 8]. Крім того, використання рекомендованих фірмою-виробником способів та доз (1000 мг двічі на добу) призначення за умов тривалого терміну лікування метформіном хворих на ЦД 2 типу може призводити до виникнення дис-

пепсичних розладів, дефіциту вітаміну V_{12} в організмі, розвитку холестазу [14]. У випадку поєданого перебігу ЦД 2 типу та НАСГ призначення бігуанідів може сприяти загостренню запального процесу в печінці та прогресуванню печінково-клітинної недостатності [14]. Останнє визначає ефективність проведеної терапії, яка не завжди досягається в такому випадку і супроводжується подальшим прогресуванням хронічного гепатиту, фіброзу та переходу в цироз печінки.

Необхідність удосконалення способів лікування хворих на ЦД 2 типу із супутнім НАСГ зумовлене тим, що до останнього часу при лікуванні хворих на цю патологію не приділялося належної уваги ступеню ІР, водночас розвиток лактатацидозу, ендогенної інтоксикації, судинних та метаболічних розладів, явищ стеатогепатозу та стеатогепатиту, гіпоксичних змін у печінці, фіброзування печінкової тканини та печінково-клітинної недостатності частіше виникають за умов ІР [2, 5, 7, 10]. Відомо, що печінка відіграє ключову роль в обміні вуглеводів, ліпідів, білків. У ній відбуваються процеси синтезу та розпаду ендогенного полімеру глюкози — глікогену, що забезпечує стабільний гомеостаз глюкози в організмі, глюконеогенез (утворення ендогенної глюкози з амінокислот та молочної кислоти) [9]. Порушення функцій печінки за умов НАСГ сприяє розладам процесів вуглеводного обміну внаслідок гіперінсулінемії (зниження знешкодження інсуліну в печінці) та прогресуванню периферійної ІР [14].

Мета дослідження — вивчити вплив глутаргіну на показники вуглеводного обміну та ступінь ІР при неалкогольному стеатогепатиті у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у 50 хворих на ЦД 2 типу, середньої важкості, субкомпенсований, ускладнений НАСГ низької активності, віком від 43 до 64 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному диспансері, та 30 практично здорових осіб. Усі хворі отримували базисне лікування: дієта № 9/5, ліпоєва кислота, метформін у мінімальній дозі (по 500 мг 2 рази на добу), дезінтоксикаційні засоби. За випадковою ознакою хворих було розподілено на дві репрезентативні групи: 1 група — 25 хворих додатково отримували гепатопротектор тіотриазолін по 2 мл 2,5 % розчину в/м впродовж 10 днів з переходом на таблетовану фор-

му по 100 мг 3 рази на день ентерально впродовж 10 днів; 2 група — 25 хворих як гепатопротектор отримували глутаргін (ФК «Здоров'я», м. Харків) по 50 мл 4 % розчину у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду в/в впродовж 5 днів з переходом на таблетовану форму по 750 мг 3 рази на день впродовж 10 днів.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще, порушенням толерантності до навантаження глюкозою, вмістом HbA_{1c} , інтенсивністю депонування інсуліну в еритроцитах (за Л. І. Сандуляком, 1974), рівнем інсуліну та С-пептиду в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System), співвідношенням глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом ІР НОМА-ІР (S. Matthews et al., 1985) [18]. Діагноз НАСГ встановлювали шляхом аналізу даних анамнезу, клінічних та біохімічних синдромів (гіпербілірубінемія, гіпер- та дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія ПБ типу, гіпертригліцеролемія, гіперхолестеролемія, підвищення активності амінотрансфераз, γ -глутамілтрансферази, лужної фосфатази, тимолової проби), виключення вірусної (серологічні маркери вірусів гепатиту В, С, D) та алкогольної етіології ураження печінки, даних ультрасонографічного та морфологічного дослідження печінки [2, 7]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Excel Microsoft.

Результати та їх обговорення

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих до лікування спостерігався істотний рівень гіперглікемії натще ($11,1 \pm 3,15$ ммоль/л) ($p < 0,05$) та через 2 години після навантаження глюкозою ($18,9 \pm 2,18$ ммоль/л) ($p < 0,05$), збільшення вмісту HbA_{1c} ($9,72 \pm 0,58$ %), гіперінсулінемії натще ($18,2 \pm 7,12$ мкОД/мл) ($p < 0,05$) та через 2 години після навантаження глюкозою ($63,4 \pm 5,79$ мкОД/мл) ($p < 0,05$), вірогідне збільшення вмісту С-пептиду натще ($1,54 \pm 0,23$ нмоль/л) ($p < 0,05$) та через 2 години після навантаження глюкозою ($3,58 \pm 0,79$ нмоль/л) ($p < 0,05$), вірогідне зниження постпрандіального співвідношення глюкоза/інсулін ($0,29 \pm 0,012$) ($p < 0,05$), вірогідне збільшення індекса ІР НОМА-ІР ($8,97 \pm 1,82$) ($p < 0,05$), вірогідне зниження відсотка еритроцитів, що депонують інсулін ($47,3 \pm 4,37$ %) ($p < 0,05$).

Дослідження вищезазначених параметрів у динаміці лікування встановило, що у хворих 1 групи на 7-й день лікування рівень глікемії натще знизився на 29,7 % ($p < 0,05$), у той час

як у хворих 2 групи вміст глюкози в крові нормалізувався, що вказує на більш істотний рівень зниження — 52,3 % ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Вміст глюкози через 2 години після навантаження глюкозою у хворих 1 групи після лікування знизився на 45,6 % ($p < 0,05$), у хворих 2 групи — на 61,4 % ($p < 0,05$). Вміст у крові HbA_{1c} після лікування вірогідно знизився лише у хворих 2 групи порівняння (на 38,7 %, $p < 0,05$), а у хворих 1 групи лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Рівень у крові інсуліну натще нормалізувався у хворих обох груп ($p < 0,05$), однак коефіцієнти ІР після лікування наблизилися до нормативних лише у хворих 2 групи. Так, у хворих 1 групи співвідношення глюкози до інсуліну підвищилось лише на 9,3 % ($p > 0,05$), у той час як у хворих 2 групи — на 24,1 % ($p < 0,05$); коефіцієнт НОМА-ІР у хворих 1 групи знизився у 1,3 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи — у 2,8 рази ($p < 0,05$) із фактичною нормалізацією показника. Наслідком проведеної терапії було збільшення кількості еритроцитів, що депонують інсулін, у хворих обох груп спостереження, однак у хворих 1 групи відсоток зростання склав лише 14,9 % ($p < 0,05$), а у хворих 2 групи відсоток еритроцитів, що здатні зв'язувати та депонувати інсулін (тобто набули чутливості до інсуліну), зріс на 55,3 % ($p < 0,05$). Цей факт можна пояснити з точки зору хімічної будови та фармакологічних властивостей препарату. Глутаргін — це сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну, які володіють потужними мембранопротекторними властивостями за рахунок підсилення протиокисдантного потенціалу клітин (підсилення біосинтезу глутатіону), зниження інтенсивності ендотоксикозу та лактатацидозу (гіпоамонійемічні властивості, підсилення активності цитохрому P_{450} , активація аеробного та гальмування анаеробного гліколізу), підсилення процесів біосинтезу АТФ у мітохондріях та активація Na , K -АТФ-ази, усунення проявів ішемії клітин периферичних тканин за умов ендотеліальної дисфункції (індукція синтезу оксиду азоту), підсилення біосинтезу білка [19, 20, 21]. Оскільки ІР виникає внаслідок десенситизації інсулінових рецепторів за умов інтенсифікації ендотоксикозу, лактатацидозу, пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації та глікозилювання білків мембран (у т. ч. рецепторів), переважання процесів протеолізу над процесами анаболізму білків, гальмування енергетичного забезпечення метаболічних процесів, а також парадоксального блокування рецепторів за умов гіперінсулінемії,

усунення цих патогенетичних аспектів ІР можливе завдяки застосуванню глутаргину.

Висновки

Таким чином, глутаргін сприяє швидкій компенсації вуглеводного обміну при цукровому діабеті 2 типу, ресенситизації інсулінових рецепторів та усуненню синдрому периферійної інсулінорезистентності тканин.

Перспективним напрямком подальших досліджень є розробка способу диференційованого лікування хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатитом за допомогою глутаргину залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну та активності запального процесу в печінці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Ефимов А. С., Орленко В. Л., Соколова Л. К.* Сахарный диабет и его осложнения//Журнал практического врача. — 2003. — № 2. — С. 34–40.
2. *Фадеенко Г. Д.* «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение//Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 9–16.
3. *Хворостінка В. М., Моїсєнко Т. А.* Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет//Врачебная практика. — 2002. — № 3. — С. 61–65.
4. *Diehl A. M.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines//Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 1. — P. G1–G5.
5. *Day C. P.* Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going?//Gut. — 2002. — Vol. 50, N 5. — P. 585–588.
6. *Буеверов А. О., Маевская М. В.* Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита//Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 2–7.
7. *Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О.* Неалкогольный стеатогепатит//Болезни органов пищеварения. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 41–47.
8. *Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis//Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 2. — P. G193–G199.
9. *Molecular mechanisms of insulin resistance in IRS-2-deficient hepatocytes/A. M. Valverde, D. J. Burks, I. Fabregat, T. L. Fisher, J. Carretero, M. F. White, M. Benito//Diabetes. — 2003. — Vol. 52, N 9. — P. 2239–2248.*

10. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition/J.-M. Fernandez-Real, M. Broch, J. Vendrell, W. Ricart//Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 5. — P. 1362–1368.
11. Балаболкин М. И. Инсулин и его место в терапии сахарного диабета 1 и 2 типов//Пробл. эндокринолог. — 1990. — № 4. — С. 63–69.
12. Тронько М. Д., Єфімов А. С. Про хід наукових досліджень з реалізації комплексної програми «Цукровий діабет»//Ендокринологія. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 7–12.
13. Аметов А. С. Инсулиносекретция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали//Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 31–37.
14. Krentz A. J. Fortnightly review: insulin resistance //BMJ. — 1996. — Vol. 313, N 7069. — P. 1385–1389.
15. Cefalu W. T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts//Experimental Biology Med. — 2001. — Vol. 226, N 1. — P. 13–26.
16. Демидова И., Игнатова Н., Рейдис И. Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение//Клин. эндокринология. — 1998. — № 1. — С. 3–27.
17. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance. Importance of insulin secretion and resistance/G. P. C. Schianca, A. Rossi, P. P. Sainaghi, E. Maduli, E. Bartoli//Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 5. — P. 1333–1337.
18. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications/K. J. Mather, A. E. Hunt, H. O. Steinberg, G. Paradisi, G. Hook, A. Katz, M. J. Quon, A. D. Baron //J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5457–5464.
19. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии//Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 2 (12). — С. 85–87.
20. Меркулова Ю. В., Гомон О. Н., Чайка Л. А. Фармакологические исследования препарата глутаргин: Глутаргин — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: Збірник наукових робіт науково-практичної конференції. — Харків, 2003. — С. 7–9.
21. The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin/D. Giugliano, R. Marfella, G. Verrazzo, R. Acampora, L. Coppola, D. Cozzolino, F. D'Onofrio//J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99, N 3. — P. 433–438.