

УДК 616.36-003.826:616.379-008.64:616-008.9]-08-035

В.В. Івачевська, І.В. Чопей

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СИТАГЛІПТИНУ ТА УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Мета – оцінити ефективність використання комплексного лікування метформіном у комбінації із ситагліптіном та урсодезоксихолевою кислотою в пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки й цукровим діабетом 2-го типу для корекції метаболічних порушень.

Матеріали та методи. У дослідження включено 62 пацієнти з неалкогольною жирковою хворобою печінки й цукровим діабетом 2-го типу. Проведено комплексне клінічне обстеження, що включало збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження і взяття венозної крові для проведення лабораторних аналізів, УЗД органів черевної порожнини.

Результати та висновки. Застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої кислоти в пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки й цукровим діабетом 2-го типу на фоні прийому метформіну достовірно поліпшує показники вуглеводного обміну та зменшує прояви неалкогольної жиркової хвороби печінки за даними УЗД.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, метаболічні порушення, ситагліптин, урсодезоксихолева кислота.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у даний час є найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах. Майже в третини населення НАЖХП виявляється за допомогою візуалізаційних методів діагностики [13, 14], при цьому більшість (70–90%) становить неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ). Тим не менш 10–30% пацієнтів із НАЖХП мають НАСГ, який може прогресувати до цирозу, що значно підвищує ризик виникнення ускладнень із боку печінки [8, 15, 20]. Поширеність НАЖХП у рази більша в групах високого ризику. До них відносяться особи, які страждають на ожиріння, пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу або метаболічним синдромом [3].

Дані епідеміологічних досліджень [2, 4–7, 9, 10, 12] підтверджують тенденцію до збільшення рівня захворюваності на НАЖХП у пацієнтів із резистентністю до інсуліну, що виникає на фоні ожиріння, ЦД 2-го типу та наявності метаболічного синдрому. Водночас, як у загальній популяції НАЖХП виявляється у 20–30% [5], вона досягає вражаючої частоти серед пацієнтів з ожирінням I ступеня та II–III ступеня – 75% [2, 7, 12] та 90% [4, 6] відповідно. НАЖХП виявляється в 90% пацієнтів із ЦД та гіперліпідемією [17].

Питання вибору правильної лікувальної тактики в пацієнтів із НАЖХП та ЦД 2-го типу й досі залишається відкритим і дискусійним. Головним завданням терапії НАЖХП є попередження її прогресування до фіброзу та

цирозу шляхом впливу на асоційовані метаболічні порушення. Так, окрім зміни способу життя, даним пацієнтам рекомендована корекція вуглеводного та ліпідного обміну, а також гепатопротекторна та антиоксидантна терапія.

Мета роботи – оцінити ефективність використання комплексного лікування метформіном у комбінації з ситагліптіном та урсодезоксихолевою кислотою в пацієнтів із НАЖХП і ЦД 2-го типу з метою корекції метаболічних порушень.

Матеріали та методи

На базі терапевтичного відділення ВКЛ ст. Ужгород обстежено 122 пацієнти з порушенням толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу. Згідно з критеріями включення та виключення, в дослідження включено 62 пацієнти з ЦД 2-го типу і супутньою НАЖХП. Критеріями виключення були: вік від 74 років; задокументована ішемічна хвороба серця; захворювання сполучної тканини; онкологічні захворювання; наявність повної блокади ЛНПГ за даними ЕКГ; ЦД 1-го типу; цироз печінки; перенесені раніше вірусні гепатити; токсичні (алкогольні – вживання ≥ 40 г етанолу/д), медикаментозні (застосування гепатотоксичних препаратів), тяжкі метаболічні захворювання печінки; хвороба Вільсона–Коновалова; аутоімунний гепатит; різке схуднення, парентеральне харчування протягом 2 тижнів і більше; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються порушенням

функції всмоктування (синдром мальабсорбції); глистна інвазія; відмова пацієнта від участі в даному дослідженні.

Хворих розділено на 2 підгрупи. В якості базового гіпоглікемічного препарату хворим обох підгруп призначено метформін у дозі 500–1000 мг/д. Пацієнтам групи Ia (n=31) до основної терапії додано ситагліптин 100 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту в дозі 25 мг/кг/д.

Пацієнти Ib групи (n=31) становили контрольну групу та продовжували дотримуватись попереднього лікування з приводу основного захворювання. Ефективність лікування оцінено через 6 та 12 місяців після початку терапії. Через 1 місяць від початку лікування за необхідності проведено коригування дози метформіну, не змінюючи дозу ситагліптину та урсодезоксихолевої кислоти.

Усім пацієнтам проведено комплексне клінічне обстеження, що включало збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження та взяття венозної крові для здійснення лабораторних аналізів.

Для діагностики НАЖХП використано метод ультразвукової діагностики (УЗД) печінки з урахуванням того, що УЗД може виявити підвищення ехогенності печінки та підтвердити діагноз НАЖХП за умов жирового інфільтрування печінки $\geq 33\%$. Критеріями наявності стеатозу визначено дифузне однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка») з більшою ехогенністю, ніж правої нирки (гепаторенальний індекс), і дорзальне затухання ультразвукового сигналу.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакетів програм Microsoft Office Excel 2003 та Statsoft Statistica 8.0. Розбіжність вважали вірогідною, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед пацієнтів основної групи було 17 (54,8%) жінок, тоді як серед пацієнтів контрольної групи – 16 (51,6%) жінок ($p > 0,05$). Середній вік хворих групи Ia та групи Ib суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$) і становив $51,2 \pm 1,59$ і $52,7 \pm 2,37$ року відповідно. Пацієнти досліджуваної та контрольної груп не різнилися за індексом маси тіла ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів Ia групи спостерігалась тенденція до компенсації ЦД 2-го типу (табл. 1). Так, середнє значення глюкози крові натще через 6 місяців зменшилось на $6,16 \pm 1,23\%$, а через 12 місяців – на $20,5 \pm 3,74\%$. Середній показник глікозильованого гемоглобіну через 6 місяців зменшився на $13,76 \pm 2,59\%$, а через 12 місяців – на $23,88 \pm 4,51\%$. Індекс НОМА-IR через 6 місяців зменшився на $24,32 \pm 1,23\%$, а через 12 місяців – на $43,72 \pm 2,78\%$ ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Зміна показників вуглеводного обміну пацієнтів Ia групи

Показник	Ia група (n=31)		
	до лікування	через 6 місяців	через 12 місяців
Глюкоза крові натще, ммоль/л	8,44±1,12	7,92±1,18*	6,71±1,32*
HbA1c, %	10,68±1,65	9,21±0,49*	8,13±0,62*
НОМА-IR	22,12±2,34	16,74±1,58*	12,45±1,42*

Примітки: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці ($p < 0,05$).

Зміна показників вуглеводного обміну пацієнтів Ib групи не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). Глюкоза крові натще через 6 місяців збільшилась на $0,79 \pm 0,26\%$, через 12 місяців – на $1,92 \pm 0,49\%$. Середнє значення глікозильованого гемоглобіну через 6 місяців зросло на $1,48 \pm 0,81\%$, а через 12 місяців – на $1,85 \pm 0,42\%$. Індекс НОМА-IR через 6 місяців зменшився на $4,32 \pm 1,23\%$, а через 12 місяців він збільшився на $1,52 \pm 1,41\%$ (табл. 2).

Таблиця 2

Зміна показників вуглеводного обміну пацієнтів Ib групи

Показник	Ib група (n=31)		
	до лікування	через 6 місяців	через 12 місяців
Глюкоза крові натще, ммоль/л	8,87±1,49	8,94±0,65	9,04±0,38
HbA1c, %	10,81±0,91	10,97±0,63	11,01±0,27
НОМА-IR	21,97±1,21	21,02±1,45	22,31±1,38

Примітки: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.

Зміна кількості пацієнтів Ia групи зі стеатозом і стеатогепатитом була статистично вірогідною, проте в жодного пацієнта цієї групи не спостерігалось повної регресії ознак стеатозу за даними УЗД (табл. 3). Кількість хворих із стеатогепатитом зменшилась через 6 місяців на 19,4%, а через 12 місяців – на 22,6%. Відповідно, кількість пацієнтів зі стеатозом збільшилась за рахунок пацієнтів, в яких на початку дослідження був діагностований стеатогепатит ($p < 0,05$). Відсутність повної регресії ознак стеатозу за даними УЗД пояснюється наявністю тяжких метаболічних порушень у даних пацієнтів.

Таблиця 3

Зміна уражень печінки пацієнтів Іа групи

Показник	Іа група (n=31)					
	до лікування		через 6 місяців		через 12 місяців	
	n	%	n	%	n	%
Стеатоз	16	51,6	22	71,0*	23	74,2*
Стеатогепатит	15	48,4	9	29,0*	8	25,8*

Примітки: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; * – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці (p<0,05).

Серед пацієнтів Іб групи статистично вірогідних змін кількості хворих з стеатозом та стеатогепатитом не спостерігалось (p>0,05) (табл. 4). Таким чином, можна вважати, що терапевтичний підхід, який застосовувався в пацієнтів Іа групи, є ефективним.

Подібні результати були отримані й іншими дослідниками. Так, J. Laurin, K.D. Lindor та співавтори, а також M. Kiyici, M. Gulten та співавтори у своїх дослідженнях продемонстрували зниження рівня трансаміназ і поліпшення критеріїв НАЖХП за даними

УЗД на фоні застосування урсодезоксихолевої кислоти в пацієнтів із НАЖХП [18, 19]. Водночас, Leon A. Adams, Paul Angulo та співавтори не виявили позитивного ефекту від застосування урсодезоксихолевої кислоти хворими з НАЖХП [1].

Що стосується ефективності ситагліптину, то результати дослідження T. Iwasaki та співавторів підтвердили поліпшення не тільки показників вуглеводного обміну, а також й зменшення трансаміназ [16].

Таблиця 4

Зміна уражень печінки пацієнтів Іб групи

Показник	Іб група (n=31)					
	до лікування		через 6 місяців		через 12 місяців	
	n	%	n	%	n	%
Стеатоз	18	58,1	19	61,3	18	58,1
Стеатогепатит	13	41,9	12	38,7	13	41,9

Примітки: n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.

Висновки

Застосування ситагліптину та урсодезоксихолевої кислоти в пацієнтів із НАЖХП і ЦД 2-го типу на фоні прийому метформіну достовірно поліпшує показники вуглеводного обміну і зменшує прояви НАЖХП за даними УЗД.

Перспективи подальшого розвитку полягають у вивченні терапевтичних підходів щодо корекції метаболічних порушень у пацієнтів із НАЖХП і предіабетом.

Література

1. *A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis* / L. A. Adams, P. Angulo, J. Petz [et al.] // *Hepatol. Int.* – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 628–633.
2. *Akbar D. H. Non-alcoholic fatty liver disease in Saudi type 2 diabetic subjects attending a medical outpatient clinic: Prevalence and general characteristics* / D. H. Akbar, A. H. Kawther // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 3351–3352.
3. *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008* / Z. M. Younossi, M. Stepanova, M. Afendy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 524–530.
4. *Characterization of pathogenic and prognostic factors of non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity* / C. Garcia-Monzon, E. Martin-Perez, O. L. Iacono [et al.] // *Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 716–724.
5. *De Alwis N. M. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears* / N. M. De Alwis, C. P. Day // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 104–112.
6. *Dixon J. B. Non-alcoholic fatty liver disease: Predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese* / J. B. Dixon, P. S. Bhathal, P. E. O'Brien // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121. – P. 91–100.
7. *Liver abnormalities in severely obese subjects: Effect of drastic weight loss after gastroplasty* / F. H. Luyckx, C. Desai, A. Thiry [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1998. – Vol. 22. – P. 222–226.
8. *Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity* / C. A. Matteoni, Z. M. Younossi, T. Gramlich [et al.] // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116. – P. 1413–1419.
9. *Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus* / P. Gupte, D. Amarapurkar, S. Agal [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 854–858.
10. *Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy* / S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 112–117.
11. *Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study* / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 44–52.
12. *Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan* / H. Nomura, S. Kashiwagi, J. Hayash [et al.] // *Jpn. J. Med.* – 1988. – Vol. 27. – P. 142–149.
13. *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity* / J. D. Browning, L. S. Szczepaniak, R. Dobbins [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1387–1395.
14. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography* / V. W. Wong, W. C. Chu, G. L. Wong [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 409–415.
15. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study* / C. D. Williams, J. Stengel, M. I. Asike [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. 124–131.
16. *Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus* / T. Iwasaki, M. Yoneda, M. Inamori Shirakawa [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2011. – Vol. 58 (112).
17. *Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease* / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.
18. *Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis* / M. Kiyici, M. Gulten, S. Gurel [et al.] // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17 (12).
19. *Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study* / J. Laurin, K. D. Lindor, J. S. Crippin [et al.] // *Hepatol.* – 1996. – Vol. 23 (6). – P. 1464–1467.
20. *Wanless I. R. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors* / I. R. Wanless, J. S. Lentz // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 1106–1110.

Дата надходження рукопису до редакції: 03.03.2016 р.

Эффективность применения ситаглиптина и урсодезоксихолевой кислоты для коррекции метаболических нарушений у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа

В.В. Ивачевская, И.В. Чопей

ГБУЗ «Ужгородский национальный университет»,
г. Ужгород, Украина

Цель – оценить эффективность использования комплексного лечения метформином в сочетании с ситаглиптином и урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа с целью коррекции метаболических нарушений.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациента с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа. Проведено комплексное клиническое обследование, включавшее сбор антропометрических данных, объективное обследование и взятие венозной крови для проведения лабораторных анализов, УЗИ органов брюшной полости.

Результаты и выводы. Применение ситаглиптину и урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема метформина достоверно улучшает показатели углеводного обмена и уменьшает проявления неалкогольной жировой болезни печени по данным УЗИ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, метаболические нарушения, ситаглиптин, урсодезоксихолевая кислота.

Efficacy of sitagliptin and ursodeoxycholic acid in correction of metabolic disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes

V.V. Ivachevska, I.V. Chopey

SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

Purpose – to evaluate the efficiency of sitagliptin and ursodeoxycholic acid in combination with metformin in treatment patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes to correct metabolic disorders.

Materials and methods. The study included 62 patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes who underwent a comprehensive clinical examination that included collection of anthropometric data, physical examination and taking venous blood for laboratory analysis, ultrasound of the abdomen.

Results and conclusions. Treatment with sitagliptin and ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in combination with metformin significantly improves carbohydrate metabolism and reduces ultrasound criteria of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, metabolic disorders, sitagliptin, ursodeoxycholic acid.

Відомості про авторів

Ивачевська Віталіна Володимирівна – магістр медицини, асистент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Чопей Іван Васильович – д.мед.н., проф. кафедри терапії та сімейної медицини, декан факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.