

КОНЦЕНТРАЦІЯ ІНСУЛІНУ ТА РІВЕНЬ ГЛІКЕМІЇ НАТЩЕ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ МОСАПРИДОМ

Т.Л. Можина

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Ключові слова: спорожнювання шлунка, цукровий діабет, діабетичний гастропарез, інсулін, інсулінорезистентність, НОМА-індекс, глікемія натще, глікозильований гемоглобін, моторика шлунка, мосаприд.

Захворювання на цукровий діабет (ЦД) являє собою динамічний прогресуючий процес, коли неухильне погіршення стану пацієнта пов'язане з наростаючою гіпофункцією секреторних β -клітин підшлункової залози та розвитком вторинної метаболічної інсулінорезистентності.

Глюкозотоксичність і вторинна інсулінорезистентність індукують розвиток цілої низки окисних реакцій та активізують процес апоптозу, що зрештою призводить до ураження практично усіх органів та систем організму, зокрема і травного каналу.

На тлі хронічної гіперглікемії порушується процес спорожнювання шлунка від спожитої їжі, що спричинює тривале перебування хімусу в порожнині шлунка, порушення всмоктування поживних речовин та фармакологічних засобів. Гіпокінезія шлунка зумовлює зміни у фармакодинаміці та фармакокінетиці медикаментозних препаратів (наприклад, пероральних глюкозознижувальних ліків), що своєю чергою може становити значні труднощі у досягненні нормоглікемії. Група авторів, які багато вивчали механізми порушення спорожнювання шлунка на тлі ЦД та засоби його корекції, стверджують, що «незрозуміло поганий контроль рівня глікемії в пацієнтів із ЦД є прямим показанням до дослідження швидкості шлункового спорожнювання» [15].

Призначення медикаментозних засобів хворим на ЦД з метою корекції будь-якої патології не повинне спричинювати підвищення рівня глікемії натще та глікозильованого гемоглобіну, тобто не супроводжуватися негативним впливом на стан компенсації основного захворювання.

Одним із сучасних гастропрокінетиків, що не має значної побічної дії, є новий препарат — селективний агоніст 5-HT_4 рецепторів мосаприд. У низці досліджень призначення мосаприду сприяло відновленню моторики шлунка без провокування значимих брадиаритмій або небезпечних для життя шлункових аритмій [14, 16], а також без підви-

щення артеріального тиску [6] чи негативного впливу на рівень глікемії при ЦД 2 типу [17].

Мета роботи — вивчення показників концентрації глікемії натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), інсуліну, індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) за допомогою «гомеостатичної моделі» Homeostasis Model Assessment у хворих на ЦД 2 типу з супутнім порушенням моторики шлунка у вигляді діабетичного гастропарезу до та після лікування мосапридом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 72 пацієнти віком від 36 до 82 ($60,2 \pm 7,9$) років, які перебували на диспансерному обліку в ендокринолога за місцем проживання у зв'язку із захворюванням на ЦД 2 типу та проходили курс стаціонарного або амбулаторного лікування в Інституті терапії імені Л.Т. Малої АМН України.

Не включали в дослідження пацієнтів з високим рівнем глікемії натще (вище $13,9$ ммоль/л) або HbA_{1c} (більше як 9%), а також тих хворих, що мали супутнє захворювання, яке могло б супроводжуватися уповільненням шлункової моторики (пептична виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба). Крім того, з дослідження виключали осіб, що перенесли оперативне втручання на органах шлунково-кишкового тракту (за винятком апендектомії), та тих, у кого після розрахунку індексу маси тіла було діагностовано ожиріння.

На момент включення у дослідження стан пацієнтів був стабільний та не потребував додаткового призначення лікарських засобів (крім хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію, які одержували планову терапію). До того ж усі пацієнти намагались дотримувати дієтичних рекомендацій та/або приймали пероральні глюкозознижувальні препарати — метформін або сульфаніламід (глібенкламід, гліклазид) у вигляді мо-

нотерапії з метою компенсації рівня глікемії. Жоден з пацієнтів не вживав медикаментів, які могли б сповільнити моторику шлунка — антагоністи кальцію, неселективні β -блокатори та антихолінергічні препарати.

Відповідно до рекомендацій всесвітнього посібника із ЦД 2 типу для визначення ступеня компенсації цього захворювання, використовували два критерії — HbA_{1c} та глюкози плазми крові натще [6]. HbA_{1c} визначали фотоколориметричним методом за допомогою стандартних наборів реагентів «Набір для визначення глікозильованого гемоглобіну» виробництва фірми «Реагент» (Україна). Рівень глюкози плазми крові натще досліджували за допомогою найпоширенішого глюкозооксидазного методу з використанням набору реагентів «Набір для визначення глюкози крові» виробництва фірми «Реагент» (Україна). Інсулін у сироватці крові натще визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору Insulin Elisa Kit, DRG (Німеччина) на апараті Humareader виробництва США.

Для оцінювання інсулінорезистентності було обрано найнадійніший метод [8] — «гомеостатична модель» Homeostasis Model Assessment (НОМА) [10]. Відповідно до неї розраховували НОМА-IR:

$$\text{НОМА-IR} = [\text{Глікемія натще (ммоль/л)} \cdot \text{Інсулін натще (мОд/мл)}] / 22,5.$$

Стан моторно-евакуаторної функції шлунка оцінювали за допомогою даних ультразвукового дослідження (УЗД) на апараті Logiq5 виробництва General Electric, США. Швидкість спорожнювання шлунка (ШСШ) визначали за описаною раніше методикою [3].

Якщо за період спостереження ШСШ становила 45—55%, моторну функцію шлунка оцінювали як нормальну; коли ШСШ не перевищувала 45%, діагностували діабетичний гастропарез (помірний — 35—45%, виражений — менш як 35%); ШСШ понад 55% — моторику шлунка вважали прискореною.

Пацієнти, в яких за даними УЗД моторики шлунка не діагностовано сповільнення спорожнювання

шлунка, далі не брали участі в дослідженні. Усіх інших хворих було розподілено на дві групи залежно від ступеня порушення шлункової моторики. 1-шу групу становили 26 осіб, в яких ШСШ коливалась від 35 до 45%. 15 хворих із явищами вираженого гастропарезу увійшли до складу 2-ї групи. Контрольна група була представлена 30 здоровими волонтерами.

Для нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунка хворим на ЦД 2 типу призначали новий селективний агоніст 5-НТ₄ рецепторів — мосаприд, що має властивість стимулювати рухомість верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та збільшувати спорожнювання шлунка, не впливаючи на допамінові D₂ рецептори. Дозування прокінетика залежало від ступеня сповільнення моторики. Так, хворі 1-ї групи приймали мосаприд у дозі 7,5 мг/добу, пацієнти 2-ї групи — 15 мг/добу.

Через місяць лікування мосапридом проводили контрольне обстеження з обов'язковим визначенням рівня глікемії натще, HbA_{1c} , інсуліну в сироватці крові, а також розрахунком НОМА-IR.

Для статистичної обробки використовували програми Microsoft Office Excel 2003 [1] та SPSS 12.0 [3]. У роботі використовували одновибірковий критерій Вілкоксона (R), критерій Манна-Уїтні (U-критерій), коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s). Всі отримані результати представлено у вигляді $M \pm m$, де M — медіана, m — довірчий інтервал.

Усі пацієнти надали письмову згоду на участь у цьому дослідженні, проведення якого було дозволено комітетом з біоетики Інституту терапії імені Л.Т. Малої АМН України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених здорових волонтерів переважали жінки — 20 осіб (66,7%). Середня ШСШ у пацієнтів контрольної групи становила ($50,6 \pm 6,1$) % (таблиця), але цей показник не залежав від статі ($r_s = -0,2$; $P > 0,05$), віку ($r_s = -0,1$; $P > 0,05$), а також рівня глікемії натще ($r_s = 0,2$; $P > 0,05$) та HbA_{1c} ($r_s = -0,02$; $P > 0,05$), інсуліну ($r_s = 0,004$; $P > 0,05$) та НОМА-IR ($r_s = 0,1$; $P > 0,05$).

Таблиця. Показники ШСШ, глікемії натще, HbA_{1c} , інсуліну та НОМА-IR у хворих на ЦД 2 типу

Група		ШСШ, %	Глікемія натще, ммоль/л	HbA_{1c} , %	Інсулін, пмоль/л	НОМА-IR, ум. од.
Контроль (n = 30)		$50,6 \pm 6,1$	$4,8 \pm 1,1$	$4,7 \pm 1,2$	$71,8 \pm 28,0$	$2,1 \pm 0,7$
1-ша (n = 26)	До лікування	$39,9 \pm 2,3^*$	$9,0 \pm 2,6^*$	$6,0 \pm 1,4^*$	$106,2 \pm 51,7^*$	$5,7 \pm 2,5^*$
	Після лікування	$59,9 \pm 13,8^{**}$	$9,9 \pm 2,3$	$5,5 \pm 1,3$	$111,9 \pm 42,3$	$7,1 \pm 3,9$
2-га (n = 15)	До лікування	$31,1 \pm 3,2^*$	$10,8 \pm 3,1^*$	$6,4 \pm 1,2^*$	$138,5 \pm 62,4^*$	$9,1 \pm 5,0^*$
	Після лікування	$77,1 \pm 4,8^{**}$	$8,5 \pm 1,3^{**}$	$6,8 \pm 0,9$	$120,5 \pm 48,8$	$6,4 \pm 2,8^{**}$

Примітка. * Статистично значуща розбіжність порівняно з контролем ($P < 0,05$);

** статистично значуща розбіжність порівняно з даними до початку лікування ($P < 0,05$).

У дослідженні взяли участь 72 хворих на ЦД 2 типу, серед яких у 41 (56,9%) випадку за даними УЗД моторики шлунка діагностовано сповільнення спорожнення шлунка. Серед осіб з явищами діабетичного гастропарезу більшість становили жінки — 25 (61,0%). Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури щодо поширеності діабетичного гастропарезу та гендерних особливостей його структури [12].

Хворі як 1-ї, так і 2-ї групи мали статистично вірогідне сповільнене спорожнювання шлунка порівняно з контролем ($U = 32,0$; $P < 0,0001$ та $U = 9,0$; $P < 0,0001$ відповідно) та вищий рівень глікемії натще ($U = 39,5$; $P < 0,0001$ та $U = 24,0$; $P < 0,0001$ відповідно) і HbA_{1c} ($U = 187,0$; $P < 0,001$ та $U = 70,0$; $P < 0,0001$ відповідно), а також інсуліну ($U = 203,5$; $P < 0,002$ та $U = 63,0$; $P < 0,0001$ відповідно) і НОМА-IR ($U = 39,0$; $P < 0,0001$ й $U = 1,0$; $P < 0,0001$

відповідно). При розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ні в 1-й, ні в 2-й групі не виявлено статистично вірогідного зв'язку між ШСШ, з одного боку, та HbA_{1c} ($r_s = 0,003$ та $r_s = -0,005$; $P > 0,05$ відповідно), інсуліном ($r_s = 0,06$ та $r_s = -0,4$; $P > 0,05$ відповідно) та НОМА-IR ($r_s = -0,1$ та $r_s = -0,4$; $P > 0,05$ відповідно) з іншого боку (рис. 1, 2). Сильний негативний зв'язок між ШСШ і рівнем глікемії натще простежувався лише у пацієнтів 1-ї групи ($r_s = -0,4$; $P < 0,05$), у випадках більш сповільненого спорожнювання шлунка не виявлено вірогідного зв'язку між цими показниками ($r_s = -0,06$; $P > 0,05$).

Подібні дані наводять К. Л. Jones та співавт., демонструючи, що предиктором сповільненого спорожнювання шлунка у хворих на ЦД є висока глікемія, а рівень HbA_{1c} не чинить значущого впливу

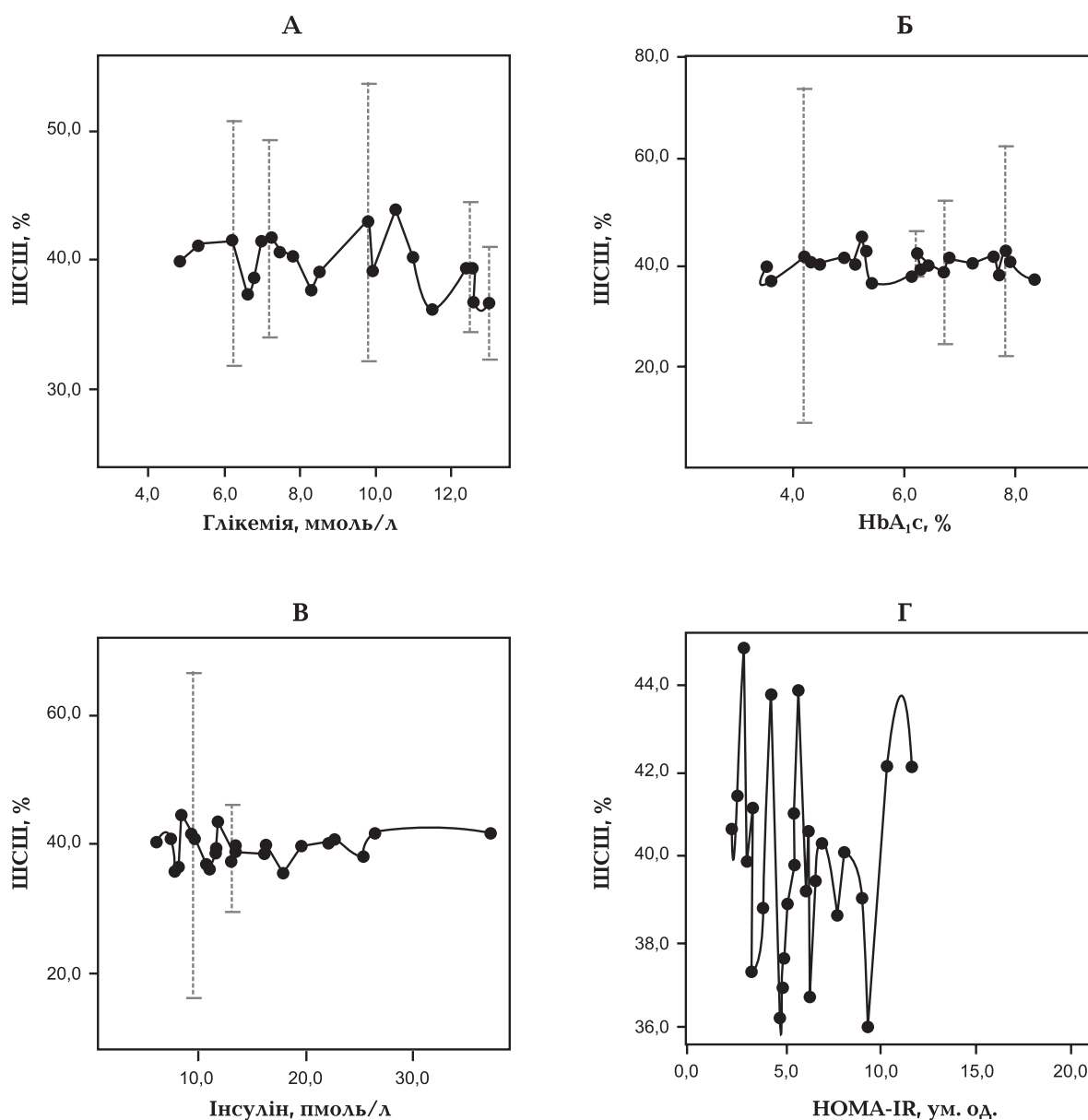


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між ШСШ та показниками компенсації ЦД у пацієнтів 1-ї групи:

А — рівнем глікемії натще ($P < 0,05$); Б — рівнем HbA_{1c} ($P > 0,05$);

В — концентрацією інсуліну ($P > 0,05$); Г — рівнем НОМА-IR ($P > 0,05$).

Стовпчики похибок — 95% довірчий інтервал від середнього значення досліджуваного показника.

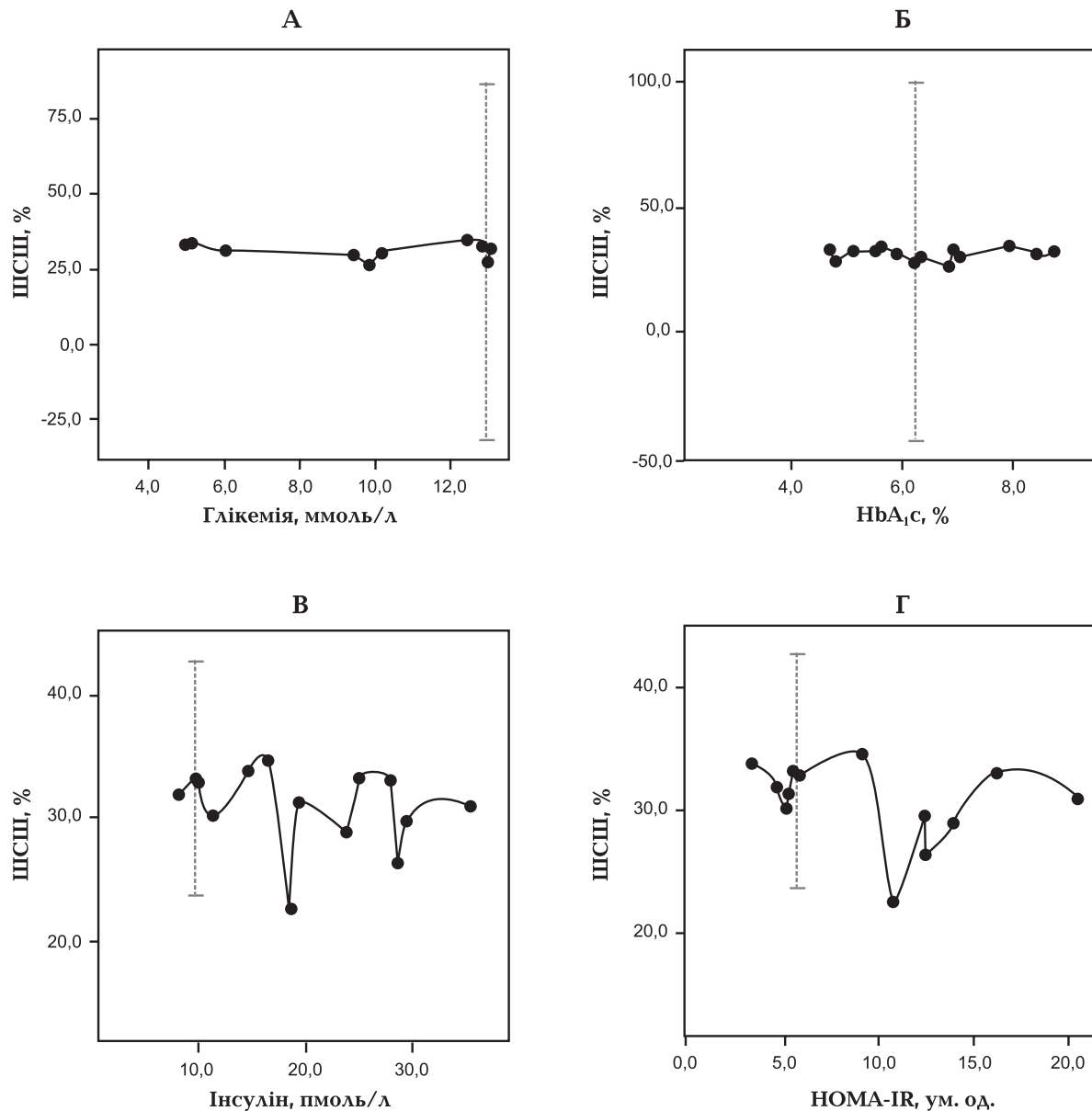


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між ШСШ та показниками компенсації ЦД у пацієнтів 2-ї групи:

А — рівнем глікемії натще ($P > 0,05$); Б — рівнем HbA_{1c} ($P > 0,05$);

В — концентрацією інсуліну ($P > 0,05$); Г — рівнем НОМА-IR ($P > 0,05$).

Стовпчики похибок — 95% довірчий інтервал від середнього значення досліджуваного показника.

на ШСШ [8]. Але слід зауважити, що це дані вивчення спорожнювання шлунка від твердої їжі. У цьому дослідженні брали участь хворі на ЦД 1 і 2 типів, а оцінюючи результати автори не враховували тип діабету.

Інші дослідники отримали протилежні результати. Так, М. Samsom та інші [13] встановили, що ШСШ не залежала ні від рівня глікемії натще, ні від HbA_{1c}, але простежувався позитивний зв'язок зі статтю пацієнта. Потрібно взяти до уваги, що в дослідження включали будь-якого хворого на ЦД незалежно від його типу, початкового ступеня компенсації основного захворювання, індексу маси тіла, віку, тривалості захворювання. Ймовірно, через те, що було використано різні способи досягнення нормоглікемії у пацієнтів (використання

інсуліну або пероральних глюкозознижувальних препаратів), автори не мали змоги виявити зв'язок між рівнем глікемії натще та ШСШ.

Можливо, що ШСШ від рідкої їжі не пов'язана з рівнем глікемії саме при ЦД 1 типу. Робота С. de Block та співавт. [5] підтверджує це припущення, заперечуючи зв'язок між зазначеними вище показниками в пацієнтів із ЦД 1 типу.

За результатами цього дослідження, значніше сповільнення спорожнювання шлунка у пацієнтів 2-ї групи порівняно із хворими 1-ї групи супроводжувалося гіршою компенсацією основного захворювання (виражена гіперглікемія в осіб 2-ї групи — $U = 122,5$; $P < 0,05$) та більшою інсулінорезистентністю (високий показник НОМА-IR у пацієнтів 2-ї групи — $U = 114,0$; $P < 0,05$).

На тлі лікування мосапридом протягом 1 міс спостерігалось достовірне підвищення ШСШ у хворих як 1-ї, так і 2-ї групи ($P < 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи вживання прокінетика не супроводжувалося вірогідними змінами рівня ні інсуліну, ні НОМА-IR ($P > 0,05$). Показники глікемії натще та HbA_{1c} також не зазнали значних змін ($P > 0,05$). Призначення мосаприду хворим із більше сповільненим спорожнюванням шлунка сприяло не тільки відновленню моторної функції шлунка, а й вірогідному зниженню рівня глікемії натще та НОМА-IR ($P < 0,05$).

Нормалізації моторики шлунка на тлі прийому мосаприду досягнуто і в дослідженні Н. Asakawa [4]. Тривалий прийом цього препарату супроводжувався прискоренням евакуації їжі з порожнини шлунка та вірогідним поліпшенням компенсації ЦД завдяки незначному зниженню рівня HbA_{1c} (0,3% від початкового значення).

Подібні дані щодо поліпшення контролю над рівнем глюкози у плазмі крові та зменшення виявів інсулінорезистентності дістали й інші автори. Так, у дослідженні, що проводила група науковців під керівництвом Нігоуькі Косіямата [10], редукування гастроінтестинальних скарг у хворих з проявами діабетичної гастропатії на тлі прийому мосаприду супроводжувалося зниженням рівня HbA_{1c} .

Але в нашому дослідженні, на відміну від даних Н. Asakawa та Нігоуькі Косіямата, у жодній із груп не зафіксовано вірогідних змін HbA_{1c} . Відсутність вірогідної позитивної динаміки цього показника можна пояснити відносно невеликим терміном спостереження (30 днів), протягом якого не відбулося оновлення пулу глікозилюваного гемоглобіну. Вживання мосаприду в дослідженні Нігоуькі Косіямата тривало в середньому 100,7 дня, а в дослідженні Н. Asakawa — приблизно 6 міс — термін, протягом якого завершується неферментативний процес глікозилювання гемоглобіну. Крім того, всі пацієнти, що були включені у ці дослідження, вживали більшу дозу мосаприду — 15 мг на добу.

Ці одна група японських дослідників [17] продемонструвала поліпшення чутливості до інсуліну та контролю над рівнем глікемії у хворих на ЦД

2 типу на тлі лікування мосапридом у добовій дозі 15 мг протягом 8 тиж. Незважаючи на те, що жоден з пацієнтів не приймав препаратів, які могли б поліпшити чутливість до інсуліну (бігуаніди або тіазолідініони) або сам інсулін, Уено Н. та співавт. показали вірогідне зменшення рівня глікемії натще, інсуліну та HbA_{1c} у динаміці лікування мосапридом.

Відсутність позитивної динаміки в ступені компенсації глікемії та чутливості до інсуліну в пацієнтів 1-ї групи на тлі вживання мосаприду, можливо, зумовлене відносно невеликим добовим дозуванням препарату (7,5 мг) та терміном лікування (30 діб). Збільшення дози мосаприду до 15 мг на добу в пацієнтів 2-ї групи супроводжувалося вірогідним поліпшенням чутливості до інсуліну та зменшенням рівня глікемії натще навіть у разі вживання препарату протягом 4 тиж.

ВИСНОВКИ

1. Хворі на ЦД 2 типу з супутнім порушенням моторики шлунка у вигляді діабетичного гастропарезу мають погану компенсацію основного захворювання, що супроводжується зниженням чутливості до інсуліну.

2. Лікування мосапридом хворих із сповільненим спорожнюванням шлунка на тлі ЦД 2 типу сприяє відновленню моторно-евакуаторної функції шлунка.

3. Призначення мосаприду в добовій дозі 7,5 мг не чинить негативного впливу на рівень глікемії натще, HbA_{1c} , концентрацію інсуліну та не зумовлює посилення явищ інсулінорезистентності.

4. Вживання мосаприду в дозі 15 мг на добу сприяє поліпшенню контролю над глікемією та підвищенню чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2 типу.

Виявлена в цьому дослідженні властивість мосаприду поліпшувати контроль над глікемією та зменшувати явища інсулінорезистентності при корекції сповільненого спорожнювання шлунка у хворих на ЦД 2 типу потребує проведення масштабніших та триваліших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
2. Можина Т.А., Крахмалова О.О. Динамічне дослідження моторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет 2 типу // Укр. тер. журн. — 2007. — № 1. — С. 35—39.
3. Наслеггов А. SPSS — компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. — СПб: Питер, 2007. — 416 с.
4. Asakawa H., Hayashi I., Fukui T., Tokunaga K. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2003. — N 61 (3). — P. 175—182
5. de Block C., de Leeuw I., Pelckmans P. Delayed Gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 5. — P. 912—917.

6. Endo J., Nomura M., Morishita S. et al. Influence of mosapride citrate on gastric motility and autonomic nervous function: evaluation by spectral analyses of heart rate and blood pressure variabilities, and by electrogastrography // J. Gastroenterol. — 2002. — N 37 (11). — P. 888—895.
7. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care // Diabet. Med. — 2006. — N 23. — P. 579—593.
8. Jones K.L., A. Russo, Stevens J.E. et al. Predictors of Delayed Gastric Emptying in Diabetes // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 7. — P. 1264—1269.
9. Keskin M. et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents // Pediatrics. — 2005. — N 115. — P. 500—503.
10. Koshiyama H., Shimono D., Wada Y. et al. Improvement of glycemic control after treatment with Mosapride for

diabetic gastropathy // *Diabetes Care*.— 2000.— Vol. 23, N 8.— P. 1198—1199.

11. *Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*.— 1985.— N 28 (7).— P. 412—419.

12. *Parkman H.* Overview of the epidemiology, clinical aspects, diagnosis and economic burden of gastroparesis. [www document] URL http://www.niddk.nih.gov/federal/ddicc/minutes_4-2-04.pdf.

13. *Sansom M., Vermeijden J.R., Smout A.J.P.M. et al.* Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms // *Diabetes Care*.— 2003.— Vol. 26.— N 11.— P. 3116—3122.

14. *Skold A.C., Danielsson C., Linder B., Danielsson B.R.* Teratogenicity of the I (Kr)-blocker cisapride: relation to embryonic cardiac arrhythmia // *Reprod. Toxicol.*— 2002.— N 16 (4).— P. 333—342.

15. *Stassen M.P., Clinique A. Renard, Herstal.* Diabetic gastroparesis // *Rev. Med. Liege*.— 2005.— N 60 (5-6).— P. 509—515.

16. The effect of Mosapride on quality of life in functional dyspepsia // *Korean J. Gastroenterol.*— 2004.— N 43.— P. 160—167.

17. *Ueno N., Inui A., Asakawa A. et al.* Mosapride, a 5HT-4 receptor agonist, improves insulin sensitivity and glycaemic control in patients with Type II diabetes mellitus // *Diabetologia*.— 2002.— N 45 (6).— P. 792—797.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНСУЛИНА И УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ МОСАПРИДОМ

Т.Л. Можина

Цель исследования — изучить динамику концентрации инсулина, гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности НОМА у 41 больного сахарным диабетом 2 типа с замедленным опорожнением желудка до и после лечения новым гастропрокинети́ческим препаратом — мосапридом. На основании результатов, полученных в ходе лечения, сделан вывод, что прием мосаприда способствует улучшению контроля над гликемией и уменьшению явлений инсулинорезистентности.

INSULIN CONCENTRATION AND FASTING BLOOD GLUCOSE LEVEL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE DYNAMICS OF MOSAPRIDE TREATMENT

T.L. Mojina

The aim of the study was to evaluate the dynamics of insulin and glucose concentrations in blood, HOMA insulin resistance index and glycosylated hemoglobin in 41 patients with type 2 diabetes mellitus with the delayed gastric emptying before and after 1 month of treatment with a novel gastroprokinetic agent — mosapride. Based on the results of this study, we conclude that mosapride may improve glycaemic control and decrease insulin resistance.