

# ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕПТИНА, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ В ПРОЦЕССЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ НА ФОНЕ СД 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЯ

**DYNAMICS OF INDICATORS OF LEPTIN, C-REACTIVE PROTEIN, INTERLEUKIN 6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR IN THE PROCESS OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS SUFFERING FROM GERD IN THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES AND OBESITY**

**E. Andreeva**

*Summary.* Obesity is a chronic multifactorial heterogeneous disease, manifested by excessive formation of adipose tissue, progressing in natural course.

Most often in clinical practice, obesity is associated with diabetes and GERD.

Metabolic activity of adipose tissue consists in the production of biologically active substances (leptin) and an increase in serum concentration of proinflammatory cytokines, which contributes to additional indirect sensitization of the esophagus, leading to an increase in the duration and severity of pathological reflux.

It is interesting to study the properties of new hypoglycemic drugs that can not only positively influence the parameters of carbohydrate metabolism, but also contribute to reducing the body weight of patients with a decrease in the metabolic activity of visceral adipose tissue and indirectly improving the course of GERD.

The purpose of the study was to study the effect of exenatide on the dynamics of leptin, interleukin 6, tumor necrosis factor (TNF) and C-reactive protein in GERD on the background of type 2 diabetes and obesity.

Materials and methods. All patients were divided into 2 main groups and the control group. The number of patients in each group was equal to 50, the groups are comparable in terms of gender-age characteristics.

The first main group of patients suffering from GERD, type 2 diabetes and obesity took metformin at a dose of 2000 mg per day. The second main group of patients suffering from GERD, type 2 diabetes and obesity took exenatide 5 mg \* 2 times a day subcutaneously. The control group consisted of patients with GERD without concomitant pathology.

As a result of 6 months therapy, it was noted that a comparable hypoglycemic effect was observed in Groups 1 and 2, the maximum significant decrease in BMI, the DeMeester index, the leptin level and the serum concentration of proinflammatory mediators in Group 2, indicating the role of visceral Fatty tissue in the pathogenesis of GERD development.

*Keywords:* visceral-abdominal obesity, type 2 diabetes, GERD

**Андреева Елена Ивановна**

*К.м.н., доцент, Ставропольский государственный медицинский университет  
eandreeva-doctor@yandex.ru*

*Аннотация.* Ожирение представляет собой хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении.

Наиболее часто в клинической практике ожирение ассоциируется с СД и ГЭРБ.

Метаболическая активность жировой ткани заключается в выработке биологически активных веществ (лептин) и повышении уровня сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, что способствует дополнительной опосредованной сенсбилизации пищевода, приводя к увеличению продолжительности и выраженности патологического рефлюкса.

Интересным представляется изучение свойств новых сахароснижающих препаратов, которые способны не только положительно влиять на показатели углеводного обмена, но и способствовать снижению массы тела больных с уменьшением метаболической активности висцеральной жировой ткани и опосредованно улучшающих течение ГЭРБ.

Цель исследования: изучить влияние препарата эксенатид на динамику показателей лептина, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли (ФНО) и С-реактивного белка при ГЭРБ на фоне СД 2 типа и ожирения.

Материалы и методы. Все пациенты были разделены на 2 основные группы и контрольную. Количество пациентов каждой группы было равным, 50 человек, группы сопоставимы по гендерно-возрастным характеристикам.

Первая основная группа пациентов, страдающих ГЭРБ, СД 2 типа и ожирением принимала метформин в дозе 2000 мг в сутки. Вторая основная группа пациентов, страдающих ГЭРБ, СД 2 типа и ожирением принимала эксенатид по 5 мг \* 2 раза в сутки подкожно. Контрольную группу составили пациенты с ГЭРБ без сопутствующей патологии.

В результате проведенной терапии в течение 6 месяцев, было отмечено, что сопоставимый сахароснижающий эффект наблюдался в 1 и 2 группе пациентов, максимальное достоверное снижение показателей ИМТ, индекса DeMeester, уровня лептина и сывороточной концентрации провоспалительных медиаторов — во 2 группе, что свидетельствует о роли висцеральной жировой ткани в патогенезе развития ГЭРБ.

*Ключевые слова:* висцерально-абдоминальное ожирение, СД 2 типа, ГЭРБ.

## Введение

**В** настоящее время ожирение стало одной из важнейших медико-социальных проблем в Российской Федерации. По данным ВОЗ 2013 г., 24,1% населения нашей страны страдают ожирением, и по этому показателю РФ занимает 8-е место в мире [1,3]. Поскольку в мире количество людей с ожирением увеличивается приблизительно на 1% в год, то ближайшие перспективы не выглядят оптимистичными. Ожирение перестало быть исключительно эндокринологической проблемой. К ведению пациентов с этой патологией необходим междисциплинарный подход с участием кардиологов, гастроэнтерологов, хирургов, реабилитологов, диетологов и специалистов по профилактической медицине, но прежде всего терапевтов [12].

Ожирение проявляется положительным энергетическим балансом, развивающимся под влиянием ферментных, нервных и гормональных факторов. В частности, при увеличении избыточной массы тела повышается функция инсулярного аппарата поджелудочной железы, снижается соматотропная, тиреотропная и увеличивается кортикотропная функция гипофиза, возрастает скорость секреции кортизола [2].

Считают, однако, что основные нарушения при ожирении, как метаболическом заболевании, наблюдаются на уровне промежуточного обмена веществ в клетках, в частности в адипоцитах. Именно мезентериальные адипоциты, которые являются основным компонентом висцерального абдоминального жира, эндокринологически более активны по сравнению с подкожным жиром [9,10,13].

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что висцеральный жир метаболически более активен и способен вырабатывать ряд биологически активных веществ, важная роль среди которых принадлежит лептину [4]. Кроме того, некоторые авторы отмечают факт того, что хронический воспалительный процесс, протекающий в висцеральной жировой ткани также сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли) [3,7,13].

У больных ожирением также повышается уровень С-реактивного белка, что наряду с продукцией цитокинов дает основание отнести это заболевание к воспалительным [7].

Как правило, с ожирением ассоциируются различные заболевания, среди которых важную роль отводят гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и СД 2 типа [5,8].

Современные лекарственные средства, применяемые для лечения СД 2 типа, несмотря на свою высокую сахароснижающую активность, достаточно часто вызывают увеличение массы тела пациентов, что является нежелательным побочным эффектом при использовании данных лекарственных средств у больных СД 2 типа и ожирением, особенно при ГЭРБ [6,11].

Таким образом, актуальным является вопрос изучения новых сахароснижающих препаратов, способных обладать не только терапевтически выраженным гипогликемическим действием, но и способствующих снижению массы тела больных с уменьшением метаболической активности висцеральной жировой ткани и опосредованно улучшающих течение ГЭРБ [6,11].

В последние годы большое внимание уделяется разработке новых подходов к лечению сахарного диабета 2 типа, среди которых применение препаратов на основе эндогенных инсулиноподобных пептидов — инкретиннов, в частности глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

## Цель работы

Изучение влияния таблетированной сахароснижающей терапии на динамику показателей лептина, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли (ФНО) и С-реактивного белка при ГЭРБ на фоне СД 2 типа и ожирения.

## Материалы и методы

Все пациенты были разделены на 3 группы.

Первую основную группу составили 50 пациентов (32 женщины, 18 мужчин), страдающих СД 2 типа в сочетании с ожирением и ГЭРБ.

Средний возраст больных составил  $54,6 \pm 2,73$  лет. Длительность заболевания сахарным диабетом в первой группе составила  $8,4 \pm 0,42$  лет, Среднее значение глюкозы в крови составляло  $9,2 \pm 0,46$  ммоль/л, ацетон в моче во всех случаях отсутствовал.

Данная группа пациентов принимала метформин в дозе 2000 мг в сутки.

Вторую основную группу составили 50 пациентов (31 женщина, 19 мужчин), страдающих СД 2 типа в сочетании с ожирением и ГЭРБ.

Средний возраст больных составил  $56,2 \pm 2,81$  лет. Длительность заболевания сахарным диабетом в первой группе составила  $7,8 \pm 0,39$  лет, Среднее значение глюкозы в крови составляло  $8,7 \pm 0,44$  ммоль/л, ацетон в моче во всех случаях отсутствовал.

Таблица 1. Результаты лечения пациентов основных групп через 6 месяцев

Показатель (M ± m)	1 группа	2 группа
HbA1c	6,08±0,30	6,17±0,30
Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	6,34±0,06	6,62±0,07
Индекс НОМА	3,1±0,03	2,8±0,03
ИМТ	39,9±2,0	37,8±1,89
Индекс DeMeester	57,2±2,86	49,9±2,50
Лептин (нг/мл)	47,2±2,36	32,6±1,63
Интерлейкин 6 (пг/мл)	11,2±0,56	8,1±0,41
СРБ (мг/л)	9,27±0,46	6,9±0,35
ФНО (пг/мл)	14,1±0,71	10,6±0,53

Пациенты данной группы принимали агонисты глюкагоноподобного пептида (аГПП-1) — эксенатид по 5 мг \* 2 раза в сутки подкожно.

Все больные СД 2 типа 2-х групп были в стадии компенсации или субкомпенсации по уровню гликемии.

Критерии включения: женщины и мужчины с доказанными диагнозами ГЭРБ, СД 2 типа, ожирением в возрасте от 30 до 60 лет, подписавшие добровольное согласие на участие в программе обследования.

Критерии исключения:

1. Наличие симптомов рефлюкса, связанного с другими структурными желудочно-кишечными расстройствами, такими как язвенная болезнь, злокачественные опухоли пищевода, желудка, состояния после хирургических вмешательств на желудке, пищеводе;
2. Хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения (декомпенсации): хроническая сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточности;
3. Беременность; лактация.

Контрольную группу составили 50 пациентов (29 женщин, 21 мужчина) с ГЭРБ без избыточной массы тела и сопутствующей патологии. Средний возраст пациентов составил 43,6 ± 2,18 лет. Группы были сопоставимы по гендерно-возрастным показателям.

Компенсированность СД определялась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), степень ожирения — по индексу массы тела (ИМТ), показателю отношения окружности талии к окружности бедер. С помощью суточного мониторинга pH и расчёта индекса DeMeester подтверждался диагноз ГЭРБ.

Динамическое обследование, включающее определение показателей углеводного обмена, показателей лептина, интерлейкина 6, ФНО и С-реактивного белка,

антропометрическое исследование с определением ИМТ, суточное pH-метрическое исследование пищевода по общепринятой методике осуществлялось через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Статистический анализ проводился с использованием программы Excel 2003, Statistic 6.0, с расчетом двухвыборочного и парного t-критерия Стьюдента, непараметрическим анализом в выборках с малым количеством наблюдений. Полученные результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

До начала лечения ИМТ в первой группе больных составил в среднем 40,7±2,03 кг/м<sup>2</sup>, во второй –42,1±2,1 кг/м<sup>2</sup>.

При 24-часовой pH-метрии пищевода индекс DeMeester у пациентов первой группы находился в пределах 59,8±2,99, у пациентов второй группы –62,3±3,11.

Средний уровень HbA1c в первой группе составил 6,74±0,34%, во второй –6,82±0,34%. Уровень глюкозы натощак в 1 группе-7,86±0,08 ммоль/л, во второй-7,88±0,08 ммоль/л. Индекс НОМА в 1 группе-3,8±0,04, во второй-3,9±0,04.

В 1 группе показатели уровня лептина — 47,8±2,39нг/мл, интерлейкина 6–11,8 ±0,59пг/мл, С-реактивного белка — 9,6±0,48мг/л, ФНО- 14,6±0,73пг/мл.

Во 2 группе показатели уровня лептина- 48,3±2,42нг/мл, интерлейкина 6–12,2±0,61пг/мл, С-реактивного белка —9,7±0,49, ФНО-14,9±0,75пг/мл.

Результаты лечения пациентов через 6 месяцев представлены в таблице 1

Эффективность применяемой сахароснижающей терапии в отношении углеводного обмена была сопоставимой в 1 и 2 подгруппах.

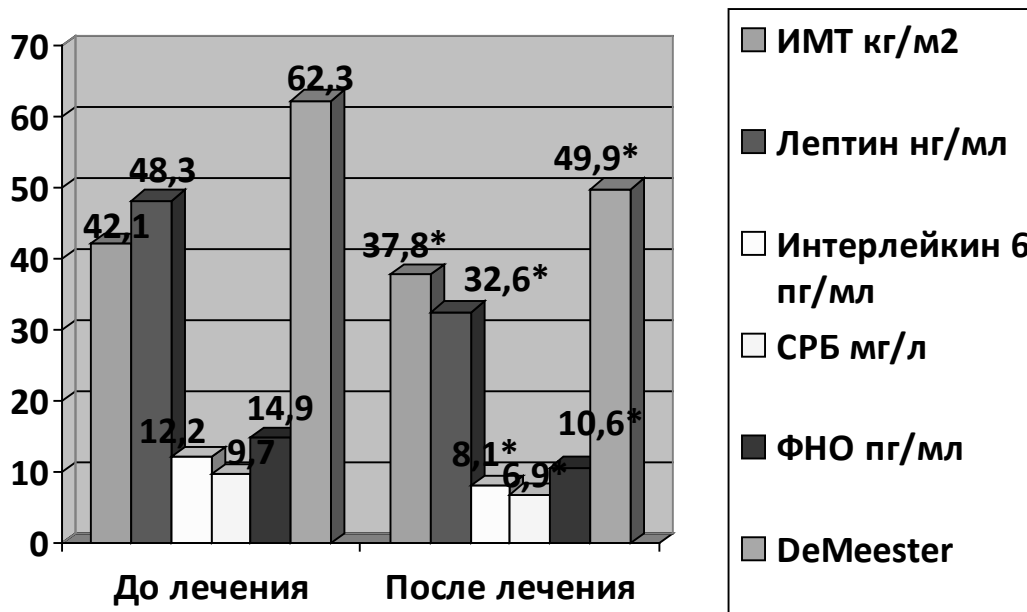


Рис. 1 Динамика показателей ИМТ, лептина, интерлейкина 6, С-реактивного белка и ФНО у пациентов 2 основной группы до и через 6 месяцев терапии  
\*р < 0,05 — достоверность различий показателей в сравниваемых показателях.

Максимальная эффективность по снижению показателя ИМТ зафиксирована во 2 группе пациентов (данный показатель снизился на 10,3% от исходного) и составил  $37,8 \pm 1,89$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), отмечено достоверное снижение индекса De Meester (на 19,8%), который составил  $49,91 \pm 2,50$  ( $p < 0,05$ ). Выраженное снижение показателей уровня лептина на 33%, интерлейкина 6 на 34%, С-реактивного белка на 28,9% и ФНО на 28,8% также зафиксированы среди пациентов, принимающих эксенатид (рис. 1)

### Обсуждение

Применение метформина пациентами первой группы способствовало улучшению показателя гликозилированного гемоглобина, но достоверных результатов по снижению ИМТ и улучшению показателей пищевой рН-метрии выявлено не было.

Влияние метформина на уровень глюкозы в крови сопоставимо с эффектом других антидиабетических средств.

Достоверное снижение показателей уровня гликозилированного гемоглобина, показателя ИМТ и пищевой рН-метрии у пациентов 2 группы может быть обусловлено механизмом действия ГПП-1 [11].

Эксенатид как сахароснижающий препарат, основанный на глюкозо-зависимом эффекте инсулина, способен

замедлять опорожнение желудка, снижать желудочную и панкреатическую секрецию. Механизм действия данного препарата, направленный на замедленное опорожнения желудка представляет интерес в плане влияния на снижение постпрандиальной гипергликемии, рост которой коррелирует со скоростью опорожнения желудка.

Кроме того, ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы (гипоталамус), и способствует развитию чувства насыщения [11,13].

Снижение индекса DeMeester может быть следствием снижения массы тела у пациентов 2 подгруппы, получающих эксенатид. Это может объясняться снижением внутрижелудочного давления, приводящего к нарушению работы сфинктера и уменьшению волн антиперистальтики, приводящей к моторно-эвакуаторным нарушениям [2,5].

Снижение массы тела у пациентов 2 группы коррелировало со снижением показателей уровня лептина, интерлейкина 6, С-реактивного белка и ФНО, что свидетельствовало о снижении метаболической активности висцерального жира, заключающейся в активации липолиза, выбросе свободных жирных кислот и адипоцитов. Данный факт мог способствовать нормализации тонуса нижнего пищеводного сфинктера и положительно влиять на пищеводный клиренс [4,7,9].

Кроме того, при снижении уровня провоспалительных медиаторов у пациентов 2 группы в меньшей степени осуществлялась опосредованная сенсibilизация рецепторов пищевода провоспалительными цитокинами, что могло дополнительно приводить к уменьшению продолжительности и степени выраженности патологического рефлюкса [2,3,12].

## Выводы

1. Метаболическая активность висцерального жира является одним из факторов патогенеза ГЭРБ у пациентов, страдающих ГЭРБ и ожирением вследствие повышения уровня сывороточной концентрации провоспалительных

цитоклинов, способствующим дополнительной сенсibilизации рецепторов пищевода;

2. При сочетании СД 2 типа с ожирением и ГЭРБ в качестве сахароснижающей терапии предпочтительнее использование агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1);

3. Снижение массы тела у пациентов с ГЭРБ на фоне СД 2 типа и ожирения, принимающих эксенатид, способствует снижению уровня лептина, сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, усугубляющих течение ГЭРБ у данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко И. З., Бутрова С. А., Гончаров Н. П., Дедов И. И. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации // Ожирение и метаболизм. 2011. № 3. С. 75–83.
2. Звенигородская Л. А., Бондаренко Е. Ю., Чурикова А. А., Мищенко Т. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. — М., 2011.—с.14.
3. Косыгина А. В., Васюкова О. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани. Проблемы эндокринологии. 2009;55(1):44–51.
4. Ливзан М. А., Лаптева И. В., Миллер Т. С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;8(108):27–33.
5. Пасечников, В. Д. Современные представления о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Д. Пасечников, Д. В. Пасечников // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — 2011. — № 382.
6. Arovian C. M., Aronne L. J., Bessesen D. H., McDonnell M. E. et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. N2. P. 342–362.
7. Choi J. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis / J. Choi, L. Joseph, L. Pilote1 // Obes rew. — 2012. — Vol. 13 (11). — P. 856–61.
8. Gallagher E. J., Leroith D., Karnieli E. The metabolic syndrome — from insulin resistance to obesity and diabetes // Medical Clinics of North America. 2011. Vol. 95. N5. P. 855–873.
9. Mohammadreza B., Farzad H., Davoud K., Fereidoun A. F. et al. Prognostic significance of the complex «Visceral Adiposity Index» vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study // Cardiovasc. Diabetol. 2012. Vol. 11. P. 20–30.
10. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Park BJ, Kim YW, Kim HB, Kim JS. The Effect of Abdominal Visceral Fat, Circulating Inflammatory Cytokines, and Leptin Levels on Reflux Esophagitis. J Neurogastroenterol Motil. 2015; 21(2):247–254. doi:10.5056/jnm14114.
11. Nauck M., Petrie G., Sesti G. et al. The once-weekly human GLP-1 analogue semaglutide provides significant reductions in HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. — 2012. — Vol. 55, suppl. 1. — 2.
12. Yang F., Wang G., Wang Z., Sun M. et al. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness // PLoS One. 2014. Vol. 8. N9. P. 32.
13. Yumuk V., Frühbeck G., Oppert J. M., Woodward E. et al. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults // Obes. Facts. 2014. Vol. 7. N2. P. 96–101.

© Андреева Елена Ивановна (eandreeva-doctor@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»