

ВПЛИВ ЕСПА-ЛІПОНУ НА КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ ІЗ ЖИРОВОЮ ДИСТРОФІЄЮ ПЕЧІНКИ

В. М. Хворостінка, Т. А. Моїсеєнко
Харківський державний медичний університет

INFLUENCE ESPA-LIPONY IN THE CLINICO-METABOLIC STATE IN PATIENTS WITH INCULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS (1DDM) AND FATTY DYSTROPHY OF LIVER

Abstract

In patients with insulin-dependent diabetes mellitus, complicated with a fatty dystrophy of a liver, severe metabolic disorders were described. The fatty dystrophy of a liver was not accompanied by a painful syndrome. Dispeptic symptoms were expressed moderately. Administration of espra-lipony promoted correction of metabolic disorders, improved parameters of compensation of diabetes, raised quality of life of patients.

Key words: diabetes, liver, dystrophy, Espa-lipony.

Ключові слова: інсулінозалежний цукровий діабет, жирова дистрофія печінки, еспа-ліпон.

Список використаних аббревіатур: АЛ К — а-ліоева кислота; АЛТ — аланін-амі-нотрансфераза; АСТ — аспартат-амінонотрансфераза; ГКА — амплітуда добових коливань глюкози крові; ЖДП — жирова дистрофія печінки; ЖК — жовчні кислоти; ІМТ — індекс маси тіла; МДА — малоновий діальдегід; ПОЛ — перекисне окислення ліпідів; ХС — холестерин; ЦД — цукровий діабет; ЦД-1 — цукровий діабет 1-го типу; В-ЛП — (3-ліпопротеїди; НbA_{1c} — глікозильований гемоглобін.

Вступ

Поширеність уражень печінки при ЦД досить велика: діабетичні гепатопати зустрічаються у 24—88 % хворих [1] і відзначаються субклінічним перебігом. Лише 4,1-7,5 % хворих мають типові для ураження печінки скарги — болі в ділянці печінки, диспептичні явища, субіктеричність слизових оболонок. У 60 % хворих діагноз встановлюється лише за допомогою інструментальних досліджень та біопсії [2].

Оскільки не цілком з'ясоване питання патогенезу уражень гепатобіліарної системи при ЦД відкриті й питання терапії та профілактики цих уражень. Гепатологи застосовують для лікування ЖДП препарати есенціальних фосфоліпідів [3], урсодезоксихолевої кислоти [4]. Обов'язковим компонентом терапії ЖДП є гепатопротектори [5] та антиоксиданти [6, 7].

АЛ К, або тіоктова кислота (1,2-дитіолан-3-валеріанова кислота), була відкрита ще в 50-ті роки ХХ сторіччя. АЛ К є коферментом, що входить до складу ферментів групи кокарбоксілаз, виявляється в різних органах, але в найбільшій кількості — в печінці, нирках і міокарді. Екзогенна АЛ К надходить до організму в основному з м'ясною їжею [8]. АЛ К має велике значення в процесах енергогенезу в організмі, оскільки є кофактором окислювального декарбоксилювання α -кетокислот (піровиноградної, α -кетоглутарової та розгалужених α -кетокислот), яке відбувається в матриксі мітохондрій, сприяє ліквідації метаболічного ацидозу [9]. АЛ К відіграє роль коензиму у ферментному комплексі піруватдегідрогенази, є не замінним компонентом реакцій вуглеводного і ліпідного обміну, метаболізму ХС [10].

показники	підгрупа А, n = 22		підгрупа В, n = 22	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Болі в правому підребер'ї	2	1	2	0
Тяжкість у правому підребер'ї	4	3		0
Збільшення печінки	20	15	20	3
Гіркота в роті				0
Метеоризм	6	5	5	1
Астенія	11	9	11	2

Неспровоковані гіпоглікемії	20	14	20	1
Епізоди кетоацидозу	2;	6	21	0
Сума балів анкети з оцінки «якості життя»	3.6 = 1,2	!3,4±2,3	9,0±0,3	19.9=1,4

АЛК — високоактивний антиоксидант: сприяє функціонуванню системи глутадіо-нової та убіхінонової [11], її антиоксидантний ефект обумовлений наявністю в її молекулі двох тіолових груп і здатністю зв'язувати молекули радикалів і вільне іонне залізо, запобігаючи його участі в ПОЛ [12]. АЛК в організмі утворює динамічну окислювально-відновну систему, яка бере участь у перенесенні ацильних груп у складі багатокомпонентних ферментних систем. При хімічному відновленні АЛК утворюється дигідроліпоєва кислота. Система АПК/дигідроліпоєва кислота має низький редокс-потенціал і здатна переводити в активну форму інші антиоксидантні захисні системи, такі як глутатіонова, цистеїнова і вітамінна [13].

АЛК має гепатопротекторну дію, сприяє накопиченню глікогену в гепатоцитах [14], широко застосовується в гастроентерології для лікування **захворювань** печінки: **неалкогольного стеатогепатиту**, **вірусного гепатиту**, **цирозу** печінки. Вона нормалізує обмінні процеси і відновлює окислювально-відновну рівновагу в клітинах печінки і тим самим знижує **ушкоджуючу дію токсичних** речовин на неї [15]. АЛК належить до розряду адаптогенів, що дозволяють зменшувати системні прояви стресу, обумовлені активацією процесів ПОЛ [16].

Вона сприяє відновленню чутливості інсулінових рецепторів [17, 18], підвищує **швидкість трансмембранного** перенесення глюкози до рівня 88 % від нормальних значень. Крім того, посилює сигнальний ефект інсуліну на трансмембранний транспорт глюкози [19], сприяє експресії транспортерів глюкози ГЛЮТ-1 та ГЛЮТ-4 [20]. АЛК широко використовується з клінічної практики для лікування хворих на ЦД [21], бо знижує глікозилювання білків і таким чином сприяє профілактиці судинних **ускладнень** [22]. АЛК — нейротропний препарат, впливає позитивно на стан автономної нервової системи, сприяє підвищенню захоплення глюкози периферичними нервами, що поліпшує їх функцію та значно зменшує вираженість клінічної симптоматики діабетичної полінейропатії [23]. Мета даного дослідження — визначення ефективності еспа-ліпону (препарату АЛК) з лікуванні ЖДП у хворих на ЦД-1 та з'ясування впливу препарат/ на показники метаболізму, клінічний статус та якість життя хворих.

Таблиця 2 — Біохімічні показники крові хворих на ЦД-1 із ЖДП (М±г) у динаміці лікування

Показники	Хворі на ЦД-1 із ЖДП (2-га група), n=44			
	Підгрупа А, n=22		Підгрупа В, n=22	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ГКА, ммоль/л	6,34±1,2	1,42±1,0 ^{K)}	6,30±1,3	2,75±0,69 ^{*)} ;a_b)
НБА _{1с} , %	9,81±0,74	8,77±0,68 ^{K)}	9,82±0,68	4,95±0,15 ^{*)} ;a_b)
ХС, ммоль/л	6,33±0,45	6,21±0,32 ^{*)}	6,21±0,43	4,99±0,25 ^{*)} ;3_b>
Р-лп, од	68,33±0,45	66,63±0,41 ^{K>}	68,95±0,49	47,23±0,56 ¹⁾ ;a_b>
Альбуміни, %	41,4±2,53	40,5±2,21 ^{K>}	41,9±2,42	55,3±0,47 ¹⁾ ^">
АСТ, ммоль/л	0,81±0,11	0,72±0,15	0,82±0,14	0,81±0,11
АЛТ, ммоль/л	1,03±0,12	1,01±0,15	1,04±0,15	0,76±0,12
МЛА, мкмоль/л	2,11±0,20	2,01±0,19 ^{K)}	2,14±0,23	0,99±0,06 ¹⁾ ;a_b>
Каталаза, мг	12,3±0,4	12,0±0,5 ^{K)}	12,4±0,4	16,8±0,4 ¹⁾ ^-b>
Церулоплазмін, мкмоль/л	0,73±0,05	0,7±0,09 ^{K1)}	0,74±0,07	1,83±0,05 ¹⁾ ^1"
Таурохолева ЖК, мкмоль/л	15,23±0,94	15,02±0,84 ^{K)}	15,21±0,88	5,11 ±0,52 ¹⁾ K_b
Глікохолева ЖК, мкмоль/л	9,33±0,54	8,98±0,45 ^{K)}	9,36±0,59	5,37±0,38 ¹⁾ ;a_b1
Холева ЖК, мкмоль/л	12,33±0,88	11,21±0,48 ^{K>}	12,12±0,81	3,82±0,34 ¹⁾ >-»-*)
Дезоксихолева ЖК, мкмоль/л	19,27±0,84	19,24±0,52 ^{K1)}	19,11±0,89	6,77±0,53 ¹⁾ ^-b)
Протромбіновий індекс, %	102,8±0,5	101,6±0,4 ^{K>}	102,5±0,5	90,0±0,3 ¹⁾ ;1_1^1

Фібриноген, г/л	4,43±0,8	4,32±0,7 •»	4,45±0,8	3.8±0.5 ^{kl, a, b)}
-----------------	----------	-------------	----------	------------------------------

Матеріали та методи

У групу обстежених включили хворих на ЦД-1 із ЖДП молодого і середнього віку (відповідно до класифікації ВООЗ), що перебували на лікуванні з ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова. Обстежені хворі не мали супутніх нефропатій, ожиріння й алкоголізму, Усього було обстежено 44 пацієнтів та 18 здорових осіб.

Хворі на ЦД-1 із ЖДП були розподілені на дві репрезентативні групи. Пацієнти групи А (22 чоловіки) отримували загально прийняту терапію (інтенсивна інсулінотерапія з використанням високоочищених напівсинтетичних інсулінів, дієтотерапія з підрахунком хлібних одиниць, дезагреганти, ангіопротектори). Пацієнти групи В (22 чоловіки), крім зазначених препаратів, додатково отримували препарат АЛК еспа-ліпон по 600 мг на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно щоденно протягом 20 днів.

Комплекс обстежень включав ехосонографію печінки та жовчного міхура, багатомоментне дуоденальне зондування з біохімічним дослідженням жовчі, біохімічні дослідження сироватки крові (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, у-глутамілтранспептидаза, білірубін, ХС, (В-ЛП, комплекс ЖК, МДА, каталаза, це рулоплазмін, фібриноген). Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували показник ГКА. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення НБА за допомогою набору «Діабет-тест». Вміст кетонів у сечі визначний за методом Ланге. У всіх пацієнтів знаходимо ІМТ (вага/зріст²) і питому потребу в інсуліні (добова доза інсуліну/вага). Для визначення інтегрального показника «якість життя» проводили анкетування хворих з наступним підрахунком балів. Коефіцієнт якості життя оцінювався як сума балів. Найкраща якість життя — 22 бали.

Примітки. ^{kl} — різниця достовірна (p<0.05) при порівнянні з показниками контрольної групи; ^{•kl} — різниця достовірна (p<0.05) при порівнянні до та після лікування в кожній підгрупі; ^{a, b)} — різниця достовірна (p<0.05) при порівнянні результатів терапії між підгрупами А та В.

Найкраща якість життя — 22 бали, найгірша — 0. Усі параметри досліджували в динаміці лікування впродовж 20 діб. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з допомогою програми Excel Microsoft.

Результати та їх обговорення

При аналізі клінічних показників було виявлено, що в пацієнтів групи А (загальновідома терапія) по завершенні лікування зберігалися залишкові явища: ознаки больового та диспепсичного синдромів, збільшення розмірів печінки (табл. 1). У деяких пацієнтів групи А також не вдалося досягти оптимальної компенсації метаболічних порушень: зберігалися випадки неспровокованих гіпоглікемій та епізоди кетоацидозу, незмінною залишалася питома потреба в інсуліні. Лікування із застосуванням еспа-ліпону викликає більш виражений клінічний ефект: повністю усуваються ознаки больового, диспепсичного та астеничного синдромів, нормалізуються розміри печінки та її ультразвукова структура. Слід відзначити позитивний вплив гепатотропного лікування на перебіг ЦД-1: у хворих підгрупи В вдалося ліквідувати часті неспровоковані гіпоглікемії та епізоди кетоацидозу, зменшилася питома потреба в інсуліні та ГКА. Достовірно ставав кращим показник «якості життя» — середня сума балів підвищувалася.

Показники вуглеводного балансу у хворих підгрупи В були кращими, ніж у підгрупі А: зменшувалась амплітуда добових коливань рівня глікемії, знижувався рівень НБА_c (табл. 2). Еспа-ліпон мав виразну ліпотропну дію: рівень ХС та Р-ЛП у підгрупі В по завершенні лікування був нижчий, ніж у підгрупі А. Запропонований варіант лікування ЖДП ефективно впливав на показники ПОЛ — знижувався рівень МДА, збільшувалась активність ферментів з антиоксидантними властивостями каталази та церулоплазмину:

Еспа-ліпон сприяв покращенню показників білкового балансу в пацієнтів підгрупи В: підвищувався рівень альбумінів крові, усувались ознаки коагулопатії, нормалізувались показники протромбінового індексу та фібриногену плазми.

Найбільш вираженим біохімічним синдромом у хворих на ЦД-1 із ЖДП було підвищення вмісту ЖК у крові як первинних ЖК, так і їх кон'югатів з таурином і гліцином. У пацієнтів підгрупи А по завершенні лікування баланс ЖК практично не змінювався. Повна корекція показників обміну ЖК спостерігалася в підгрупі В.

Висновки

Таким чином, інтенсивна інсулінотерапія не забезпечує нормалізацію метаболічних змін у хворих на ЦД-1 із ЖДП. Додаткове включення до комплексної терапії препаратів тіоктової кислоти (курс лікування 20 днів) підвищує ефективність лікування ЦД-1 та ЖДП: була досягнута нормалізація показників вуглеводного та ліпідного балансу, ПОЛ та антиоксидантного захисту, нормалізувались показники системи зсідання крові та вміст ЖК. Еспа-ліпон покращує якість життя хворих за результатами анкетування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сердюк И. А., Новопащенко В. В. Функциональное состояние печени у больных сахарным диабетом со вторичной сульфаниламидорезистентностью (по данным динамической гепатобилисцинтиграфии)//Врачебное дело. — 1991. — № 11—12. — С. 76-78.
2. Боднар П. Н, Мусиенко Л. П. Диабетическая гепатопатия и холенистопатия//Проблемы эндокринологии. - 1987. - № 2. - С. 78-84.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ./Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: Гэотар-Медицина, 1999. — 864 с. .
Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболевания печени//Болезни органов пищеварения. — 2001. — No 1.— С. 13-26.
4. Горбачев В. В., Калинин А. В., Галик В. П., Каршицева А. В. Гептрал — новое средство лечения диффузных заболеваний печени//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. № 4. — С. 98-101.
5. Достижения в лечении хронических заболеваний печени с применением эссенциальных фосфолипидов//Материалы симпозиума 12 апреля 1997 г. /Под ред. В. Т. Ивашкина. — Москва, 1997. — 100 с.
6. Paul Angulo, Jill C. Keach et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis//Hepatology. — December 1999. — Vol. 30 (6).-P. 1356-1362.
7. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболевания печени//Болезни органов пищеварения. — 2001. — No 1.— С. 13-26.
8. Patrick L Nutrients and HIV: part three-N-acetyl-cysteine, alpha-lipoic acid, L-glutamine. and L-carnitine//Altern. Med. Rev. - 2000, Aug. - Vol. 5 (4). -P. 290-305.
9. Tabatabaie T., Graham K. L. et al. Inhibition of the cytokine-induced inducible nitric oxide synthase by lipoic acid//Nitric Oxide. — 2000, Apr. — Vol. 4 (2). - P. 157-167.
10. Deneke S. M. Thiol-based antioxidants//Curr. Top. Cell. Regul. — 2000. -Vol. 36. — P. 151-180.
[[Self W. T., Tasi L, Stadtman T. C Synthesis and characterization of selenotrisulfide-derivatives of lipoic acid and lipoamide//Proc.Natl.Acad.Sci.USA.— 2000, Nov. 7. - Vol. 97 (23). - P. 12481-12486.
11. Arivazhagan P., Juliet P., Panneerselvam C. Effect of DL alpha lipoic acid in the status of lipid peroxidation and antioxidants in aged rats//Pharmacol. Res. - 2000, Mar. - Vol. 41 (3). — P. 299-303.
U.Balakirev M., Schoehn G., Chroboczek J. Lipoic acid-derived amphiphiles for redox-controlled DNA delivery//Chem. Biol. - 2000, Oct. - Vol. 7 (10). -P. 813-819.
X.A.Liang I. F., Akaike T. Inhibition of nitric oxide synthesis in primary cultures mouse hepatocytes by alpha-lipoic acid//Chem.Biol.Interact.— 2000, Jan. -Vol. 3, № 124 (1). - P. 53-60.
12. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит//Болезни органов пищеварения. — Т. 2, № 2. - 2000. - С. 41-45.
13. Kelly G. S. Nutritional and botanical interventions to assist with the adaptation to stress//Altern. Med. Rev. - 1999, Aug. — Vol. 4 (4). — P. 249-265.
M.Kelly G. S. Insulin resistance: lifestyle and nutritional interventions// Altern. Med. Rev. — 2000, Apr. — Vol. 5 (2). - P. 109-132.
X.Z.Ramrath S., Tritschler H. J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin//Horm. Metab. Res. - 1999, Dec. -Vol. 31 (12). -P. 632-635.
14. Kishi Y., Schmelzer J. D., Yao J. K, Tollman P. J., Naccarato K. K. Tritschler H. J., Low P. A. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy//Diabetes. - 1999, Oct. -Vol. 48 (10). -P. 2045-2051.
15. Kishi Y., Schmelzer J. D., Yao J. K. et al. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy//Diabetes. - 1999, Oct. — Vol. 48 (10). -P. 2045-2051.
16. Jacob S., Ruus P., Hermann R. et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial//Free. Radic. Biol. Med. - 1999, Aug. -Vol. 27 (3-4). - P. 309-314.
I.Anuradha B., Varalakshmi P. Activities of glucose-metabolizing enzymes in experimental neurotoxin models with lipoate as an alleviator//J.Appl.Toxicol. - 1999, Nov-Dec. - Vol. 19 (6). - P. 405-409.
H.Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Hasche H, Loebisch M., Schutte K, Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multi-center randomized controlled trial (ALADIN II Study).ALADIN III Study Group.Alpha-Lipoic acid in Diabetic neuropathy//Diabetes Care. — 1999. Aug.