

© Ферфецька К. В., Федів О. І.

УДК 612. 015. 32:[616. 37-002. 2+616. 379-008. 64+616-056. 527

Ферфецька К. В., Федів О. І.

ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті на клінічному матеріалі (68 хворих) показано, що за наявності ожиріння та цукрового діабету типу 2 при хронічному панкреатиті спостерігаються гіперглікемія, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між індексом інсулінорезистентності HOMA-IR та індексом маси тіла.

Визначення даних показників дозволяє виявити порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із хронічним панкреатитом на ранніх етапах і може вказувати на панкреатогенне походження цукрового діабету у таких хворих.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет типу 2, інсулінорезистентність, вуглеводний обмін.

Робота виконана згідно плану наукових досліджень ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0112U003546.

Вступ. Хвороби підшлункової залози, в тому числі хронічний панкреатит займають особливе місце серед проблем гастроентерології, оскільки щорічно вражають 8-10 чоловік зі 100 000 населення [5]. За останні 30 років у світі відзначено дворазовий приріст числа хворих як на гострий, так і на хронічний панкреатит (ХП).

Відомо, що підшлункова залоза є активним і потужним регулятором багатьох біологічних реакцій в організмі. Так, завдяки екзотичній та ендокринній функції підшлункова залоза бере участь у багатьох фізіологічних процесах, починаючи з травлення і закінчуючи процесами адаптації, в тому числі за участі ендокринної системи, утримуючи її в стані динамічної рівноваги [13]. Отже, перебіг ХП в більшості випадків не є ізольованим, що потребує поглиблення знань про патогенетичні ланки при поєднаній патології, особливо ступенів вираженості ендокринних та метаболічних зрушень [2]. Патогенетичні зв'язки між метаболічним синдромом, ожирінням, ЦД типу 2 і хронічним панкреатитом складні і носять двобічний

характер [12], а їх поєднання негативно позначається на клінічному перебігу захворювань [6]. Прогресування ХП, ожиріння, цукрового діабету типу 2 залежить від інтенсивності імунної відповіді на пошкодження, у здійсненні якої значення надається прозапальним цитокинам та СРБ [14]. На даний момент, активно обговорюється вплив факторів запалення (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6, СРБ) і роль маси тіла на формування та перебіг цих захворювань [3]. Внаслідок хронічного перебігу запального процесу страждає не тільки екзокринна, але й ендокринна функція ПЗ. Ця проблема цікавить як ендокринологів гастроентерологів, так і кардіологів (у зв'язку з МС, цукровим діабетом типу 2, ожирінням, атеросклерозом, в тому числі коронарних судин, при яких часто діагностується гіперглікемія, гіперінсулінемія). Загальновідомо, що IP активує й атеросклеротичні процеси, змінюючи обмін речовин (вуглеводів та жирів). Враховуючи велике значення дисбалансу в обміні речовин при IP, що супроводжує перебіг ХП, ожиріння, ЦД типу 2, доцільним є визначення їх клінічних і патогенетичних взаємозв'язків.

Мета роботи – дослідити показники вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит і хронічний панкреатит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.

Матеріали і методи. *Об'єкт дослідження* – хронічний панкреатит та хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу.

Методи дослідження. Обстежено 68 хворих на хронічний панкреатит, серед них 38 жінок (58,88%) та 30 чоловіків (41,12%), віком від 27 до 71 року. Усіх хворих було розподілено на групи: хворі на ХП – 28 чоловік (1 група), хворі на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2 типу – 40 чоловік (2 група). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб. Вік обстежених в середньому дорівнював $(49,0 \pm 1,7)$ років.

Верифікація діагнозу ХП проводилась на підставі стандартів обстеження хворих на ХП згідно наказу МОЗ України №638 від 10.09.2014 р. [11]. Діагноз ЦД2 встановлювався згідно наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. [10]. Усім пацієнтам, які були включені в дослідження, проведено ретельне

Таблиця

Показники імунореактивного інсуліну, С-пептиду, глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), гомеостатична модель (homeostasis model assessment – індекс НОМА) у хворих на хронічний панкреатит та хронічний панкреатит за коморбідності з ожирінням та ЦД типу 2 (M ± m)

Показник, од. вимірювання	1 група (n=28)	2 група (n=40)	Контрольна група (n=15)
Глюкоза, ммоль/л	5,72 ± 0,34	9,93 ± 0,95**	5,59 ± 0,18
Імунореактивний інсулін, мкМО/мл	27,15 ± 1,13*	66,4 ± 4,91**	10,87 ± 0,52
С-пептид, нг/мл	3,28 ± 0,43*	9,34 ± 1,89**	1,62 ± 0,14
HbA1c, %	7,68 ± 0,16*	12,78 ± 1,18**	4,83 ± 0,15
НОМА-IR	6,92 ± 0,54*	30,06 ± 4,12**	2,69 ± 0,13

Примітка: * – показники хворих відносно практично здорових відрізняється вірогідно (p < 0,05); ** – вірогідність відмінності (p < 0,05) порівняно з показниками хворих 2 групи.

обстеження з використанням загально-прийнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Для діагностики ХП проводилося визначення активності α-амілази сироватки крові (амілокластичним методом за Каравем) та діастази сечі, зовнішньосекреторну функцію ПЗ оцінювали за вмістом жиру в калі (за методом Ван де Крамера) та даними копрограми (оцінка проводилась за методами Л. В. Козловської та О. Ю. Ніколаєва). Структурні зміни ПЗ виявляли за допомогою ультрасонографічного дослідження («Алока» SS-630 (Японія)). За необхідності хворим призначали гастродуоденоскопію (ГДФС), рентгенологічне дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки.

Для оцінки ендокринної функції ПЗ у крові вивчали рівень глюкози, С-пептиду, імунореактивного

інсуліну та глікозильованого гемоглобіну в крові. Вміст С-пептиду визначали у сироватці крові за допомогою набору для кількісного визначення С-ПЕПТИДУ в сироватці, плазмі і сечі людини C-Peptide ELISA № 103-1293 DRG виробництва International, Inc. (USA). Вміст інсуліну визначали за допомогою набору для визначення інсуліну Insulin Test System № 2425-300 виробництва Monobind Inc. (USA). Концентрацію глюкози (мкмоль/л) в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом.

В оцінці інсулінорезистентності використовували метод гомеостатичної моделі (homeostasis model assessment – НОМА). Індекс НОМА визначали за формулою: глюкоза натще (мкОд/мл*інсулін натще (ммоль/л) / 22,5. Нормою вважали показники індексу 2,27-2,77. Антропометричні показники (маса тіла, ріст) визначали, використовуючи ваги та ростомір. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту (м²). Ожиріння визначали за ІМТ, при цьому за норму вважали ІМТ 20-24,9кг/м², ІМТ 25-29,9кг/м² оцінювали як надлишкову вагу, ІМТ більше 30кг/м² – як ожиріння.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програми «Statistica for Windows версії 10.0». Розраховувалися середнє значення (M), стандартне відхилення середньої (m), критерій Ст'юдента (t), тест Манна-Уїтні, можливість (p) із забезпеченням вірогідності не менше ніж 95 %.

Результати дослідження та їх обговорення. При оцінці трофологічного статусу пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ЦД2 значення ІМТ склало в середньому 33. 38 ± 0,83 кг/м², при цьому надлишкова маса тіла була діагностована у 25%, 1-а ступінь ожиріння – 40%, 2-а ступінь – 20% та 3-я ступінь ожиріння -15% хворих. У пацієнтів із ХП аналогічний показник був достовірно меншим і склав 22,48 ± 0,69 кг/м² (p < 0,05). Підвищення ІМТ у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ЦД2

узгоджується з літературними даними щодо наявності взаємозв'язків між ліпоматозом ПЗ та масою пацієнта [7].

Аналіз результатів засвідчив, що рівень глюкози був у 1,74 рази вищим у пацієнтів за поєднання ХП з ожирінням та ЦД 2 типу, ніж у пацієнтів з ХП, достовірної різниці між рівнями глюкози у хворих 1 групи та практично здорових осіб не виявлено (табл.).

Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) вважається критерієм метаболічного контролю та ефективності досягнення нормалізації вуглеводного обміну, оптимальним показником якості метаболічного контролю у хворих, лабораторним критерієм процесу глікозилювання (приєднання молекул цукрів до вільних амінокислот протеїнів) [1], який відбувається і з ліпопротеїнами, що підсилює атерогенез [8, 9] та жорсткість артеріальної стінки [1]. У нашому дослідженні було виявлено, що рівень HbA1c у пацієнтів 2 групи у 1,66 рази перевищує даний показник у пацієнтів 1 групи та у 2,65 рази у практично здорових осіб (p < 0,05). Підвищення рівня HbA1c у хворих на ХП свідчить про переддіабет або початкову стадію ЦД. Оскільки даний показник є сталим упродовж 4-8 тижнів, на відміну від рівня глюкози і не залежить від емоційного стану, прийомів їжі, часу доби, пори року та прийнятих ліків, то його визначення ефективніше дозволяє виявити порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із ХП на ранніх етапах і може вказувати на панкреатогенне походження цукрового діабету у хворих на ХП.

Рівні С-пептиду та імунореактивного інсуліну (ІРІ) були достовірно вищими в пацієнтів за поліморбідності ХП з ожирінням та ЦД типу 2 та дещо нижчими у пацієнтів з ХП. Зниження чутливості тканин до інсуліну за критерієм НОМА-IR спостерігалось як у хворих 1-ої, так і 2-ої груп (табл.).

Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок між показниками НОМА-IR та ІМТ (r = + 0,7; p < 0,05),

що доводить обтяжуючий характер метаболічних порушень при поєднаному перебігу захворювань.

При гіперглікемії вільні радикали кисню утворюються безпосередньо з глюкози, що запускає каскад реакцій перекисного окиснення ліпідів та білків, при цьому зменшується перфузія крові у внутрішніх органах, в тому числі і у ПЗ. Розвиток гіпоксії призводить до збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту, внаслідок чого порушуються процеси апоптозу та активуються процеси системних метаболічних змін, результатом чого стає розвиток і прогресування пошкодження β -клітин ПЗ [4]. Окрім цього окисний стрес відіграє важливу роль у розвитку осередкового амілоїдного переродження клітин острівців ПЗ, що призводить до порушення інкреторної та екскреторної функцій ПЗ [4].

Висновки.

1. У хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 спостерігаються достовірно вищі рівні глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, С-пептиду, НОМА-IR, ніж у хворих на ХП, що підтверджує наявність гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у таких хворих.

2. У хворих з поліморбідною патологією встановлений зв'язок між рівнем НОМА-IR та індексом маси тіла.

3. Виявлені зміни показників вуглеводного обміну можуть вказувати на панкреатогенне походження ЦД у хворих на ХП.

Перспективи подальших досліджень у розробці та впровадженні нових методів діагностики та медикаментозної терапії поєднаного перебігу хронічного панкреатиту, ожиріння та цукрового діабету 2 типу.

Список літератури

1. Вахновская Т. В. Особенности жесткости артериальной стенки артериальных сосудов и уровень конечных продуктов гликирования в крови больных с артериальной гипертензией в сочетании с каротидным атеросклерозом / Т. В. Вахновская, Т. В. Балахонова, М. М. Лукьянов [и др.] // *Клин. мед.* – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 4 – 9.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. – Донецк : ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
3. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. – Донецк : Лебедь. – 2011. – 464 с.
4. Губергриц Н. Б. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич, О. А. Бондаренко. – Донецк : ООО «Лебедь», 2013. – 236 с.
5. Губергриц Н. Б. Новости европейской и мировой панкреатологии. По материалам 41-й встречи Европейского клуба панкреатологов / Н. Б. Губергриц // *Сучасна гастроентерол.* – 2009. – № 4 (48). – С. 106-110.
6. Журавльова Л. В. Терапевтичні аспекти хронічного панкреатиту на фоні цукрового діабету 2-го типу / Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова // *Тетарія. Український медичний вісник.* – К. : ВКФ «Триада». – 2015. – № 6 (99). – С. 15-18.
7. Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколова. – М. : Литература, 2012. – 200 с.
8. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение / В. Н. Титов, И. А. Востров, С. И. Коба [и др.] // *Клин. мед.* – 2013. – № 1. – С. 20 – 27.
9. Титов В. Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе / В. Н. Титов, Н. В. Хохлов, Ю. К. Ширяева // *Клин. мед.* – 2013. – Т. 95, № 3 – С. 15-24.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». – Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21. 12. 2012 № 1118. – 56 с.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації – Хронічний панкреатит. – Наказ Міністерства охорони здоров'я від 10. 09. 2014 року № 638. – 34 с.
12. Христинич Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христинич, Т. Б. Кендзерская // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерол.* – 2010. – № 8. – С. 83-91.
13. Христинич Т. Н. Роль поджелудочной железы нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т. Н. Христинич, Т. Б. Кендзерская, З. А. Мельничук // *Сучасна гастроентерол.* – 2004. – № 1. – С. 10-16.
14. Valnas T. Serum C-reactiv protein level is associated with abdominal aortic aneurism size and may be produced by aneurismal tissue / T. Valnas, N. Zubbers // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1103-1105.

УДК 612. 015. 32:[616. 37-002. 2+616. 379-008. 64+616-056. 527

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, СОЧЕТАННОМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ОЖИРЕНИЕМ

Ферфецкая Е. В., Федив А. И.

Резюме. В статье на клиническом материале (68 больных) показано, что при наличии ожирения и сахарного диабета типа 2 при хроническом панкреатите наблюдаются гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Выявлено положительная корреляционная связь между индексом инсулинорезистентности НОМА-IR и индексом массы тела.

Определение данных показателей позволяет выявить нарушения углеводного обмена у пациентов с хроническим панкреатитом на ранних этапах и может указывать на панкреатогенного происхождения сахарного диабета у таких больных.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность, углеводный обмен.

UDC 612. 015. 32:[616. 37-002. 2+616. 379-008. 64+616-056. 527

Carbohydrate Metabolism in Patients with Chronic Pancreatitis, Combined with Type 2 Diabetes and Obesity

Ferfetska K. V., Fediv O. I.

Abstract. In the article on clinical material (68 patients) showed that the presence of obesity and type 2 diabetes in chronic pancreatitis observed hyperglycemia, hyperinsulinemia and insulin resistance. The positive correlation between insulin resistance index HOMA-IR and body mass index.

The definition of these indicators reveals carbohydrate metabolism in patients with chronic pancreatitis in the early stages and may indicate pancreatic origin of diabetes in these patients.

The paper studied the changes of carbohydrate metabolism in patients with chronic pancreatitis (CP), combined with diabetes mellitus type 2 (DM type 2) and obese (OB).

Materials and methods. In the study participated 68 patients with CP, divided groups: patients with CP – 28 people (group 1), patients with CP, combined with OB and type 2 diabetes – 40 people (group 2). The control group consisted of 15 healthy individuals. All patients who were included in the study, carried out a thorough examination using conventional clinical, laboratory and instrumental studies. To assess carbohydrate metabolism determine the level of fasting glucose, immunoreactive insulin, C-peptide, glycosylated hemoglobin index HOMA-IR. Calculated body mass index (BMI), by which determined the presence and degree of obesity.

Results and discussion. In patients with CP, combined with type 2 diabetes and found OB hyperinsulinemia, hyperglycemia and increased index HOMA-IR, which confirms the presence of insulin resistance. Also found a positive correlation between body mass index and insulin resistance index HOMA-IR. The identified changes are caused by comorbid diseases – a combination of CP with diabetes type 2 and OB.

Conclusions. Established that carbohydrate metabolism in patients examined manifests as insulin resistance. Identified changes increasing with increasing body weight of the patient. The definition of these indicators reveals carbohydrate metabolism in patients with chronic pancreatitis in the early stages and may indicate the origin of pancreatic diabetes in these patients.

Keywords: chronic pancreatitis, obesity, type 2 diabetes, insulin resistance, carbohydrate metabolism.

Стаття надійшла 24.11.2015 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування