

ЖЕЛУДОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ПРОТИВНИК ИЛИ СОЮЗНИК?



С.М. Ткач

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, желудок всегда вовлечен в комплексный ответ на прием пищи, регулируя поступление нутриентов в тонкую кишку, где высвобождение многочисленных гормонов регулирует процессы пищеварения и контролирует уровень гликемии. Тем не менее, у больных сахарным диабетом (СД) при его длительном течении желудок обычно является источником появления как хронических диспепсических симптомов, так и нарушенной толерантности к глюкозе. И, наоборот, модулирование функции желудка фармакологическим или хирургическим путем приводит к улучшению гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа. Для лучшего понимания этих разнообразных вопросов необходимо более подробно рассмотреть комплексный ответ на прием пищи у больных СД.

Интеграция опорожнения желудка и гликемического контроля. После приема пищи имеет место интегрированный гастроинтестинальный ответ, который включает в себя моторные, секреторные и пищеварительные процессы, а также сопутствующее выделение глюкозы под влиянием регуляторных гормонов, таких как инсулин, глюкозозависимый инсулиноподобный пептид и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [3]. Прием пищи стимулирует ваго-вагальные рефлексy, которые приводят к желудочной фундальной аккомодации принятой пищи с ее размельчением и последующим опорожнением антрального отдела от твердых частиц. Во время этого процесса некалорийные или калорийные жидкости быстрее эвакуируются

из желудка, чем твердые продукты. Гликемический контроль требует своевременной и надлежащей секреции инсулина, инсулиновой стимуляции захвата глюкозы и подавления ее высвобождения (действие инсулина), а также глюкозной стимуляции собственного поглощения тканями и подавления своего собственного высвобождения при базальном уровне инсулина. При СД 2 типа отмечается дефектная секреция инсулина и инсулинорезистентность, нарушение подавления секреции глюкагона в ответ на прием пищи, а также неспособность глюкозы стимулировать свой собственный захват тканями, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови [15].

Скорость опорожнения желудка напрямую влияет на скорость повышения уровня глюкозы после еды в результате быстрой и полной абсорбции глюкозы, моносахаридов и дисахаридов из проксимальной части тонкой кишки. На ранних стадиях СД опорожнение желудка обычно ускорено, что само по себе может увеличить уровни глюкозы после приема пищи. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что изменения скорости опорожнения желудка влияют на постпрандиальный уровень глюкозы [8]. Например, замедление опорожнения желудка и, следовательно, задержка всасывания углеводов, может быть выгодна для повышения толерантности к глюкозе. Это может быть достигнуто путем повышенного потребления клетчатки, добавления гуаровой смолы для увеличения вязкости пищи и изменения реологических свойств жидкой фазы, которая содержит растворимые углеводы и всасывается наиболее быстро, либо путем

применения фармакологических агентов, что является наиболее удобным. Одним из последствий СД является моторная дисфункция желудка.

Диабетическая дисмоторная гастропатия. Хотя первоначально диабетический гастропарез (ДГ) был описан как бессимптомная задержка опорожнения желудка, связанная с несоответствием между доставкой пищи из желудка и временем введения инсулина, он часто характеризуется определенными диспепсическими симптомами (тошнота, вздутие живота, дискомфорт в эпигастрии, постпрандиальное переполнение и раннее ощущение сытости после приема обычного количества пищи) и объективным замедлением опорожнения желудка при отсутствии какого-либо механического препятствия [4, 9]. Такие хронические желудочные симптомы также могут возникнуть в результате ускоренного опорожнения желудка или снижения его постпрандиальной аккомодации, которые тоже нередко имеют место при диабете [2].

Нарушение функции желудка при диабете является многофакторным процессом. Основную роль играют внешняя (преимущественно вагальная) и внутренняя нейропатия (например, вследствие уменьшения числа внутренних тормозных нейронов, координирующих желудочные сокращения и способствующих нормальной желудочной аккомодации), потеря интерстициальных клеток Cajal (которые функционируют как водители желудочного ритма), а также хроническое повышение уровня глюкозы в крови. Опорожнение желудка у симптомных больных СД может быть как ускорено, так и замедлено. Так, при обследовании 129 пациентов с СД, обратившихся в специализированный центр, 42% имели нормальное, 36% – замедленное, а 22% – ускоренное опорожнение желудка, причем в каждой категории отмечалось примерно равное число больных сахарным диабетом 1 и 2 типа [1].

Во время первой клинической манифестации диабетического гастропареза пациенты, как правило, имеют примерно 10-летний анамнез СД и триопатию в виде ретинопатии, нейропатии и нефропатии [9]. Проведенные в США исследования показали, что распространенность тошноты или рвоты составила 11,6% у 138 пациентов с СД 1 типа и 6,0% у 217 пациентов с СД 2 типа по сравнению с, соответственно, 10,6% и 5,5% в сопоставимых

по возрасту и полу контрольных группах без СД [10]. Хотя распространенность тошноты и рвоты у больных СД достоверно не отличалась от показателя здоровой когорты, клинический опыт и исследование естественного течения СД предполагают значительное влияние на него диабетического гастропареза. Так, нарушение опорожнения желудка и соответствующие симптомы сохранялись на протяжении 12 лет активного наблюдения. Более того, среди 86 амбулаторных пациентов с диабетом (из них – 60 пациентов с СД 1 типа), которые наблюдались, по крайней мере, 9 лет, 21 (24%) пациент умер, хотя гастропарез не был связан со смертностью после корректировки по другой заболеваемости [4, 5].

Диабетический гастропарез может вызывать не только нарушение желудочного пищеварения, но и ухудшать контроль над течением сахарного диабета, что приводит к прогрессированию или развитию осложнений СД, а также оказывает негативное влияние на качество жизни, независимо от возраста, пола, курения, употребление алкоголя и типа диабета [13].

Лечение диабетической гастропатии направлено на коррекцию питания и обмена веществ, основываясь, в том числе, на объективном измерении скорости опорожнения желудка [4]. Задержка опорожнения желудка может потребовать гомогенизации твердой пищи, добавления калорийных пищевых добавок в жидкой форме и использования прокинетики. В США единственным одобренным FDA препаратом для лечения гастропареза в настоящее время является метоклопрамид; в других странах применяются домперидон, итоприд, мозаприд и другие прокинетики. Редко, в тяжелых случаях, пациенты требуют прямого зондового питания (зонд вводится в начальные отделы тощей кишки), парентерального питания или электрической стимуляции желудка. С другой стороны, ускоренное опорожнение желудка у пациентов с диабетом может хорошо реагировать на терапию инкретинами, которые используются для лечения СД 2 типа, например, прамлитид (аналог амилина), экзенатид (аналог ГПП-1) или октреотид [5]. Тем не менее, о влиянии этих препаратов на желудочно-кишечные симптомы у пациентов с диабетом при ускоренном опорожнении желудка до настоящего времени не сообщалось.

Инкретиновая терапия для нормализации

гликемии при сахарном диабете 2 типа.

Антидиабетические подходы, такие как применение амилина или аналогов ГПП-1, уменьшают постпрандиальную гликемию, частично, путем задержки опорожнения желудка и путем прямого воздействия на метаболизм глюкозы, а также путем увеличения числа β -клеток и стимуляции секреции инсулина островковыми клетками поджелудочной железы [11]. Хотя такая терапия может вызывать тошноту или рвоту, это наблюдается достаточно редко и, как правило, не приводит к прекращению лечения. Альтернативный подход к повышению эффектов инкретинов заключается в использовании ингибиторов дипептидилпептидазы IV, которые повышает уровень эндогенного ГПП-1, не вызывая при этом изменений опорожнения желудка, желудочной аккомодации или постпрандиальной наполняемости желудка [14].

Бариатрическая хирургия и ее метаболические преимущества. В среднесрочной и долгосрочной перспективе, бариатрическая хирургия, направленная на уменьшение массы тела, ассоциируется с существенным улучшением течения или выздоровлением от СД 2 типа в течение 2-10 лет после операции, уменьшением/нормализацией гипертриглицеридемии, повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, уменьшением гипертонии и гиперурикемии [12].

Регулируемое бандажирование желудка, ассоциирующееся с улучшением течения СД 2 типа, в настоящее время применяется все реже, поскольку бариатрические хирурги стали отдавать предпочтение Roux-en-Y-желудочному шунтированию, которое приводит к более выраженному улучшению гликемического контроля, чем у пациентов, перенесших лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка [6, 7]. Наиболее оптимальными и демонстрирующими наилучшие результаты в настоящее время считаются желудочное шунтирование и рукавная гастрэктомия, которые приводили к разрешению СД 2 типа через 12 месяцев у 84,6% больных в каждой группе [16].

Механизм достигаемых метаболических преимуществ является предметом большого числа дискуссий и текущих исследований. Желудочное шунтирование приводит к раннему и выраженному ответу на инсулин, улучшению постпрандиальных уровней ГПП-1 и пептида YY, выделяемых кишечными

энтероэндокринными клетками с ранней доставкой питательных веществ в проксимальные и дистальные отделы тонкой кишки, а также постпрандиальному подавлению выработки грелина, который секретируется в желудке [7]. Было высказано предположение о том, что после желудочного шунтирования теряется некий фактор, обычно присутствующий в проксимальном отделе тонкой кишки, что улучшает гликемический контроль. Секреция глюкозозависимого инсулиноподобного пептида и ГПП-1 приводит к стимуляции β -клеток панкреатических островков, что индуцирует глюкозозависимую секрецию инсулина и амилина, который секретируется совместно с инсулином в ответ на ГПП-1. Амилин, глюкозозависимый инсулиноподобный пептид и пептид YY тормозят опорожнение желудка путем воздействия на вагусные афференты или ингибирования афферентной вагальной функции. В свою очередь, запаздывание поступления остальной части пищи в кишечник для последующего всасывания уменьшает постпрандиальную гликемию.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что в прошлом при длительно протекающем СД желудок рассматривался исключительно в качестве источника значимых постпрандиальных диспепсических симптомов, сейчас стало понятным, что модулирование физиологии и/или изменение анатомии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при помощи медикаментов или бариатрического вмешательства приводит к улучшению контроля постпрандиальной гликемии, вплоть до разрешения СД 2 типа. Поэтому в настоящее время желудок рассматривается не в качестве негативного, а в качестве позитивного модифицирующего фактора, воздействие на который способно улучшать результаты лечения и длительного ведения больных сахарным диабетом 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA, et al. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 August 22. [Epub ahead of print].*
2. *Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of*

- patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1:264–272.
3. *Camilleri M*. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology*. 2006; 131:640–658.
 4. *Camilleri M*. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007; 356:820–829.
 5. *Camilleri M*. The Stomach in Diabetes: From Villain to Ally. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:285–287.
 6. *Cummings DE, Flum DR*. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes. *JAMA*. 2008; 299:341–343.
 7. *Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J*, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:316–323.
 8. *Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL*, et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med*. 2002; 19:177–194.
 9. *Kassander P*. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med*. 1958; 48:797–812.
 10. *Maleki D, Locke GR III, Camilleri M*, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2808–2816.
 11. *Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA*. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev*. 2008; 29:367–379.
 12. *Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M*, et al; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351:2683–2693.
 13. *Talley NJ, Young L, Bytzer P*, et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:71–76.
 14. *Vella A, Bock G, Giesler PD*, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56:1475–1480.
 15. *Vella A, Camilleri M, Rizza RA*. The gastrointestinal tract and glucose tolerance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7:479–484.
 16. *Vidal J, Ibarzabal A, Romero F*, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg*. 2008; 18:1077–1082.

Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті

РЕЗЮМЕ

Шлунок при цукровому діабеті: супротивник чи союзник?

С.М. Ткач

Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про те, що у хворих на цукровий діабет шлунок зазвичай є джерелом різних диспепсичних симптомів, а порушення спорожнення шлунку може призвести до погіршення контролю глікемії. Застосування препаратів, які імітують або підсилюють функцію ендогенних інкретинів, сповільнює спорожнення шлунку та поліпшує контроль глікемії. У пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу бариатричні операції зменшують споживання їжі та масу тіла, причому їхній вплив на глікемічний контроль передуює зменшенню маси і не корелює зі ступенем втрати маси. Наразі інтенсивно вивчаються механізми, що відповідають за поліпшення глікемічного контролю після бариатричних процедур, особливо підвищення рівня циркулюючих інкретинів, що стимулюються вивільненням нутрієнтів у кишечнику та сприяють зменшенню маси тіла незалежно від глікемічного контролю. Зроблено висновок, що шлунок слід розглядати не лише як негативний, але й позитивний модифікувальний фактор, вплив на який може поліпшити результати лікування та тривалого ведення хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетичний гастропарез, бариатрична хірургія.

SUMMARY

The stomach in diabetes: an assistant or an opponent?

Tkach S.

The results of experimental and clinical studies indicate that in patients with diabetes, the stomach is often the cause of various dyspeptic symptoms, and the impaired gastric emptying may be accompanied by a worsening of glycemic control. The use of drugs that acts as endogenous incretins, inhibits gastric emptying and improves glycemic control. Different methods of bariatric surgery in patients with obesity and type 2 diabetes reduce food intake and body weight, and their effect on glycemic control precedes weight loss and does not correlate with the degree of weight loss. Currently, the mechanisms responsible for improving

glycemic control after bariatric surgery are intensively studied, such as increasing the level of circulating incretins stimulated by the release of nutrients in the intestine and contributing to weight loss regardless of glycemic control. It was concluded that the stomach should be considered not only as a negative, but also

as a positive modifying factor, the effect of which can improve the results of treatment and prolonged management of patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic gastropathy, bariatric surgery.

Дата надходження до редакції 16.07.2018 р.