

УДК:616.379-008.64+616.36-004.2]-008.9-074:577.17

**Зв'язок метаболічних показників з рівнем адипокінів у хворих з
неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2
типу**

Журавльова Л.В., Огнєва О.В.

Харківський національний медичний університет, Харків

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) виділена як самостійна нозологічна одиниця, яка включає такі стадії, як: стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, фіброз та цироз печінки, у наслідку якого можливий розвиток гепатоцелюлярної карциноми [9, 13]. НАЖХП зустрічається у всіх вікових категоріях, але найбільшому ризику підлягають особи с ознаками метаболічного синдрому. Саме в цій групі, що включає пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням, частота розвитку НАЖХП коливається в межах 70—100 % [5], при їх поєднанні значно прискорюється розвиток та прогресування цього захворювання.

Надлишок жирової тканини в абдомінальній області, нейрогормональні порушення, супутні цьому типу ожиріння, грають важливу роль в розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності (ІР) та пов'язаних з нею метаболічних порушень. Збільшення об'єму жирових

клітин супроводжується зменшенням щільності інсулінових рецепторів на їх поверхні та підвищення їх ІР [7,10,11]. Відомо, що адипоцити складають найбільшу ендокринну тканину, що синтезує велику кількість біологічно активних речовин – адипоцитокінів [6,11,14], серед них – резистин та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α).

Резистин розглядається в літературі як патогенний фактор для підвищення розвитку ожиріння та ІР, він функціонує як сигнал до зниження інсулін-стимульованого захвату глюкози [3]. Вірогідно, цей гормон може регулювати масу жиру та підвищується при диференціації адипоцитів [3,12]. Крім того, резистин згадується деякими авторами як «внутрішньопечінковий цитокін», який впливає на біологію та створює прозапальну дію в зірчастих клітинах печінки, ключових модуляторах фіброзу [7,11].

Існують підтвердження того, що ІР та ФНП- α є компонентами запального процесу, що пов'язує ожиріння з ЦД [1,12]. Проведені дослідження свідчать про те, що цей адипокін приймає участь в регуляції обміну вуглеводів та ліпідів, індукує ІР в жировій тканині та м'язах, у жировій тканині ФНП- α пригнічує гени, залучені в процес засвоєння і депонування неестерифікованих жирних кислот і глюкози і підвищує експресію генів, що беруть участь в транскрипції факторів ліпо- і адипогенезу [1]. Вплив ФНП- α на функцію печінки здійснюється за

рахунок його здатності проявляти цитотоксичну дію та стимулювати процеси апоптозу [8,12].

Вивчення взаємозв'язків між продукцією адипокінів і формуванням НАЖХП на фоні ЦД 2 типу та ожиріння, може дозволити наблизитися до розуміння механізмів розвитку ураження печінки при даній коморбідній патології та оптимізувати відповідні профілактичні стратегії.

Мета дослідження - вивчення взаємозв'язків між плазмовою концентрацією резистину, ФНП- α та показниками вуглеводного, ліпідного обміну, індексом маси тіла (ІМТ) у хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу в залежності від фенотипу.

Об'єкт та методи дослідження

В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного відділень КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» м. Харкова було обстежено 70 хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу віком від 40 до 62 років. Хворі були розділені на 2 підгрупи: 1 підгрупу складала 20 осіб з НАЖХП, ЦД 2 типу та нормальною масою тіла, 2 підгрупу – 50 хворих на НАЖХП, ЦД 2 типу з ожирінням. Всі обстежені хворі не мали перенесених раніше вірусних гепатитів, була виключена наявність алкоголізму. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Групи були репрезентативні за віковим та статевим складом.

Діагноз «ЦД» формулювався відповідно класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999) [4]. Для верифікації діагнозу проводилося визначення стану вуглеводного обміну: дослідження рівня глюкози в сироватці крові натще (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) - глюкозооксидантним методом за допомогою набору «Діабет-тест» (Росія), концентрації імунореактивного інсуліну - твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом з використанням набору реактивів «DRG» (Німеччина). Розраховувався НОМА-ІР (Homeostasis model assessment), що є критерієм ІР, за формулою: $НОМА-ІР = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$.

Діагноз НАЖХП формулювався відповідно до класифікації МКХ-10, 1998 р. (К 76.0. Жирова дегенерація печінки). Встановлення та верифікація діагнозу НАЖХП проводилося на підставі результатів комплексного клініко-лабораторного, біохімічного та інструментального обстеження відповідно до стандартів обстеження хворих з гастроентерологічною патологією [2].

Оцінку трофологічного стану проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997). Ожиріння було діагностовано при $ІМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$. У пацієнтів було констатовано абдомінальне ожиріння відповідно загальноприйнятим критеріям (окружність талії (ОТ) > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок).

Розраховували коефіцієнт відношення обсягу талії (ОТ) до обсягу стегон (ОС).

Визначення рівня ліпідів (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ)) у плазмі крові проводилося за допомогою набору реактивів «DaspectroMed» (Молдова) ферментативно-фотометричним методом. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою Фрідвальда: $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$. Рівень ХС ЛПДНЩ визначали за допомогою формули: $ХС\ ЛПДНЩ = ТГ : 2,18$.

Рівень резистину визначався імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «BioVendor» (Чехія), рівень ФНП-α - імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-бест» (Росія).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм BIOSTAT версія 4.03 і STATISTICA версія 6.1.

Результати та обговорення

Як видно з таблиці 1, хворі на НАЖХП з ЦД 2 типу та ожирінням продемонстрували достовірну різницю між показниками вуглеводного (підвищення ГКН, імунореактивного інсуліну, HbA1c, НОМА-IR) та

ліпідного (підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та зниження ХС ЛПВЩ) обміну у порівнянні між обома підгрупами (найгірші показники спостерігалися в 2-й підгрупі) та з контрольною групою, ці зміни були очікуваними у хворих з даною патологією. Індекс ОТ/ОС достовірно зростав в обох підгрупах хворих, збільшуючись разом з ІМТ.

Крім цього, рівень резистину та ФНП- α значно підвищувався у хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу і був максимально високим у хворих при наявності ожиріння. Дисперсійний аналіз виявив достовірність різниці між показниками даних адипокінів між усіма дослідженими групами.

Таблиця 1. Показники вуглеводного, ліпідного обміну та плазмового рівня резистину і ФНП- α у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу в залежності від фенотипу

група	Група контролю (n=20)	1 підгрупа (n=20)	2 підгрупа (n=50)
Резистин (нг/мл)	4,87±0,11	8,06±0,23*	10,0±0,11*/**
ФНП-α (пкг/мл)	24,19±1,06	86,4±1,21*	96,65±0,72*/**
ОТ/ОС	0,79±0,01	0,87±0,01*	1,00±0,01*/**
Інсулін (мкОД/мл)	8,71±0,49	13,07±0,24*	22,23±0,17*/**

ГКН (ммоль/л)	4,04±0,08	9,17±0,30*	10,34±0,27*/**
НbA1c (%)	4,66±0,11	9,56±0,42*	10,07±0,27*/**)
НОМА IR (мкОД/мл×ммоль/л)	1,57±0,09	5,37±0,26*	10,25±0,30*/**
ЗХС (ммоль/л)	3,81±0,09	6,70±0,22*	7,05±0,14*/**)
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,42±0,04	1,09±0,01*	1,07±0,14*/**)
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	1,93±0,11	4,34±0,22*	4,56±0,12*/**)
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,46±0,03	1,26±0,05*	1,42±0,05*/**)
ТГ (ммоль/л)	1,04±0,06	2,79±0,10*	3,14±0,11**/**)

*- $p < 0,001$ в порівнянні з групою контролю

**- $p < 0,001$ при порівнянні 1 та 2 підгрупи

**)- $p < 0,05$ при порівнянні 1 та 2 підгрупи

Таблиця 2. Кореляційні взаємозв'язки показників вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ з рівнем резистину та ФНП- α у хворих на НАЖХП, ЦД 2 типу та різним фенотипом

Показник	Резистин		ФНП- α	
	1 підгрупа	2 підгрупа	1 підгрупа	2 підгрупа
ІМТ	0,36	0,84*	0,39	0,69*
ОТ/ОС	0,16	0,79*	0,14	0,66*

Інсулін	0,36	0,80*	0,37	0,78*
ГКН	0,18	0,68*	0,15	0,46*
НbA1c	0,15	0,55*	0,11	0,52*
НОМА-IR	0,13	0,61*	0,15	0,64*
ЗХС	0,34	0,65*	0,25	0,68*
ХС ЛПВЩ	-0,16	-0,63*	-0,13	-0,58*
ХС ЛПНЩ	0,33	0,48*	0,22	0,57*
ХС ЛПДНЩ	0,11	0,64*	0,20	0,67*
ТГ	0,11	0,64*	0,20	0,66*

0,7 – 1 – сильна залежність, 0,3 – 0,69 – середня залежність, 0 – 0,29 – слабка залежність

*- $p < 0,05$ при порівнянні 1 та 2 підгрупи

Проведений кореляційний аналіз (таблиця 2) показав, що рівень резистину та ФНП- α в плазмі крові достовірно прямо корелював з усіма дослідженими показниками вуглеводного та ліпідного обміну (окрім ХС ЛПВЩ, де була негативна кореляція), а також з індексом ОТ/ОС і ІМТ. Важливо відмітити, що кореляційний зв'язок усіх показників достовірно ($p < 0,05$) зростав в 2-й підгрупі, тобто при наявності ожиріння, що підтверджує той факт, що ожиріння, переважно за абдомінальним типом, є провідним етіологічним фактором в патогенезі молекулярних та клітинних

механізмів взаємодії імунних та метаболічних процесів у хворих на ЦД 2 типу [1,6]. Продемонстроване зростання рівня резистину та ФНП- α асоційовано із збільшенням кількості вісцерального жиру і вираженістю дисліпідемії та ІР [10].

Отримані нами дані узгоджуються з загальноприйнятими уявленнями про атерогенні властивості резистину та ФНП- α та їх здатність посилювати наростання обмінних розладів, зокрема вуглеводного та ліпідного [12].

Висновки

1. Виявлені зміни вуглеводного та ліпідного обмінів демонструють взаємозв'язок метаболічних та гормональних змін у хворих на НАЖХП з наявністю ЦД 2 типу, що достовірно посилюється при ожирінні.
2. У хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, особливо із супутнім ожирінням, переважно за абдомінальним типом, спостерігається дисфункція жирової тканини, ознакою якої є збільшена продукція гормонів жирової тканини – резистину та ФНП- α .
3. Прогресування НАЖХП при наявності у хворих ЦД 2 типу та ожиріння багато в чому обумовлюється надлишком інсуліну та порушенням обміну ліпідів, а також профіброгенними та прозапальними ефектами резистину і ФНП- α .

4. Вивчення динаміки змін рівня цих адипокінів дадуть змогу оптимізувати відповідні діагностичні стратегії.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком є ретельне дослідження участі гормонів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі НАЖХП, зокрема при поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням. Рання діагностика НАЖХП і виявлення можливих факторів ризику її несприятливого перебігу є найважливішим завданням клініцистів.

Список використаної літератури

1. Балаболкин М.И. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете тип 2 / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская, Г.Г. Мамаева // Пособие для врачей. – Москва, 2007. – С. 28-29.
2. Беркало Л.В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін. // За ред. І.П. Кайдашева.— Полтава, 2003.— С. 320.

3. Вербовой А. Уровни эндотелина-1, резистина и инсулинорезистентность при разной степени нарушений углеводного обмена / А. Вербовой, Е. Скудаева, А. Пашенцева // Врач. - 2012. - №6. – С. 21.
4. Тронько Н.Д. Современная классификация сахарного диабета / Н.Д. Тронько, А. С. Ефимов, Б.Н. Маньковский. // Эндокринология. – 2001. – Т.6. - №1. – С.128-131.
5. Фадеенко Г.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить? / Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - №1(45). - С. 55-61.
6. Antuna-Puente B. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity / B. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi // Diabetes Metab. - 2008. - №34(1). - С. 2-11.
7. Argentou M. Adipokine Serum Levels Are Related to Liver Histology in Severely Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery / M. Argentou, D.G. Tiniakos, M. Karanikolas, M. Melachrinou, M.G. Makri, Ch.K. and F. Kalfarentzos // Obesity Surgery. – 2009. – Vol. 19(9). – P. - 1313-1323.
8. Chen F.L. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages / F.L. Chen , Z.H. Yang, X.C. Wang et al. // Mol. Cell. Biochem. – 2010. - №337(1–2). – С. 193–199.
9. Dowman J.K. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis/ J.K. Dowman, J.W.

Tomlinson, P.N. Newsome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011- Vol. 33(5) - P. 525-540.

10. Gnacinska M. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska, S. Malgorzewicz, W. Lysiak-Szydłowska, K. Sworczak // Endokrynol. Pol. – 2010. - №61(1). – С. 36–41.

11. Hagymasi K. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi , P. Reismann, K. Racz, Z. Tulassay // Orv. Hetil. – 2009. - №150(48). – С. 2173–2181.

12. Hivert M. F. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor α with insulin resistance [Text] / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, C. S. Fox [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 2008. - Vol. 93. - P. 3165–3172.

13. Pacifico L. Functional and morphologicalvascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico, C. Anania, F. Martino et al. // Hepatology.- 2010.- №52 (5). - С. 1643-1651.

14. Polyzos S.A. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos et al. // Med. Hypotheses. - 2010. - №74(6).- P. 1089–1090.

**ЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ З РІВНЕМ АДІПОКІНІВ
У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ
ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Л.В. Журавльова, О.В. Огнева

Було обстежено 70 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла і ожирінням та 20 практично здорових осіб. Встановлений зв'язок між рівнем резистину, фактору некрозу пухлин-альфа і показниками вуглеводного, ліпідного обміну та індексом маси тіла. Відмічено достовірне зростання плазмового рівня резистину, фактору некрозу пухлин-альфа у хворих з даною коморбідною патологією.

Ключові слова: Неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, фактор некрозу пухлин-альфа, резистин.

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С УРОВНЕМ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Л.В. Журавлева, Е.В. Огнева

Было обследовано 70 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с нормальной массой тела и ожирением и 20 практически здоровых лиц. Установлена связь между уровнем резистина, фактора некроза опухолей-альфа и показателями углеводного, липидного обмена и индексом массы тела. Отмечено

достоверное увеличение плазменного уровня резистина, фактора некроза опухолей-альфа у больных с данной коморбидной патологией.

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, ожирение, фактор некроза опухолей-альфа, резистин.

INTERRELATIONSHIP OF METABOLIC INDICATORS WITH LEVEL OF ADYPOKINS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravleva, O.V Ogneva

There were examined 70 patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus with normal weight and obesity and 20 healthy individuals. It was noted the interrelationship between the levels of resistin, tumor necrosis factor-alpha and indicators of carbohydrate and lipid metabolism and body mass index. It was established a significant increase in plasma levels of resistin, tumor necrosis factor-alpha in patients with this comorbid disorder.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, tumor necrosis factor-alpha, resistin.