

Влияние резистина на липидный метаболизм у больных с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела и ожирением

The influence of resistin on lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body weight and obesity

Журавлева Л.В., Харьковский национальный медицинский университет, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины №3

Огнева Е.В., Харьковский национальный медицинский университет, ассистент кафедры внутренней медицины №3

Zhuravlyova L.V., Kharkiv National Medical University, MD, professor, chief of the Department of Internal Medicine №3

Ogneva E.V., Kharkiv National Medical University, assistant of the Department of Internal Medicine №3

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №3

Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine №3

Журавлева Лариса Владимировна, почтовый адрес: г. Харьков, пр. Науки, 4, ХНМУ, кафедра внутренней медицины №3; e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com, тел. моб.: +380504002195.

# **Влияние резистина на липидный метаболизм у больных с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела и ожирением**

**Журавлева Л.В., Огнева Е.В.**

*Кафедра внутренней медицины № 3*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Целью исследования было изучение взаимосвязей между плазменной концентрацией резистина и показателями липидного обмена у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и при ее сочетании с ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 70 больных с НАЖБП и при ее сочетании с ожирением, а также 20 практически здоровых лиц. Проведен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных (в том числе пункционная биопсия печени 8 больным) обследований больных.

Результаты. Установлена прямая связь между уровнем резистина и показателями липидного обмена в обеих группах больных. Отмечено достоверное повышение плазменного уровня резистина, а также ухудшение показателей обмена липидов во всех группах больных по сравнению с контрольной и наиболее выраженными изменениями у больных с НАЖБП и ожирением.

Заключение. Установленные взаимосвязи между уровнем резистина и показателями липидного обмена свидетельствуют о том, что повышение уровня резистина может отражать наличие дислипидемии у больных с НАЖБП с ожирением и без него. С целью определения нарушений липидного метаболизма рекомендуется определение уровня резистина у больных с НАЖБП, особенно при наличии сопутствующего ожирения. Больных с показателями уровня резистина ( $>8,06 \pm 0,23$  нг/мл) следует относить к группе риска прогрессирования дислипидемии.

**Ключевые слова:** Неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, резистин.

# **The influence of resistin on lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body weight and obesity**

**Zhuravlyova L., Ogneva O.**

*Department of internal medicine №3*

*Kharkiv National Medical University*

The study was designed to assess the relationship between the level of plasma concentration of resistin and indices of the lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its combination with obesity.

Materials and methods. It were examined 70 patients with non-alcoholic fatty liver disease and its combination with obesity, as well as 20 healthy individuals. The study was carried out using the following methods: clinical, laboratory and instrumental (including liver biopsy).

Results. It was found an inverse relationship between the level of resistin and the levels of the indices of lipid metabolism in both groups of patients. There was established the significant increase of plasma level of resistin, and also impairment of lipid metabolism indices in all groups in comparison with the controls, and most pronounced changes in patients with NAFLD and obesity.

Conclusion. The established relationships suggests that the increase resistin may represent the presence of dyslipidemia in patients with NAFLD and its combination with obesity. In order to determination the disorder of the lipid metabolism is recommended to determine the level of resistin in patients with NAFLD, especially in presence of obesity. Patients with the level of resistin ( $>8,06 \pm 0,23$  ng/ml) should refer to the risk of progression of dyslipidemia.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease, obesity, resistin.

УДК: 616.36-003.826-008. 9-056.257-056.1-092-078:57.083.3

**Влияние резистина на липидный метаболизм у больных с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела и ожирением**

**Журавлева Л.В., Огнева Е.В.**

*Кафедра внутренней медицины № 3*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **Введение**

«Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, верифицированной при помощи визуализирующих тестов или гистологического метода исследования в условиях отсутствия других причин развития стеатоза печени: злоупотребления алкоголем, использования стеатогенных лекарственных средств или наследственных заболеваний» [3].

Последние статистические данные утверждают, что НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени в странах Запада: этой патологией страдает 17-46% взрослого населения (различия обусловлены диагностическими методиками, возрастом, полом, этнической принадлежностью пациентов) [1]. По мнению экспертов европейской ассоциации по изучению печени (EASL), распространенность НАЖБП сопоставима с распространенностью метаболического синдрома и его компонентов, наличие которого увеличивает риск развития более тяжелого поражения печени – неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), [6,7]. По данным P. St 1 и соавт. (2015) [10], вероятность обнаружения НАЖБП у пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа, гипертриглицеридемией возрастает до 50-90%.

Наиболее важными факторами риска развития НАЖБП считаются метаболические расстройства, такие как СД 2 типа, ожирение, дислипидемия, а также коморбидность с гипотиреозом, синдромом поликистозных яичников, гипогонадизмом, гипопитуитаризмом, синдромом обструктивного апноэ сна.

В последние годы усиливается акцент на роли питания в возникновении НАЖБП, а именно на том, что чрезмерное употребление насыщенных жиров, простых углеводов, напитков с содержанием сахара провоцирует развитие неалкогольного стеатоза печени, а избыточная калорийность рациона в сочетании с малоподвижным образом жизни, приемом большого количества фруктозы способствует появлению НАСГ [7]. В условиях данного образа жизни НАЖБП может развиваться у пациентов с нормальным индексом массы тела и при отсутствии в анамнезе метаболических нарушений, названных выше.

По мере накопления данных о патогенезе и диагностике НАЖБП, растет количество маркеров, которые объясняют патогенез данного поражения печени.

Увеличение объема висцеральной жировой ткани приводит к системному освобождению белка резистина и проатерогенных интерлейкинов. Обогащенный цистеином 12,5 кДа белок резистин и сходные с ним молекулы представляют собой семейство белков, принимающих участие в процессах воспаления и развития устойчивости к действию инсулина. Он является антагонистом адипонектина. Обладает как паракринным, так и телекринным действием, поскольку имеет рецепторы как в самой жировой ткани, так и в печени. Уровень резистина повышается с увеличением массы тела. Установлена прямая взаимосвязь между уровнем резистина и уровнями липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак, С-реактивного белка и антропометрическими данными (индексом массы тела, окружностью талии и грудной клетки), а также обратная взаимосвязь — с уровнем липопротеинов высокой плотности, что весьма важно для клинической практики. Обсуждается потенциальная роль этого адипокина в качестве связующего звена между ожирением и СД 2 типа [8,9], поскольку в условиях гиперинсулинемии и снижения чувствительности к инсулину в жировой ткани, особенно висцеральной, усиливается липолиз и увеличивается доставка свободных жирных кислот в печень. Печень является первым органом-мишенью действия резистина, ведущего к развитию печеночной инсулинорезистентности (ИР) [2,5]. В результате увеличивается содержание

холестерина липопротеинов низкой плотности, формируется гипертриглицеридемия и снижается содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (что представляет собой «атерогенную триаду») [4,8]. Следовательно, резистин может служить индикатором для определения степени тяжести ИР, ожирения, атеросклероза, интенсивности системного воспаления и при коморбидности с НАЖБП. Резистин служит промотором созревания жировых клеток и выступает как аутокринный регулятор образования продиабетогенных факторов в жировой ткани. Кроме того, этот адипоцитспецифический гормон может быть охарактеризован как пролиферативный, антиапоптотический, провоспалительный и проангиогенный регулятор [6].

Перспективным направлением является тщательное исследование участия резистина как маркера, являющегося объединяющим звеном развития НАЖБП и атерогенеза, у больных как с нормальной массой тела, так и с ожирением. Своевременное выявление вышеуказанных нарушений уровня данных показателей может способствовать улучшению результатов диагностики НАЖБП и дислипидемии.

**Цель исследования** - изучение взаимосвязей между плазменной концентрацией резистина и показателями липидного обмена у больных с НАЖБП и при ее сочетании с ожирением.

#### **Материалы и методы**

В условиях гастроэнтерологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследовано 2 группы больных: 1 группа - 20 больных НАЖБП с нормальной массой тела и 2 группа - 50 больных с НАЖБП и ожирением. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Верификация патологических состояний осуществлялась согласно классификациям МКБ-10 и ВОЗ.

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВОЗ (1997). Согласно индексу Кетле, нормальная масса тела была констатирована

при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, диагноз ожирение выставлялся больным при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Диагноз НАЖБП формулировался согласно с классификацией МКБ-10, 1998 г. (К 76.0. Жировая дегенерация печени). Установка и верификация диагноза НАЖБП проводилась на основании стандартов обследования больных с гастроэнтерологической патологией.

Для верификации диагноза НАЖБП применяли биохимические (с использованием наборов реактивов «Das spectroMed» (Молдова)) и инструментальные методы исследования, которые позволили оценить функциональное состояние печени.

Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. 6 больным была проведена биопсия с последующим морфологическим исследованием биоптатов. В биоптатах больных с наблюдалась переполненность желчью желчных капилляров печеночных протоков, что свидетельствовало о наличии холестаза.

Определение уровня липидов (общего холестерина (ОХС)), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)) в плазме крови проводилось с помощью набора реактивов «Das spectroMed» (Молдова) ферментативно-фотометрическим методом. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридвальда  $\text{ХС ЛПНП} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,2)$ . Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли с помощью формулы:  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} \cdot 2,18$ .

Уровень резистина определялся иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов «BioVendor» (Чехия).

Статистическую обработку результатов исследований при помощи пакетов программ BIOSTAT версия 4.03 и STATISTICA версия 6.1. с использованием критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону. Были использованы стандартные методы описательной статистики, дисперсионного и корреляционного анализа. За уровень достоверности

статистических показателей принято  $p < 0,05$ . Был использован t-критерий Стьюдента в независимых группах с учетом различия в количестве наблюдений.

Во время клинического исследования придерживались предусмотренных в таких случаях мероприятий по безопасности здоровья пациента, защите его прав, человеческого достоинства и морально-этических норма соответственно принципам Хельсинской декларации прав человека, Конвенции Европейского Совета о правах человека и биомедицины в соответствии с законами Украины.

### **Результаты**

Отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение резистина у всех обследованных больных в сравнении с группой контроля с наиболее высокими показателями в группе больных с НАЖБП и ожирением, которые значимо ( $p < 0,001$ ) отличались от показателей резистина в 1 группе (таблица 1).

Установлено повышение уровня ОХС (ммоль/л) в группе больных с НАЖБП и ожирением, который составил ( $7,05 \pm 0,14$ ) и был достоверно повышен относительно показателя в контрольной группе ( $3,81 \pm 0,08$ ;  $p < 0,05$ ), а в сравнении с показателями в 1 группе показатель ОХС был не достоверно выше - ( $6,7 \pm 0,22$ ;  $p > 0,05$ ); наиболее отчетливое повышение уровня ТГ (ммоль/л) наблюдалось у больных 2 группы ( $3,14 \pm 0,11$ ) по сравнению с больными 1 группы ( $2,79 \pm 0,10$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе контроля ( $1,04 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень ХС ЛПВП (ммоль / л) в группе больных с ожирением составил ( $1,06 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) относительно контрольной группы ( $1,42 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ), по сравнению с показателями 1 группы ( $1,09 \pm 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Наиболее высокий уровень ХС ЛПНП (ммоль/л) наблюдалось у больных 2 группы ( $4,56 \pm 0,12$ ) по сравнению с больными в группе контроля ( $1,75 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ), а по сравнению с 1 группой - ( $4,34 \pm 0,05$ ,  $p > 0,05$ ). Уровень ХС ЛПОНП (ммоль / л) в группе больных с НАЖБП и ожирением составил ( $1,42 \pm 0,05$ ) относительно контрольной группы ( $0,46 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ), по сравнению с показателями 1 группы ( $1,27 \pm 0,05$ ;  $p > 0,05$ ), таблица 2.

Таким образом, у обследованных больных с НАЖБП и при ее сочетании с



ожирением обнаружены нарушения липидного обмена, отражавшие изменения функционального состояния печени. Контроль за состоянием данного вида обмена имеет прогностическое значение для диагностики состояния печени у больных НАЖБП, особенно при наличии ожирения.

Отмечены корреляционные связи резистина с некоторыми показателями липидного обмена обследованных больных, в основном, во 2 группе (таблица 3).

Корреляционный анализ выявил достоверную связь резистина с ОХС ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$  - 1 группа;  $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$  - 2 группа), ТГ ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,05$  - 2 группа), ХС ЛПВП ( $r = -0,63$ ,  $p < 0,05$  - 2 группа), ХС ЛПНП ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$  - 1 группа,  $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$  - 2 группа) и ХС ЛПОНП ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,05$  - 2 группа).

### **Заключение.**

Установленные взаимосвязи между уровнем резистина и показателями липидного обмена свидетельствуют о том, что повышение уровня резистина может отражать наличие дислипидемии у больных с НАЖБП с ожирением и без него.

С целью определения нарушений липидного метаболизма рекомендуется определение уровня резистина у больных с НАЖБП, особенно при наличии сопутствующего ожирения. Больных с показателями уровня резистина ( $>8,06 \pm 0,23$  нг/мл) следует относить к группе риска прогрессирования дислипидемии.

То, что корреляционные связи между исследуемыми показателями были достоверными преимущественно в 2 группе – с НАЖБП и ожирением, говорит об ожирении как о заболевании, способном активизировать не только повышенную выработку адипокинов, но и их влияние на липогенез.

**Баланс резистина ( $M \pm T$ ) у больных НАЖБП с нормальной массой  
тела и ожирением**

Группа	Уровень резистина, нг/мл
Контрольная группа n=20	4,87±0,11
1 группа НАЖБП с нормальной массой тела n=20	8,06±0,23*
2 группа НАЖБП с ожирением n=50	10,00±0,11*/**

Примечание:

\*- $p < 0,001$  при сравнении с группой контроля

\*\* -  $p < 0,001$  при сравнении с показателями 1 группы

**Состояние показателей липидного обмена ( $M \pm m$ ) у больных НАЖБП с нормальной массой тела и ожирением**

Показатели	Конт- рольная группа, n = 20	Группы тематических больных	
		1 группа n = 20	2 группа, n = 50
ОХС, ммоль/л	3,81±0,08	6,7±0,22*	7,05±0,14*
ТГ, ммоль/л	1,04±0,06	2,79±0,10*	3,14±0,11*/**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,04	1,09±0,01*	1,06±0,01*/**
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,93±0,10	4,34±0,22*	4,56±0,12*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,46±0,02	1,27±0,05*	1,42±0,05*

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении с группой контроля

\*\* -  $p < 0,001$  при сравнении с показателями 1 группы

**Корреляция показателей липидного обмена с уровнем резистина у  
больных НАЖБП с нормальной массой тела и ожирением**

Группа	1 группа НАЖБП с нормальной массой тела n=20	2 группа НАЖБП с ожирением n=50
ОХС	r=0,34*	r=0,65*
ХС ЛПВП	r=-0,16	r=-0,63*
ХС ЛПНП	r=0,33*	r=0,48*
ХС ЛПОНП	r=0,11	r=0,76*
ТГ	r=0,11	r=0,66*

Примечание: 0,7 – 1 – сильная зависимость, 0,3 – 0,69 – средняя зависимость, 0 – 0,29 – слабая зависимость

\*-p<0,05

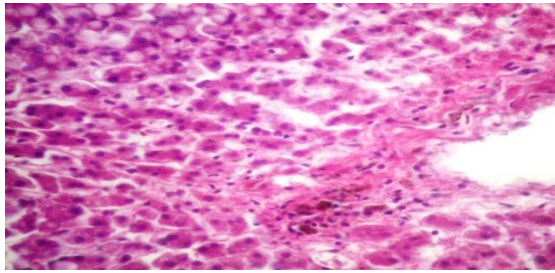


Рис. 1

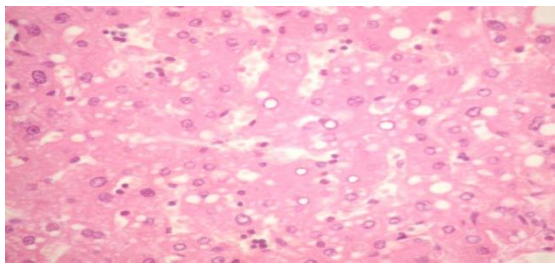


Рис. 2

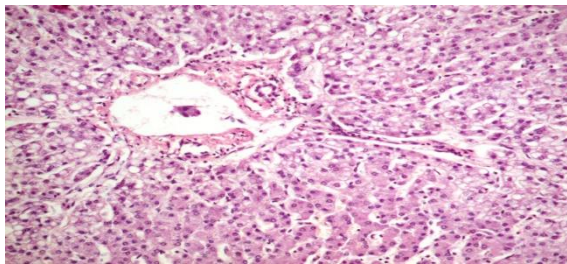


Рис. 3

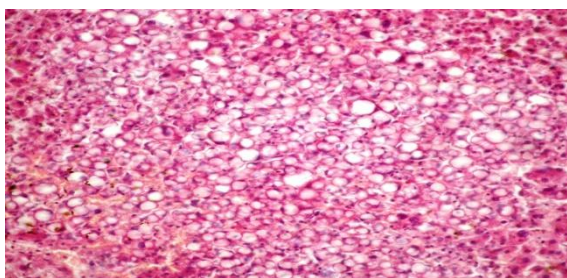


Рис. 4

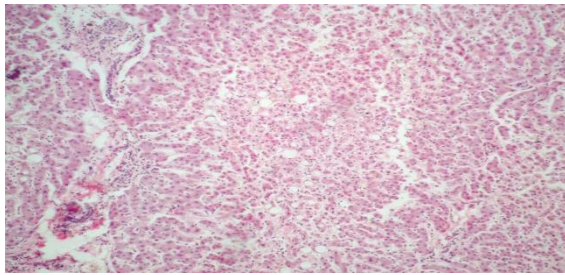


Рис. 5

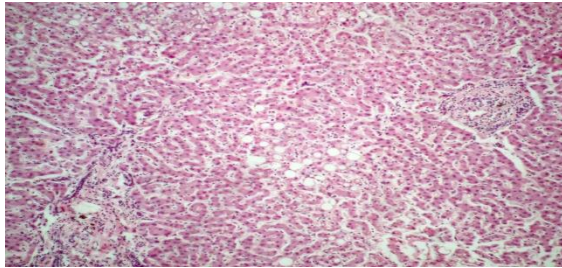


Рис. 6

Рис. 1. Мелко-крупнокапельная жировая дистрофия перипортально расположенных гепатоцитов. Желчные капилляры портальных трактов переполнены желчью. Гематоксилин и эозин,  $\times 400$ .

Рис. 2. «Полые» ядра гепатоцитов на фоне гепатоза. Гематоксилин и эозин,  $\times 400$ .

Рис. 3. Очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов перипоральных зон. Гематоксилин и эозин,  $\times 200$ .

Рис. 4. Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Очаговое полнокровие печеночной паренхимы на фоне полной дезорганизации ее балочной строения. Гематоксилин и эозин,  $\times 200$ .

Рис. 5. Очаговая крупно-мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов преимущественно центральных отделов печеночных долек. Портальные тракты

значительно склерозированы с наличием диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Гематоксилин и эозин, × 100.

Рис. 6. Склероз портальных трактов с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне очагового стеатоза. Гипертрофия стенок печеночных артерий с некоторым сужением их просвета. Гематоксилин и эозин, × 100.

## Список литературы

### Литература

1. Харченко Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: терапевтические возможности L-карнитина. Н.В. Харченко. *Гепатология*, тематичний номер, 2017, с. 28.
2. Христин Т.Н. Значимость гормонов висцеральной жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения. *Вестник клуба панкреатологов*, 2017, №3 (36), сс. 30-32.
3. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, Vol. 55, pp. 2005-2023.
4. Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta*, 2015, Vol. 438, pp. 46–54.
5. Costandi J, Melone M, Zhao A, Rashid S. Human resistin stimulates hepatic overproduction of atherogenic ApoB-containing lipoprotein particles by enhancing ApoB stability and impairing intracellular insulin signaling. *Circ Res.*, 2011, Vol. 108, pp. 727–742.
6. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives. *Biomark Med.*, 2014, Vol. 8, №1, pp. 107–118

7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
8. Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest*, 2016, Vol. 39, pp. 607–615.
9. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol*, 2003, Vol. 24, №4, pp. 225–253.
10. St 1 Per. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease – diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol*, 2015, Vol.21(39), pp. 11077-110.