

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА РІВНЕМ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Журавльова Л. В., Елхаж О. В., Журавльова А. К.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
prof.zhuravlyova@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є компонентом метаболічного синдрому, який асоціюється з ожирінням і є фактором ризику неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1]. НАЖХП охоплює широкий спектр клінічних і патологічних змін, починаючи з простого стеатозу, який зазвичай протікає доброякісно, до неалкогольного стеатогепатиту, що потенційно може прогресувати в цироз печінки [1, 2]. НАЖХП може бути самостійним захворюванням, але, найчастіше, вона діагностується у людей з ЦД 2 типу та іншими метаболічними порушеннями [1–3].

У міру накопичення даних про патогенез і діагностику ЦД 2 типу та НАЖХП, зростає кількість маркерів, які пояснюють спільні шляхи між розвитком метаболічних розладів і формуванням або прогресуванням НАЖХП.

Один з них – інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) — соматомедин С, що утворюється переважно печінкою у відповідь на рівень соматотропного гормону і має потенціуючий вплив на проліферацію і диференціювання клітин всіх тканин. Показано, що інсулін є стимулятором синтезу ІФР-1, з іншого боку — порушення чутливості периферичних тканин (м'язової, жирової) та печінки, що розвивається за умов гіперглікемії у хворих на ЦД 2 типу, веде до зниження концентрації цього показника [4]. ІФР-1 в організмі проявляє інсуліноподібну активність: у м'язах — стимуляція транспорту амінокислот і глюкози, посилення чутливості клітин до інсуліну, в жировій тканині — стимуляція транспорту глюкози, окислення глюкози до CO_2 , включення глюкози в ліпіди, пригнічення ліполізу вісцерального жиру, який супроводжується

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (номер держреєстрації 0118U000950).

Установою, що фінансує дослідження, є МОН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 22.10.2021.

вивільненням величезної кількості вільних жирних кислот (ВЖК) — процесом, що є однією з найважливіших ланок формування НАЖХП [4]. Метаболічні ефекти соматомедина С, аналогічні за механізмом дії до інсуліну, реалізуються через інгібування активності ферменту аденілатциклази. Відзначено зниження цього показника у пацієнтів поряд з підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) [5, 6], а також кореляційний зв'язок ІФР-1 з показниками ліпідного обміну [7, 8]. Крім того, ІФР-1 є інгібітором апоптозу гепатоцитів і розглядається як маркер стеатозу і стеатогепатиту [9–11].

Дослідження демонструють наявність залежності між зниженням рівня ІФР-1 і ступенем вираженості НАЖХП [10–12].

Цікавим напрямком є вивчення ролі ІФР-1, який, завдяки прямому і опосередкованому впливу на стан печінки, прискорює розвиток НАЖХП, особливо за наявності ЦД 2 типу та ожиріння.

Мета роботи — вивчення взаємозв'язків між плазмовими концентраціями ІФР-1 та показниками ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП з різним фенотипом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В умовах гастроентерологічного і ендокринологічного відділень на базі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харкова було обстежено 70 хворих ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП у віці від 40 до 62 років. Хворі були розподілені на 2 групи: 1-шу групу склали 20 осіб з ЦД 2 типу, НАЖХП та нормальною масою тіла, 2-гу групу — 50 хворих ЦД 2 типу, НАЖХП із ожирінням. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Усі дослідження проведено відповідно до принципів, викладених у Гельсінській декларації.

Верифікацію діагнозів здійснювали згідно класифікацій МКХ-10 і ВООЗ. Для уточнення характеру і ступеня ураження печінки проводили вибірково пункційну біопсію (ПБ) печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів у 7 хворих. Всі обстежені пацієнти не мали перенесених раніше вірусних гепатитів, було виключено наявність алкоголізму.

Оцінку трофологічного стану проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997). Ожиріння було діагностовано при $ІМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$.

Визначення рівня ліпідів (загальний холестерин (ХС), холестерину ліпопротеїнів

високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ)) в плазмі крові проводилося за допомогою набору реактивів «Das spectroMed» (Молдова) ферментативно-фотометричним методом. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою Фрідвальда

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПНЩ} &= \\ &= 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (\text{ТГ} / 2,2). \end{aligned}$$

Рівень ХС ЛПДНЩ визначали за допомогою формули:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,18.$$

Рівень ІФР-1 у плазмі крові визначався імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «DRG» (Німеччина).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм BIOSTAT версія 4.03 і STATISTICA версія 6.1. Був використаний t-критерій Стьюдента в незалежних групах з урахуванням різниці в кількості спостережень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В одному з наших досліджень ми вже надавали деякі дані щодо вивчення ІФР-1 та його зв'язку з показниками ліпідограми [13]. У цій статті додатково наведено дані результатів ПБ печінки та їх обговорення.

Згідно з отриманими даними (табл. 1), у хворих з ЦД 2 типу, НАЖХП та ожирінням виявлено вірогідну різницю між показниками ліпідного обміну (підвищення ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ і зниження ХС ЛПВЩ) при порівнянні між двома гру-

пами і з контрольною групою. Найбільші порушення були продемонстровані в групі с коморбідною патологією та ожирінням. При вивченні результатів дослідження ІФР-1 (табл. 2), продемонстровано значне зниження даного показника у хворих з ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП. Найбільш низький рівень ІФР-1 виявлено у хворих з коморбідною патологією та ожирінням. Було продемонстровано вірогідну відмінність при порівнянні показників ІФР-1 між дослідженими групами в результаті проведення дисперсійного аналізу.

Нами було досліджено кореляційні зв'язки між рівнем соматомедуліну-С та показниками ліпідного обміну й ІМТ. Виявлено зворотню кореляцію між ІФР-1

та ІМТ ($r = -0,71$, $p < 0,05$ — 1-ша група; $r = -0,82$, $p < 0,05$ — 2-га група), ІФР-1 та ЗХС ($r = -0,26$, $p < 0,05$ — 1-ша група; $r = -0,42$, $p < 0,05$ — 2-га група), ІФР-1 та ХС ЛПНЩ ($r = -0,20$, $p < 0,05$ — 1-ша група; $r = -0,43$, $p < 0,05$ — 2-га група), ІФР та ХС ЛПДНЩ ($r = -0,17$, $p > 0,05$ — 1-ша група; $r = -0,68$, $p < 0,05$ — 2-га група), ІФР та ТГ ($r = -0,17$, $p > 0,05$ — 1-ша група; $r = -0,68$, $p < 0,05$ — 2-га група). А також пряма кореляційна залежність між ІФР-1 та ХС ЛПВЩ $r = 0,20$, $p < 0,05$ — 1-ша група; $r = 0,43$, $p < 0,05$ — 2-га група).

Важливо відзначити, що кореляції між дослідженими показниками достовірно ($p < 0,05$) посилювалася у хворих у групі з поєднаною патологією та ожирінням.

Таблиця 1

Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки з нормальною масою тіла та з ожирінням

Група	Рівень ІФР-1
Контрольна група n = 20	275,3 ± 5,98 нг/мл
1-ша група НАЖХП + ЦД 2 типу, n = 20	143,9 ± 2,58* нг/мл
2-га група НАЖХП + ЦД 2 типу з ожирінням, n = 50	130,9 ± 1,84*/** нг/мл

Примітка:

* $p < 0,001$ у порівнянні з групою контролю;

** $p < 0,001$ при порівнянні між 1-ю і 2-ю групами.

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки з нормальною масою тіла та з ожирінням

Група	Група контролю (n = 20)	1-ша група (НАЖХП + ЦД 2 типу), (n = 20)	2-га група НАЖХП, ЦД 2 типу з ожирінням, (n = 50)
ЗХС (ммоль/л)	3,81 ± 0,09	6,70 ± 0,22*	7,05 ± 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*/*)
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,42 ± 0,04	1,09 ± 0,01*	1,07 ± 0,14*/*)
ТГ (ммоль/л)	1,04 ± 0,06	2,79 ± 0,10*	3,14 ± 0,11**/*)

Примітка:

* $p < 0,001$ у порівнянні з групою контролю;

** $p < 0,001$ при порівнянні між 1-ю і 2-ю групами;

*) $p < 0,05$ при порівнянні між 1-ю і 2-ю групами.

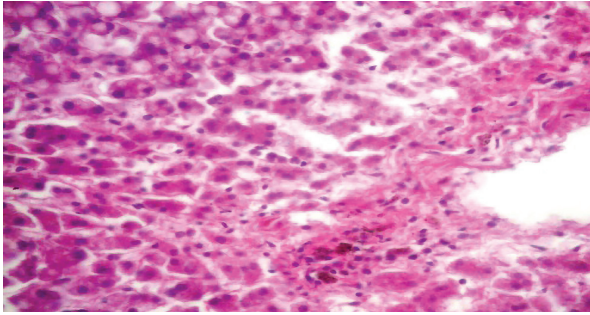


Рис. 1. Дрібно-крупнокрапельна жирова дистрофія перипортально розташованих гепатоцитів. Жовчні капіляри портальних трактів переповнені жовчу. Гематоксилін і еозин, $\times 400$.

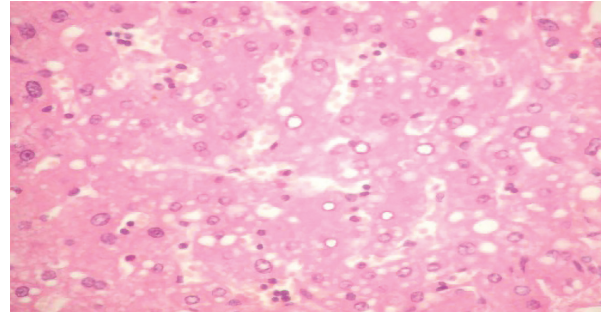


Рис. 2. «Порожністі» ядра гепатоцитів на фоні гепатозу. Гематоксилін і еозин, $\times 400$.

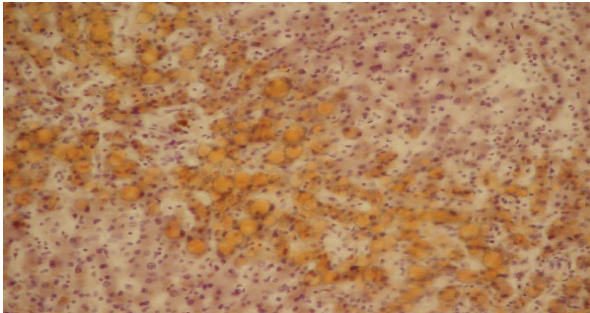


Рис. 3. Наявність суданофільних гранул в цитоплазмі гепатоцитів. Судан 3 на жир, $\times 200$.

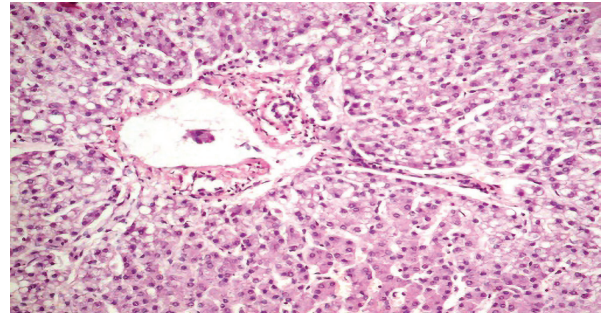


Рис. 4. Осередкова крупнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів перипортальних зон. Гематоксилін і еозин, $\times 200$.

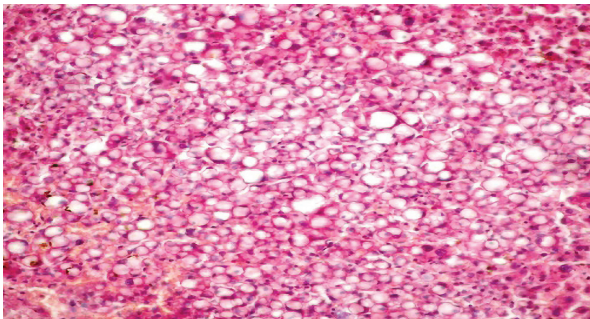


Рис. 5. Великокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів. Осередкове повнокров'я печінкової паренхіми на тлі повної дезорганізації її балочної будови. Гематоксилін і еозин, $\times 200$.

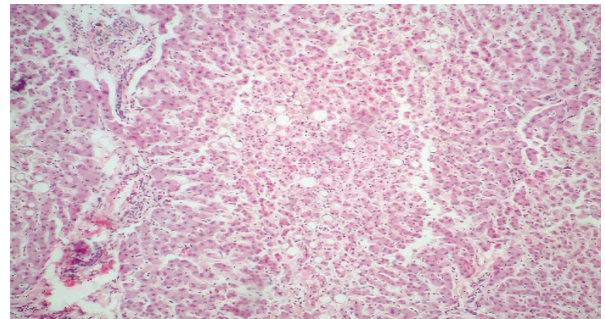


Рис. 6. Осередкова велико-дрібнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів переважно центральних відділів печінкових часточок. Портальні тракти значно склерозовані з наявністю дифузної лімфогістіоцитарної інфільтрації. Гематоксилін і еозин, $\times 100$.

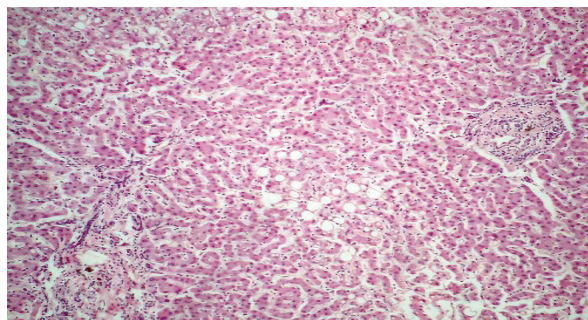


Рис. 7. Склероз портальних трактів з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією на тлі осередкового стеатоза. Гіпертрофія стінок печінкових артерій з деяким звуженням їх просвіту. Гематоксилін і еозин, $\times 100$.

Це говорить про ожиріння, як про провідний фактор в патогенезі молекулярно-клітинних механізмів взаємодії метаболічних процесів у хворих на ЦД 2 типу [1, 8].

Продемонстроване зниження рівня ІФР-1, асоційоване зі збільшенням ІМТ і погіршенням показників ліпидограми. Це узгоджується з існуючими даними про здатність ІФР-1 регулювати обмінні процеси, надаючи ендокринну, пара- і аутокринну дію [3].

В рамках даного дослідження 7 обстежених хворих була проведена ПБ печінки з подальшою гістологічною оцінкою біоптатів, а саме, трьом хворим 1-ої групи і чотирьох хворим 2-ї групи.

У хворих 1-ої групи з ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП та нормальною масою тіла увагу звертала наявність «порожніх» ядер гепатоцитів на фоні гепатозу (рис. 2),

а також переповненість жовцю жовчних капілярів (ознака стеатогепатиту) (рис. 1), наявність суданофільних гранул в цитоплазмі гепатоцитів (рис. 3).

У пацієнтів 2-ої групи, хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП та ожирінням, мала місце картина осередкової крупнокрапельної жирової дистрофії гепатоцитів перипортальних зон (рис. 4), виявлено ознаки осередкової крупно-дрібнокрапельної жирової дистрофії гепатоцитів переважно центральних відділів печінкових часточок, портальні тракти були значно склерозовані з наявністю дифузної лімфогістіоцитарної інфільтрації, зокрема на тлі осередкового стеатозу — ознаки фіброзу печінки (рис. 6, 7). Спостерігалось осередкове повнокров'я печінкової паренхіми на тлі повної дезорганізації її балкової будови — ознака стеатогепатиту (рис. 5).

ВИСНОВКИ

Зниження рівня ІФР-1 та порушення ліпідного обміну знаходяться у тісних взаємозв'язках у хворих з ЦД 2 типу при поєднанні з НАЖХП (про що свідчить кореляційний аналіз). Це впливає на прогресування патологічних змін у печінці у хворих з поєднаною патологією, зокрема,

при наявності супутнього ожиріння у хворих. Подальше отримання знань про додаткові шляхи, завдяки яким ІФР-1 здійснює свій вплив, сприятиме визначенню належної ролі ІФР-1 в механізмах формування і перебігу НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Drapkina OM, Korneeva ON. *Ration Pharmacother Cardiol* 2016;12(4): 424-429.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *Hepatology* 2012;55: 2005-2023.
3. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: EASL-EASD-EASO: *J Hepatol* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
4. Balabolkin MI, Dedov II, Klebanova EM, et al. Insulinovaya rezistentnost: molekulyarno-geneticheskiye mekhanizmy razvitiya. diagnostika i korrektsiya pri sakharanom diabete tip 2, *Moskva*, 2007: 28-29.
5. Alderete TL, Courtney EB, et al. *J Obesity* 2010;5: 1-6.
6. List EO, Berryman DE, et al. *Endocrinology* 2014;155: 1793-1805.
7. Succurro E, Arturi F, et al. *Eur J Endocrinol* 2010;163: 75-80.
8. Zhongbo L, Jose C, et al. *Diabetes* 2016;65(12): 3598-3609. <https://doi.org/10.2337/db16-0649>.
9. Colak V, Yasar S, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(3): 255-261.
10. García-Galiano D, Espejo I, et al. *Obes Surg* 2007;17(4): 493-503.
11. Xu L, Xu C, et al. *PLoS One* 2012;7: 44136.
12. Fusco A, Miele L, D'Uonno A, et al. *Clin Endocrinol* 2012;77: 531-536.
13. Zhuravlova LV, Ogneva OV. *Bukovinskiy Med Visn* 2012;4(64): 68-71.

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ
ТА РІВНЕМ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-1
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Журавльова Л. В., Елхаж О. В., Журавльова А. К.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
prof.zhuravlyova@gmail.com*

Актуальність. Цукровий діабет 2 типу в клінічній практиці часто поєднується з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням. Цікаво дослідити механізми, що є поєднуючими ланками в патогенезі розвитку вищенаведених метаболічних порушень. **Метою** дослідження було вивчення взаємозв'язків між плазмовими концентраціями інсуліноподібного фактора росту та показниками ліпідного обміну у хворих з цукровим діабетом 2 типу й неалкогольною жировою хворобою печінки з різним фенотипом.

Матеріали та методи. Обстежено 70 пацієнтів, включаючи осіб з цукровим діабетом 2 типу, неалкогольною жировою хворобою печінки з нормальною масою тіла ($n = 20$), хворих на цукровий діабет 2 типу, неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням ($n = 50$), а також 20 практично здорових осіб. Проведено комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних (в тому числі пункційна біопсія печінки 7 хворим) досліджень.

Результати. Встановлено зв'язок між рівнем інсуліноподібного фактору росту-1 та показниками ліпідного обміну, індексом маси тіла. Відзначено достовірне зниження плазмового рівня інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих з наданою коморбідною патологією.

Висновок. Зниження рівня інсуліноподібного фактору росту-1 та порушення ліпідного обміну знаходяться у тісних взаємозв'язках у хворих з цукровим діабетом 2 типу при поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (про що свідчить кореляційний аналіз). Це впливає на прогресування патологічних змін у печінці у хворих з поєднаною патологією, зокрема, при наявності супутнього ожиріння у хворих. Подальше отримання знань про додаткові шляхи, завдяки яким інсуліноподібний фактор росту-1 здійснює свій вплив, сприятиме визначенню належної ролі інсуліноподібного фактору росту-1 в механізмах формування і перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, інсуліноподібний фактор росту-1.

**THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC PARAMETERS
AND THE LEVEL OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH COMORBID PATHOLOGY**

L. V. Zhuravlyova, O. V. Elhaj, A. K. Zhuravlyova

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
prof.zhuravlyova@gmail.com*

Relevance. Type 2 diabetes in clinical practice is often combined with non-alcoholic fatty liver disease and obesity. It is interesting to investigate the mechanisms that are the connecting links in the pathogenesis of the development of the above metabolic disorders. **The purpose** of the study was to examine the relationship between plasma concentrations of insulin-like growth factor-1 and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease with different phenotypes.

Materials and methods. 70 patients were examined, including persons with type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease with normal body weight ($n = 20$), patients with type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease with obesity ($n = 50$), as well as 20 healthy individuals. A complex of clinical, laboratory and instrumental (including puncture liver biopsy in 7 patients) studies was carried out.

Results. The relationship between the level of insulin-like growth factor-1 and lipid metabolism, and body mass index has been established. There was a significant decrease in plasma levels of insulin-like growth factor-1 in patients with comorbid pathology.

Conclusion. Decreased levels of insulin-like growth factor-1 and impaired lipid metabolism are closely related in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with nonalcoholic fatty liver disease (as evidenced by correlation analysis). This affects the progression of pathological changes in the liver in patients with combined pathology, in particular, in the presence of concomitant obesity in patients. Further study of the additional ways in which insulin-like growth factor-1 exerts its effect will help determine the proper role of insulin-like growth factor-1 in the mechanisms of formation and course of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, insulin-like growth factor-1.