

УДК:616.36-003.826:616.379-008.64:577.175.8

**Лептин, резистин и функция печени у больных неалкогольной
жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным
диабетом 2 типа**

Л.В. Журавлева, Е.В. Огнева

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме

Было обследовано 90 больных с неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа - с нормальной массой тела и ожирением, а также 20 практически здоровых лиц. Установлена связь между уровнем лептина, резистина и некоторыми показателями функционального состояния печени в группах больных с коморбидной патологией. Отмечено достоверное повышение плазменного уровня лептина и резистина, а также ухудшение показателей функционального состояния печени во всех группах больных по сравнению с контрольной и наиболее выраженными изменениями у больных с коморбидной патологией и ожирением.

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, ожирение, лептин, резистин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) привлекает особый интерес гепатологов, кардиологов, эндокринологов и является одной из наиболее важных медико-социальных проблем, поскольку она приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и росту смертности этой категории больных [3].

НАЖБП может быть как проявлением метаболического синдрома, так и самостоятельной патологией. Отмечено, что с повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности (ИР) возрастает риск развития НАЖБП [2,3,7].

Наряду с известными патогенетическими факторами развития НАЖБП, существует ряд факторов, которые изучены недостаточно, среди них - гормоны жировой ткани (адипокины). Влияние отдельных адипокинов на

функциональное состояние печени, развитие НАЖБП, особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, активно изучается в последние годы [4,6,9,10].

Лептин и резистин - адипокины, известные как своей способностью нарушать обменные процессы, так и свойствами непосредственного влияния на функциональное состояние печени путем осуществления провоспалительного и профиброгенного действия в гепатоцитах [5,8,9]. Они могут рассматриваться как объединяющее звено между метаболическими расстройствами в организме и развитием патологических изменений в печени у больных НАЖБП с сопутствующим СД 2 типа [10].

Поэтому перспективным направлением является тщательное исследование участия гормонов жировой ткани в патогенезе НАЖБП, в частности при сочетании с СД 2 типа и ожирением. Своевременное выявление вышеуказанных нарушений способствует улучшению результатов диагностики данной патологии печени у больных как с изолированной НАЖБП, так и с коморбидной патологией.

Цель исследования - изучение взаимосвязей между плазменной концентрацией лептина, резистина и показателями функционального состояния печени у больных с НАЖБП и при ее сочетании с СД 2 типа в зависимости от трофологического статуса.

Материалы и методы исследования.

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК» было обследовано 3 группы больных: 1 группа - 20 больных с изолированной НАЖБП с нормальной массой тела, 2 группа - 20 больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и нормальной массой тела и 3 группа - 50 больных с НАЖБП, СД 2 типа и ожирением. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

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

Постановка диагноза «СД» осуществлялась в соответствии классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) на основании результатов

комплексного клинико-лабораторного, биохимического обследования с помощью стандартных общепринятых методик.

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВОЗ (1997). Согласно индексу Кетле, нормальная масса тела была констатирована при индексе массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м², диагноз «ожирение» выставлялся больным при ИМТ ≥ 30 кг/м².

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. Белоксинтезирующую функцию печени оценивали путем определения общего белка сыворотки спектрофотометрическим биуретовым методом, белковых фракций - турбометрическим методом. Для исследования ферментного обмена определяли уровень аминотрансфераз (АСТ - аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза) сыворотки крови кинетическим УФ методом. Определяли коэффициент соотношения АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса), который является маркером повреждения и некроза гепатоцитов. Пигментный обмен (уровень содержания общего билирубина и его фракций) исследовали с помощью метода Йендрашика и Гроффа с кофеиновым реагентом. Щелочную фосфатазу (ЩФ) в сыворотке крови определяли кинетическим методом с диэтанололамином.

Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

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

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализа с использованием пакетов программ BIOSTAT версия 4.03 и STATISTICA версия 6.1.

Результаты исследования и обсуждение.

Отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня лептина и резистина у всех обследованных больных по сравнению с группой контроля с наиболее высокими показателями в 3 группе больных, которые значимо ($p < 0,001$) отличались от показателей адипокинов в 1 и 2 группе (таблица 1).

Таблица 1. Состояние адипокинов у больных неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от трофологического статуса

Группа	Уровень лептина, нг/мл	Уровень резистина, нг/мл
Контрольная группа n=20	5,02±0,16	4,87±0,11
НАЖБП n=20	10,15±0,23*	7,56±0,21*
НАЖБП+СД 2 типа с нормальной массой тела n=20	12,76±0,51*/*)	8,06±0,23*/*)
НАЖБП+СД 2 типа с ожирением n=50	21,02±0,32**/**	10,0±0,11**/**

Примечание:

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

*-) - $p < 0,001$ при сравнении с 1 группой

** - $p < 0,001$ при сравнении со 2 группой

Таблица 2. Показатели ферментного, пигментного и белкового обменов у больных неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от трофологического статуса

Показатель	Контроль (n=20)	НАЖБП (n=20)	НАЖБП+СД 2 типа с нормальной массой тела (n=20)	НАЖБП+СД 2 типа с ожирением (n=50)
АЛТ, ммоль/л	0,46± 0,01	0,60±0,01*	0,81±0,01*	0,86±0,01*/**/*)
АСТ, ммоль/л	0,41± 0,01	0,69±0,01*	0,67±0,01*/**	0,73±0,01*/**/*)
АСТ/АЛТ	0,98±0,01	0,79±0,02*	0,76±0,01*/**	0,72±0,02*/**/*)
ЩФ, Ед	1,72± 0,06	3,45±0,11*	4,79±0,11*	6,50±0,07*/**/*)
Билирубин общий, мкмоль/л	10,37± 0,15	12,5±0,18*	14,19±0,20*	16,12±0,09*/**/*)
Билирубин конъюгиро- ванный, мкмоль/л	2,47± 0,09	5,75±0,18*	6,05±0,17*	7,94±0,1*/**/*)
Общий белок, г/л	74,8±0,62	64,5±0,26*	63,21±0,12*/**	61,94±0,14*/**/*)
Альбумины, %	56,25±0,47	53,2±0,32*	50,78±0,27*/**	50,48±0,09*/**
Альфа-1- глобулины, %	7,81±0,18	8,49±0,14*	8,82±0,13*	9,08±0,06*/**
Альфа-2- глобулины, %	8,68±0,21	9,04±0,13*	9,22±0,13*	9,35±0,07*/**
Бета- глобулины, %	9,29±0,09	9,98±0,23*	11,14±0,24*/**	11,37±0,15*/**
Гамма- глобулины, %	16,38±0,21	18,2±0,25*	18,92±0,19*/**	20,07±0,09*/**/*)
Кэффи- циент А/Г	1,26±0,01	1,15±0,1	1,03±0,01*/**	1,02±0,003*/**

Примечание:

*-P <0,001 - при сравнении с группой контроля

** -P <0,001 при сравнении с 1 группой

*)-P <0,001 при сравнении со 2 группой

Оценивая показатели пигментного и ферментного обмена (таблица 2), выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение всех показателей, отражающих данные виды обмена (кроме АСТ/АЛТ, где наблюдалось достоверное снижение), а также значимое ($p < 0,001$) ухудшение этих показателей при сравнении 3 группы с 1 и 2 группами (достоверность не была обнаружена между показателями АЛТ и конъюгированного билирубина при сравнении 1 и 2 групп между собой).

Повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови, снижение коэффициента соотношения АСТ/АЛТ, тенденция к повышению билирубина, преимущественно с повышением прямой фракции, указывает на развитие синдрома цитолиза у обследованных больных. Повышение уровня экскреторного фермента - ЩФ - подтверждает наличие синдрома холестаза с нарушением желчевыделительной функции печени с повреждением мелких желчных ходов.

Анализ белкового обмена (таблица 2) обнаружил изменение показателей во всех группах тематических больных в виде достоверного ($p < 0,001$) снижения общего белка, альбуминов, А/Г коэффициента и увеличение альфа-1, альфа-2, бета и гамма-глобулинов в сыворотке крови при сравнении с контролем, с наиболее выраженной диспротеинемией в 3 группе – с коморбидной патологией и ожирением.

Таким образом, у обследованных больных с НАЖБП и при ее сочетании с СД 2 типа с нормальной массой тела и с ожирением обнаружены нарушения пигментного, ферментного и белкового обменов, отражавшие изменения функционального состояния печени. Контроль за состоянием данных видов обмена имеет прогностическое значение для диагностики состояния печени у больных НАЖБП и при ее сочетании с СД 2 типа, особенно при наличии ожирения.

Отмечены корреляционные связи лептина и резистина с некоторыми показателями белкового, ферментного и пигментного обмена обследованных больных, в основном, в 3 группе.

Корреляционный анализ выявил связь лептина с АСТ/АЛТ ($r = -0,45$, $p < 0,05$ - 3 группа), АСТ ($r = 0,59$, $p < 0,05$ - 3 группа), АЛТ ($r = 0,42$, $p < 0,05$ - 3 группа), общим билирубином ($r = 0,56$, $p < 0,05$ - 3 группа) и конъюгированным билирубином ($r = 0,50$, $p < 0,05$ - 2 группа; $r = 0,68$, $p < 0,05$ - 3 группа), ЩФ ($r = 0,82$, $p < 0,05$ - 3 группа).

Обнаружена корреляционная связь между резистином и АСТ/АЛТ ($r = -0,32$, $p < 0,05$ - 2 группа; $r = -0,39$, $p < 0,05$ - 3 группа), АСТ ($r = 0,57$, $p < 0,05$ - 3 группа), АЛТ ($r = 0,49$, $p < 0,05$ - 3 группа), общим билирубином ($r = 0,59$, $p < 0,05$ - 3 группа), конъюгированным билирубином ($r = 0,46$, $p < 0,05$ - 2 группа; $r = 0,71$, $p < 0,05$ - 3 группа) и ЩФ ($r = 0,82$, $p < 0,05$ - 3 группа).

То, что корреляционные связи между исследуемыми показателями были достоверными преимущественно в 3 группе – с коморбидной патологией и ожирением, дает повод считать, что при ожирении активируются и усиливаются механизмы влияния лептина и резистина на функцию печени.

Кроме того, лептин коррелировал с ИМТ ($r = 0,86$, $p < 0,05$ - 1 группа; $r = 0,85$, $p < 0,05$ - 2 группа; $r = 0,88$, $p < 0,05$ - 3 группа). Резистин также находился в корреляционной связи с ИМТ ($r = 0,33$, $p < 0,05$ - 1 группа; $r = 0,36$, $p < 0,05$ - 2 группа; $r = 0,84$, $p < 0,05$ - 3 группа).

Выводы

Установлены корреляционные взаимосвязи между лептином, резистином и показателями АСТ, АЛТ, АСТ/АЛТ, общего и конъюгированного билирубина, ЩФ, что свидетельствует о способности данных адипокинов влиять на развитие синдромов цитолиза и холестаза преимущественно в группе с НАЖБП, СД 2 типа и ожирением.

Повышение уровня лептина и резистина с наиболее высокими показателями в группе с коморбидной патологией и ожирением, а также их прямая связь с ИМТ во всех группах, свидетельствует о развитии дисфункции жировой ткани, которая усиливается по мере роста ИМТ.

Повышение биохимических маркеров повреждения печеночной ткани на фоне инсулинорезистентности свидетельствует о наличии структурно-функциональных изменений гепатоцитов с формированием синдрома цитолиза и холестаза, которые происходили у больных НАЖБП и при коморбидной патологии и усиливались в группе больных с ожирением.

Литература

1. Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 5(49). — С. 5-11.

2. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 3. — С. 77-80.

3. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени / С.М. Ткач // Здоров'я України. — 2009. — № 1–2(206–207). — С. 63-65.

4. 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.

5. Bertolani C. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells / C. Bertolani, P. Sancho-Bru, P. Failli, R. Bataller, S. Aleffi, R. DeFranco, B. Mazinghi, P. Romagnani, S. Milani, P. Ginés // Am J Pathol. - 2006. - №169(6) - P. - 2042-53.

6. 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). – P. 36–41.

7. 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). – P. 2173–2181.7.

8. 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.

9. Lemoine M. Adipokines and nonalcoholic fatty liver disease: authors' reply / M. Lemoine, J. Capeau, J.P. Bastard, L. Serfaty // Liver Int. – 2010. – Vol.25. - P. 213-229.

10. 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.

LEPTIN, RESISTIN AND LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ITS COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravlyova, O.V. Ogneva

It were examined 90 patients with non-alcoholic fatty liver disease and its combination with type 2 diabetes mellitus - with normal body weight and obesity, as well as 20 healthy individuals. It was noted the relationship between the level of leptin, resistin and some indicators of the functional state of the liver in groups of patients with comorbid pathology. It was established a significant increase in plasma level of leptin and resistin, as well as deterioration of the functional state of the liver in all groups of patients in comparison with the control and with the most pronounced changes in patients with comorbid pathology and obesity.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, leptin, resistin.