

УДК:616.379-008.64+616.36-003.826]:577.112.5:577.175.8

**Кореляційні зв'язки резистину та інсуліноподібного фактору росту-1 і
їх вплив на функцію печінки у хворих на неалкогольну жирову
хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу**

О.В. Огнєва

**Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої
медицини №3**

Науковий керівник - завідувач кафедри, д. мед. н., професор

Л.В. Журавльова

Харків, Україна

**КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ РЕЗИСТИНУ ТА ІНСУЛІНОПОДІБНОГО
ФАКТОРУ РОСТУ-1 І ЇХ ВПЛИВ НА ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ У
ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ В
ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Харків, Україна

О.В. Огнєва

Було обстежено 50 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу і ожирінням та 20 практично здорових осіб з метою визначення зв'язків між резистином та інсуліноподібним фактором росту-1 та їх впливу на функцію печінки. Поряд із загальноприйнятими клінічними, лабораторними та інструментальними методами дослідження визначали плазмові концентрації резистину та інсуліноподібного фактору росту-1. Встановлено достовірне зростання плазматичного рівня резистину, зниження рівня інсуліноподібного фактору росту-1 та сильний зворотній зв'язок між ними, а також негативний вплив цих показників на функціональний стан печінки в групі хворих. Результати дослідження свідчать про вірогідну участь резистину та інсуліноподібного фактору росту -1 в патогенезі

неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з даною коморбідною патологією.

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

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ РЕЗИСТИНА И ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьков, Украина

Е.В. Огнева

Было обследовано 50 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением и 20 практически здоровых лиц с целью определения связей между резистином и инсулиноподобным фактором роста-1 и их влияния на функцию печени. Наряду с общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования, определяли плазменные концентрации резистина и инсулиноподобного фактора роста-1. Установлены достоверное повышение плазменного уровня резистина, снижение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и сильная обратная связь между ними, а также негативное влияние этих показателей на функциональное состояние печени в группе больных. Результаты исследования свидетельствуют о вероятном участии резистина и инсулиноподобного фактора роста-1 в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у больных с данной коморбидной патологией.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, ожирение, резистин, инсулиноподобный фактор роста-1.

CORRELATION RELATIONSHIPS BETWEEN RESISTIN AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND THEIR INFLUENCE ON LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kharkiv, Ukraine

O.V. Ogneva

It was studied 50 patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and obesity and 20 healthy individuals with a view to determine the relationships between resistin and insulin-like growth factor-1 and its influence on liver function. Along with conventional clinical, laboratory and instrumental methods of investigation, it was determined the plasma concentrations of resistin and insulin-like growth factor-1. It was established the significant increase of plasma resistin levels, reduction of insulin-like growth factor-1 and strong inverse relationship between them, and also negative effects of these indicators on the functional state of the liver in group of sick people. These results indicate the probable involvement of resistin and insulin-like growth factor-1 in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in patients with this comorbid pathology.

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

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – самостійна нозологічна одиниця, яка включає до себе спектр клініко-морфологічних змін паренхіми печінки: стеатоз (жирова дистрофія), неалкогольний стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів та фіброз), перебіг яких може привести до розвитку термінальних стадій захворювання – цирозу та раку печінки. Не дивлячись

на велику кількість робіт, присвячених НАЖХП, чимало принципіально важливих питань залишаються недостатньо дослідженими.

На даний час багато публікацій присвячено молекулярно-генетичним механізмам, що поєднують процеси розвитку метаболічних порушень та фіброгенезу [1,3,10,11]. Доведено, що ожиріння та інсулінорезистентність прискорюють прогресування фіброзу при НАЖХП [3,9,10], але недостатньо даних про функцію жирової тканини [4], що є одним з пускових моментів патогенезу цього патологічного стану.

Резистин – недостатньо досліджений гормон жирової тканини, його роль в організмі залишається суперечливою. Однак в літературі резистин згадується як «внутрішньопечінковий цитокін» [6], який впливає на біологію та створює прозапальну дію в зірчастих клітинах печінки, ключових модуляторів фіброзу [5,6]. З'ясовується механізм зв'язку резистину з інсуліноподібним фактором росту-1 (ІФР-1) – соматомедином С, що утворюється, головним чином, печінкою у відповідь на рівень соматотропного гормону та має потенціюючий вплив на проліферацію та диференціювання клітин всіх тканин, підсилює чутливість клітин до інсуліну, тим самим, поліпшує метаболізм глюкози [7]. Є дані про те, що резистин грає роль в розблокуванні білка 1 типу, який зв'язує ІФР-1, тим самим, знижуючи його рівень і пригнічуючи його позитивні ефекти [1]. У деяких публікаціях ІФР-1 вказується як маркер стеатозу та стеатогепатиту [7,8].

Необхідні подальші вивчення впливу даних показників на функціональний стан печінки та участі їх в патогенезі НАЖХП на фоні метаболічних порушень.

Метою роботи стало вивчення взаємозв'язків між плазмовою концентрацією резистину і ІФР-1 та оцінка їх впливу на функціональний стан печінки у хворих на НАЖХП в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням.

Матеріали та методи

В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного відділення КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» було обстежено 70 хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням віком від 44 до 62 років.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що були аналогічні за віком.

Визначення патологічних станів здійснювалося згідно з класифікаціями МКХ-10, 1998 р. та ВООЗ, 1999 р.

Для верифікації діагнозу ЦД застосовували біохімічні методи дослідження, які дали змогу оцінити стан вуглеводного обміну за допомогою стандартних загальноприйнятих методик [2].

У всіх хворих проведені антропометричні дослідження, які включали вимірювання маси тіла і зросту хворих, з наступним визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$

Оцінку трофологічного стану проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997): При ІМТ 18,5 – 24,9 кг/м² масу тіла розцінювали як нормальну, Ожиріння було діагностовано при ІМТ $\geq 30,0$ кг/м².

У пацієнтів було констатовано абдомінальне ожиріння відповідно загальноприйнятим критеріям (окружність талії (ОТ) > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок).

Для верифікації діагнозу НАЖХП застосовували біохімічні (із застосуванням наборів реактивів «Das spectroMed» (Молдова)) та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан печінки за допомогою стандартних загальноприйнятих методик. Білоксинтезуючу функцію печінки було оцінено шляхом визначення загального білка сироватки спектрофотометричним біуретовим методом, білкових фракцій - турбометричним методом. Для дослідження ферментного обміну визначали амінотрансферази (АСТ - аспартатамінотрансфераза, АЛТ -

аланінамінотрансфераза) сироватки крові кінетичним УФ методом. Пігментний обмін (рівень вмісту загального білірубіну та його фракцій) досліджували за допомогою методу Йендрашика та Гроффа з кофеїновим реагентом. Лужну фосфатазу (ЛФ) в сироватці крові визначали кінетичним методом з діетаноламіном.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Рівень резистину визначався імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів резистину (набір реактивів «BioVendor» Чехія), ІФР-1 - 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.

Результати та обговорення

Як видно з таблиці 1, поряд із змінами рівня резистину та ІФР-1, у хворих погіршувалися показники пігментного, ферментного та білкового обмінів, при дисперсійному аналізі була виявлена високо достовірна різниця між дослідженими показниками при порівнянні з групою контролю.

Зростання рівня резистину та зниження рівня ІФР-1 на фоні погіршення функції печінки, а саме, посилення цитолізу, холестазу, зниження білоксинтезуючої функції печінки, дає змогу говорити про вірогідну роль резистину та ІФР-1 в патогенезі НАЖХП в поєднанні з порушенням вуглеводного обміну за наявності ожиріння [5,7,8].

Таблиця 1. Стан адипокінів та показників ферментного, пігментного і білкового обмінів у хворих на НАЖХП типу у поєднанні з ЦД 2 типу з ожирінням

Показник	Контрольна група (n=20)	Група хворих (n=50)
Резистин, нг/мл	4,87±0,11	10,0±0,11*
ІФР-1, нг/мл	275,3±5,98	130,9±1,89*
АЛТ, ммоль/л	0,46± 0,01	0,86±0,01*
АСТ, ммоль/л	0,41± 0,01	0,73±0,01*
ЛФ, ВЕ	1,72± 0,06	6,50±0,07*
Білірубін загальний, ммоль/л	10,37± 0,15	16,12±0,09*
Білірубін кон'югований, ммоль/л	2,47± 0,09	7,94±0,1*
Загальний білок, г/л	74,8±0,62	61,94±0,14*
Альбуміни, %	56,25±0,47	50,48±0,09*
Альфа-1-глобулін, г/л	7,81±0,18	9,08±0,06*
Альфа-2-глобулін, г/л	8,68±0,21	9,35±0,07*
Бета-глобулін, г/л	9,29±0,09	11,37±0,15*
Гамма-глобулін, г/л	16,38±0,21	20,07±0,09*
Коефіцієнт А/Г , г/л	1,26±0,01	1,02±0,003*

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

Оцінюючи дані в таблиці 2, можна побачити, що у хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням показники плазмового рівня резистину та ІФР-1 достовірно корелювали з показниками ферментного, пігментного та білкового обміну. Це підтверджує дані про негативний вплив підвищення рівня резистину та зниження рівня ІФР-1 на функцію клітин печінки та підсилення прогресування НАЖХП, особливо на фоні вуглеводних порушень та ожиріння [5,7,8].

Крім того, виявлена сильна зворотня кореляційна залежність між рівнем резистину та рівнем ІФР-1 в плазмі крові ($r=-0,89$). Це підтверджує дані про існуючу залежність між їх продукцією.

Таблиця 2. Кореляційний зв'язок між рівнем резистину та ІФР-1 з показниками функціонального стану у хворих на НАЖХП типу у поєднанні з ЦД 2 типу в залежності від ІМТ

Показник	Резистин	ІФР-1
АЛТ	$r=0,49^*$	$r=-0,41^*$
АСТ	$r=0,57^*$	$r=-0,61^*$
ЛФ	$r=0,82^*$	$r=-0,81^*$
Білірубін загальний	$r=0,59^*$	$r=-0,57^*$
Білірубін кон'югований	$r=0,71^*$	$r=-0,71^*$
Загальний білок	$r=-0,52^*$	$r=0,56^*$

*- $p < 0,05$

Висновки

Слід вважати, що підвищення рівня резистину та зниження рівня ІФР-1, їх вплив на показники функції печінки, а також зворотній кореляційний зв'язок між ними, можуть погіршувати метаболізм глюкози, пригнічувати проліферацію клітин печінки та, в цілому, негативно впливати на патогенез НАЖХП, прискорюючи та посилюючи процеси цитолізу, холестазу, порушення синтетичної функції печінки та фіброгенезу у хворих в поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням.

Перспективним напрямком сучасної гастроентерології та ендокринології є пошук загальних молекулярно-генетичних механізмів між розвитком і прогресуванням НАЖХП та метаболічними розладами, що дозволить виявити додаткові джерела та резерви для діагностики даної коморбідної патології.

Список 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. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 3. — С. 77-80.
4. Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. - №55(1). – С. 44–50.

5. 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.
6. 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. Mazzeinghi, P. Romagnani, S. Milani, P. Ginés // *Am J Pathol*. - 2006. - №169(6) - P. - 2042-53.
7. Colak. Serum concentrations of human insulin-like growth factor-1 and levels of insulin-like growth factor-binding protein-5 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology / Yasar^a; Senates, Ebubekir^d; Ozturk, Oguzhan^a; Yilmaz, Yusuf^{f,g}; Zemheri, Ebru^b; et al. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. - 2012 – Vol. 24(3) - P. - 255–261.
8. García-Galiano D. IL-6 and IGF-1 are Independent Prognostic Factors of Liver Steatosis and Non-Alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients / D. García-Galiano, I. Espejo, J.L. Montero, C. Guadalupe, M. Trinidad, A. Membrives, J.M. Gallardo-Valverde, J.R. Muñoz-Castañeda and E. Arévalo, et al. // *Obesity Surgery*. – 2007. – Vol. 17(4). – P. - 493-503.
9. Gnacinska M. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska, S. Malgorzewicz, W. Lysiak-Szydlowska, K. Sworczak // *Endokrynol. Pol.* – 2010. - №61(1). – P. 36–41.
10. 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.
11. 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.