

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В.Н. Хворостинка, А.В. Власенко

Харківський національний медичний університет

Ключевые слова: жировая дистрофия печени, сахарный диабет, гипергликемия, дислипидемия, гомоцистеин.

Одним из наиболее тяжелых поздних осложнений сахарного диабета (СД) является жировая дистрофия печени (ЖДП), способствующая снижению эффективности лечения, качества и длительности жизни больных [1]. Основным патогенетическим звеном в формировании жировой дистрофии печени является инсулинорезистентность, факторами риска — длительность заболевания, высокая потребность в инсулине, полиорганный характер осложнений и тяжелое течение сахарного диабета [2, 3]. Важное место в развитии жировой дистрофии печени занимает нарушение структурно-функционального состояния печени с развитием синдромов белково-энергетической недостаточности, цитолиза, холестаза, дислипидемии, хронической гипергомоцистеинемии, которые возрастают по мере увеличения инсулинорезистентности [4, 5]. Исходя из этого, становятся актуальными исследование метаболизма углеводов, изучение состояния белкового, ферментного, пигментного и липидного обменов, холеретической функции печени, концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, сдвигов в системах ПОЛ, АОЗ [6, 7].

Цель исследования — определение основных патогенетических аспектов в развитии и прогрессировании жировой дистрофии печени, ее влияния на особенности течения сахарного диабета.

Материалы и методы исследования

В условиях эндокринологического и гастроэнтерологического отделений областной клинической больницы обследовано 137 больных сахарным диабетом, с жировой дистрофией печени и при их сочетании. Из них у 40 (29,2%) больных был сахарный диабет 1 и 2 типов без жировой дистрофии печени, у 20 (14,6%) — жировая дистрофия печени без сахарного диабета, у 77 (56,2%) — сахарный диабет в сочетании с жировой дистрофией печени.

Развитие поздних осложнений, в том числе жировой дистрофии печени, наблюдали при длительности заболевания от 5 до 10 лет. Их количество возрастало после 10 лет.

У больных СД 1 и 2 типа, а также в сочетании с ЖДП наблюдалось субкомпенсированное, декомпенсированное и компенсированное состояния углеводного обмена с тяжелым и среднетяжелым течением.

Для определения состояния углеводного обмена, верификации диагноза СД исследовали среднесуточное содержание глюкозы сыворотки крови натощак (ГКН), уровень глюкозы в сыворотке крови после

нагрузки (ГКП), амплитуду среднесуточных колебаний уровня глюкозы (ГКА), определяли содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c), экскрецию микроальбуминов с мочой.

Для верификации диагноза стеатогепатоза и стеатогепатита, определения функционального состояния печени использовали комплекс клинико-лабораторных, биохимических, инструментальных и морфологических методов исследования.

Биохимические исследования включали методы, позволяющие судить о состоянии белкового, ферментного, пигментного, липидного обменов, холеретической функции печени, перекисном окислении липидов и системы антиоксидантной защиты, содержании гомоцистеина в сыворотке крови.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью специальных программ с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) методов вариационной статистики и программы Microsoft Excel с применением многомерного корреляционного.

Результаты и их обсуждение

На фоне хронической гипергликемии нарушался углеводный обмен с достоверным повышением уровней ГКН, ГКП, ГКА, HbA1c и экскреции микроальбуминов (табл. 1).

Заболевание сопровождалось нарушением белкового обмена с развитием гипопроteinемии и диспротеинемии и достоверным снижением уровней общего белка, альбуминов, повышением содержания глобулинов в сыворотке крови, что было связано с угнетением синтеза альбуминов в печени, которое чаще выявляли на фоне кетоацидоза, с изменением состава свободных аминокислот, белково-углеводных комплексов и сульфгидрильных групп в сыворотке крови и приводило к формированию синдрома белково-энергетической недостаточности функции печени.

Параллельно с нарастающей гипергликемией гликозилированный гемоглобин оказывал положительное или отрицательное корреляционное влияние на некоторые показатели углеводного и белкового обменов.

Корреляционное влияние гликозилированного гемоглобина на показатели углеводного ($r = +0,82; +0,88; +0,94$) и белкового ($r = -0,75; -0,77; -0,79$) обменов дают основания говорить о ЖДП как скрытом синдроме гепатоинсулярной недостаточности, кото-

Таблиця 1. Показатели углеводного, белкового, ферментного, пигментного обменов, гомоцистеина у больных СД, с ЖДП и при их сочетании (M ± m)

Показатель	Группа			
	Контроль (n = 20)	I (n = 40)	II (n = 20)	III (n = 77)
ГКН, ммоль/л	3,85 ± 0,18	9,31 ± 0,23*	5,08 ± 0,16*	11,5 ± 0,23*
ГКП, ммоль/л	4,79 ± 0,24	10,2 ± 0,26*	6,2 ± 0,16*	13,4 ± 0,26*
ГКА, ммоль/л	1,46 ± 0,18	2,2 ± 0,08*	1,59 ± 0,07*	2,8 ± 0,08*
HbA1c, %	4,72 ± 0,04	9,15 ± 0,21*	5,99 ± 0,16*	9,8 ± 0,21*
ЭМА, мг/сут	15,0 ± 0,31	23,1 ± 0,22*	17,8 ± 0,27*	28,2 ± 0,22*
Общий белок, г/л	68,0 ± 0,73	66,0 ± 0,27*	64,7 ± 0,25*	62,0 ± 0,21*
Альбумины, %	56,1 ± 0,38	54,8 ± 0,16*	53,8 ± 0,33*	50,5 ± 0,15*
α ₁ -Глобулины, %	7,58 ± 0,18	8,41 ± 0,12*	8,44 ± 0,14*	9,05 ± 0,11*
γ-Глобулины, %	15,6 ± 0,27	17,1 ± 0,17*	17,9 ± 0,27*	20,1 ± 0,15*
Коэффициент А/Г	1,27 ± 0,02	1,2 ± 0,01	1,15 ± 0,01*	1,01 ± 0,01*
Тимоловая проба, ед.	2,08 ± 0,08	3,6 ± 0,19*	6,0 ± 0,3*	9,5 ± 0,33*
АСТ, ммоль/л	0,43 ± 0,05	0,48 ± 0,07	0,6 ± 0,01*	0,74 ± 0,01*
АЛТ, ммоль/л	0,48 ± 0,05	0,56 ± 0,01	0,78 ± 0,01*	0,83 ± 0,02*
ГГТП, мккат/л	3,6 ± 0,13	4,9 ± 0,14	7,61 ± 0,15*	9,0 ± 0,13*
ЩФ, МЕ	1,81 ± 0,11	3,0 ± 0,13	3,64 ± 0,02*	6,2 ± 0,12*
Общий билирубин, мкмоль/л	10,6 ± 0,35	10,7 ± 0,34	12,4 ± 0,17*	14,8 ± 0,35*
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	3,5 ± 0,17	4,98 ± 0,17*	6,92 ± 0,22*	8,2 ± 0,15*
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,08 ± 0,9	9,46 ± 0,38*	19,2 ± 0,36*	27,4 ± 0,21*

Примечание. * P < 0,05 в сравнении с контролем.

рый до этого времени не имел четких диагностических критериев, но представляет большую опасность и требует активной и адекватной коррекции.

Заболевание сопровождалось хронической гипергомоцистеинемией. Впервые установлено достоверное увеличение его уровня во всех группах больных, но наиболее высокие показатели зафиксированы у пациентов III группы. Повышение содержания гомоцистеина в сыворотке крови вызывает эндотелиальную дисфункцию, что также осложняет течение СД, способствуя ЖДП. Таким образом, выявлены повышенный уровень гомоцистеина у больных сахарным диабетом и ЖДП. При их сочетании можно рассматривать этот показатель как маркер поздних осложнений сахарного диабета.

Гипергомоцистеинемия оказывала корреляционное влияние на показатели углеводного и белкового обменов. Отмечено положительное влияние на уровни глюкозы в сыворотке крови натощак ($r = +0,81; +0,82; +0,92$), гликозилированного гемоглобина ($r = +0,76; +0,90; +0,91$), γ -глобулинов и отрицательное — на общий белок ($r = -0,75$), содержание альбуминов ($r = -0,79$), α_1 -глобулинов ($r = -0,77$), что связано с нарастанием синдрома интоксикации, вторичной инсулинорезистентности, поздними осложнениями.

Во время заболевания прогрессировали изменения функционального состояния печени с нарушени-

ем ферментного, пигментного обменов и холеретической функции. Наблюдалось достоверное повышение уровней индикаторных ферментов трансаминаз (АСТ, АЛТ). Повышение содержания биохимических маркеров повреждения печеночной ткани на фоне инсулинорезистентности свидетельствовало о структурно-функциональных изменениях гепатоцитов с развитием синдрома цитолиза у больных СД, с ЖДП и при их сочетании. Достоверное повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) во всех клинических группах было следствием структурно-функциональной целостности гепатоцитов с развитием синдрома холестаза и нарушением дезинтоксикационной функции печени.

Гомоцистеин оказывал положительное корреляционное влияние на АСТ ($r = +0,73; +0,88; +0,93$), АЛТ ($r = +0,81; +0,86; +0,87$), гаммаглутамилтранспептидазу ($r = +0,77; +0,83; +0,89$), что приводило к усилению синдромов цитолиза и холестаза.

Нарушение пигментной функции проявлялось достоверным повышением уровней общего и конъюгированного билирубина в сыворотке крови у всех больных. Вероятно, это было связано с ранними дистрофическими изменениями в печени и свидетельствовало о ранней воспалительной реакции паренхиматозных клеток — (стеатогепатит).

На фоне хронической гипергликемии нарушалась холеретическая функция печени (табл. 2) с досто-

Таблиця 2. Показатели холеретической функции печени, липидного обмена, ПОЛ, АОЗ у больных СД, с ЖДП и при их сочетании (M ± m)

Показатель	Группа			
	Контроль (n = 20)	I (n = 40)	III (n = 20)	VI (n = 77)
ТХ, мкмоль/л	4,8 ± 0,39	5,7 ± 0,12*	6,7 ± 0,13*	8,1 ± 0,13*
ГХ, мкмоль/л	5,7 ± 0,35	6,8 ± 0,13*	7,8 ± 0,12*	9,3 ± 0,13*
ГХДХ + ГДХ, мкмоль/л	3,45 ± 0,19	4,7 ± 0,35*	5,7 ± 0,13*	7,6 ± 0,13*
Х, мкмоль/л	3,0 ± 0,27	4,3 ± 0,1*	5,2 ± 0,11*	7,0 ± 0,13*
ДХ, мкмоль/л	11,2 ± 0,29	12,8 ± 0,25*	15,0 ± 0,22*	19,1 ± 0,21*
Сумма ЖК, мкмоль/л	27,8 ± 0,72	34,3 ± 0,66*	40,4 ± 0,67*	51,1 ± 0,7*
ОХС, ммоль/л	5,19 ± 0,34	6,3 ± 0,19*	6,2 ± 0,13*	7,05 ± 0,13*
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,15	2,06 ± 0,08*	1,7 ± 0,06*	3,3 ± 0,1*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,08	1,14 ± 0,01*	1,2 ± 0,02*	1,03 ± 0,02*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 0,22	4,28 ± 0,17*	4,23 ± 0,12*	4,51 ± 0,11*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,56 ± 0,01	0,94 ± 0,04*	0,78 ± 0,03*	1,5 ± 0,04*
КА, ед.	3,84 ± 0,17	5,5 ± 0,23*	5,2 ± 0,17*	6,97 ± 0,25*
МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	0,83 ± 0,08	1,48 ± 0,05*	1,5 ± 0,07*	2,8 ± 0,1*
МДА в эритроцитах, мкмоль/л	8,33 ± 0,56	17,0 ± 0,31*	13,2 ± 0,34*	23,6 ± 0,32*
Пероксидаза, мкмоль/л	282,0 ± 5,41	228,0 ± 2,1*	233,7 ± 1,9*	155,0 ± 2,2*
Каталаза, мг	16,5 ± 0,34	13,2 ± 0,17*	14,5 ± 0,21*	8,9 ± 0,23*

Примечание. * $P < 0,05$ в сравнении с контролем.

верным повышением уровней всех желчных кислот в сыворотке крови у всех больных. Это вело к усугублению структурно-функциональных изменений гепатобилиарной системы, нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Гомоцистеин оказывал положительное корреляционное влияние на таурохолевую, гликохолевую, холевую, дезоксихолевую, а также на сумму желчных кислот. Это дало возможность использовать показатели баланса желчных кислот как дополнительный критерий для определения варианта поражения печени.

При анализе нарушений липидного обмена установлено гиперлипидемию, проявляющуюся достоверным повышением уровней общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, коэффициента атерогенности, снижением уровня ХС ЛПВП, которое протекало с разным количеством атерогенных типов гиперлипидемий, способствуя высокой степени эндотелиальной дисфункции. Гиперлипидемия I или IV типов у больных СД, с ЖДП и при их сочетании создавали благоприятные условия для прогрессирования жировой болезни печени.

Гомоцистеин оказывал положительное корреляционное влияние на ОХС ($r = +0,92; +0,90; +0,94$), ТГ ($r = +0,83; +0,87; +0,89$), ХС ЛПНП ($r = +0,90; +0,89; +0,94$), ХС ЛПОНП ($r = +0,85; +0,83; +0,82$), КА ($r = +0,88; +0,92; +0,96$) и отрицательное — на ХС ЛПВП ($r = -0,86; -0,88; -0,90$), что создавало благоприятные условия для развития стеатоза, который угтялял течение СД, вызывая его осложнения.

Гипергликемия и дислипидемия сопровождалась стимуляцией процессов ПОЛ и снижением вмести-

мости системы АОЗ с достоверным повышением уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и эритроцитах, снижением содержания пероксидазы и каталазы у всех больных, максимально — СД в сочетании с ЖДП и ожирением. Накопление МДА в сыворотке крови являлось маркером неудовлетворительной компенсации СД с частыми эпизодами гипогликемии. Гипергомоцистеинемия положительно влияла на показатели МДА в сыворотке крови ($r = +0,88; +0,90; +0,92$) и эритроцитах ($r = +0,72; +0,77; +0,81$) и отрицательно — на пероксидазу ($r = -0,82; -0,92; -0,94$) и каталазу ($r = -0,75; -0,78; -0,90$). Ввиду токсического действия гомоцистеина, накопления продуктов ПОЛ, изменений в системе АОЗ, вызванных гипогликемиями, больные постоянно находились в состоянии перманентного оксидативного стресса.

В соответствии с поставленными задачами 15 больным с ЖДП и ЖДП в сочетании с СД произведена пункционная биопсия печени. Во время морфологического анализа выявлены структурные изменения паренхимы печени, установлены признаки мелко- и крупнокапельного стеатоза, смешанный фиброз моно- и мультилобулярного распространения с умеренно выраженными признаками паренхиматозной и стромальной реакций.

Выводы

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается изменениями белковосинтетической, ферментной, пигментной функцией печени, развитием синдромов белково-энергетической недостаточности, цитолиза, холестаза, иммунного воспаления, связан-

ных с прогрессированием нарушений структурно-функционального состояния печени и развитием ее жировой дистрофии.

Развитие дислипидемии с достоверным повышением уровней общих липидов, общего холестерина, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПДНП, снижением содержания ХС ЛПВП способствуют высокой степени эндотелиальной дисфункции и развитию жировой дистрофии печени. СД, ЖДП и их сочетание сопровождаются нарушением состояния ПОЛ и системы АОЗ, которые превалируют при сопутствующем ожирении, негативно влияя на метаболизм и течение заболевания.

Развитие гипергомоцистеинемии оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, усиливает перекисное окисление ЛПНП, сопровождается увеличением образования свободных радикалов, повреждением эндотелия гепатоцитов, активизацией пролиферации гладкомышечных клеток, накоплением коллагена в стенке сосудов. Гипергомоцистеинемия оказывает значительное влияние на развитие метаболических, нейротропных процессов, интоксикации, что дает основание рассматривать эти показатели как патогенетические маркеры жировой дистрофии печени.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1 (15).— С. 17 — 24.
2. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (17).— С. 8—14.
3. Хворостинка Е.М., Моисеенко Т.А., Москаленко О.И. Диагностика диабетических гепатопатий // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол.— 2001.— № 1.— С. 43.
4. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // Best Practice & Research Clin. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 16.— P. 663—678.
5. Feldman M. Pathophysiology of diabetes mellitus // Diabetes mellitus, ninth edition.— Indiana: Eli Lilly and Company.— 1998.— P. 28 — 43.
6. Non alcoholic steatohepatitis, association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities / A.J. Sanyal, C. Campbell-Sargent, F. Mirshani // Gastroenterol.— 2001.— Vol. 120.— P. 1183—1192.
7. Pessayre P., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms // Hepatology 2000. Falk symposium 117.— Kluwer Academic publishers, 2000.— P. 57—76.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЖИРОВОЇ ДИСТРОФІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

В.М. Хворостинка, А.В. Власенко

Обстежено 137 хворих на цукровий діабет з жировою дистрофією печінки та в разі їхнього поєднання. Встановлено основні порушення вуглеводного обміну з вірогідним підвищенням рівня глюкози в сироватці крові натщесерце, після навантаження, екскреції мікроальбумінів, білкового обміну з формуванням синдромів гіпоальбумінемії, диспротеїнемії, білково-енергетичної недостатності функції печінки, ферментного з синдромами цитолізу та холестази, ліпідного з різноманітною кількістю атерогенних типів гіперліпідемій обмінів, хронічної гіпергомоцистеїнемії, порушеннями в системі антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів, хронічною гіпергомоцистеїнемією, які призводили до високого ступеня ендотеліальної дисфункції. Доведено, що ці зміни були найбільше виражені у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні із жировою дистрофією печінки.

THE PATHOGENETIC ASPECTS OF STEATOLIVER DYSFUNCTION AT DIABETES MELLITUS

V.N. Khvorostinka, A.V. Vlasenko

The study has been held on 137 patients with diabetes mellitus, steatohepatosis and those with combination of these two disorders. The basic carbohydrate metabolic disorders have been established with significant elevation of fasting and postprandial blood serum glucose, microalbuminuria, hypoalbuminemia, dysproteinemia, elevation of markers of cytolysis and cholestasis, atherogenic hyperlipidemia, chronic hyperhomocysteinemia, the impairment of antioxidative defense and endothelial dysfunction. It has been proved that these abnormalities were more considerable in patients with combination of type 2 diabetes mellitus and steatohepatosis.