

**Е.В. Огнева**

Харьковский национальный медицинский университет

Дисбаланс адипокинов, инсулинорезистентность и нарушение обмена липидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Ключевые слова

Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, лептин, резистин, фактор некроза опухолей альфа.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) выделена как самостоятельная нозологическая единица. Существует ряд факторов, являющихся причиной или способствующих развитию данной патологии печени. К их числу относятся чрезмерное употребление углеводов, насыщенных жиров и холестерина, снижение физической активности, длительный прием определенных лекарственных препаратов, быстрое снижение массы тела, некоторые заболевания кишечника и хирургические вмешательства, неравномерное жирораспределение, а также нарушения регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени, в основе которых лежит генетическая предрасположенность [1].

В общей популяции западных стран распространенность НАЖБП оценивают как 20–30 %, из них в 2–3 % случаев имеет место прогрессирующее течение заболевания печени с трансформацией в неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному [1]. Жировую болезнь печени диагностируют у 50–75 % больных сахарным диабетом (СД) 2 типа [4], который является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире.

Публикации последних лет о новых аспектах патогенеза НАЖБП [1, 9] демонстрируют инте-

рес исследователей к проблеме развития данной патологии печени в условиях метаболического синдрома, позволяя с новых позиций пересмотреть традиционные взгляды и значительно расширить знания о развитии НАЖБП у больных СД 2 типа.

Активно исследуют эндокринную функцию жировой ткани, а именно, систему адипокинов (адипокинов) [3, 10, 11], которые она вырабатывает. Гормоны жировой ткани, такие как лептин, резистин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), обладают многими эффектами, оказывающими влияние на формирование метаболических расстройств в организме, и, кроме того, могут изменять морфофункциональное состояние печени [12].

Лептин является продуктом нормально функционирующей жировой ткани, но в условиях нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентности (ИР) происходит формирование компенсаторной лептинорезистентности, что усиливает метаболические нарушения [5, 12]. Многочисленные научные данные подтверждают его участие в процессах ангиогенеза и фиброгенеза в печени, кроме того, лептин способен усиливать воспалительный ответ в пораженной ткани печени [2, 7].

Резистин рассматривают в литературе как фактор развития ожирения и ИР, он функционирует как сигнал к снижению инсулинстимулированного захвата глюкозы, а также упоминается как «внутрипеченочный цитокин», осуществляя провоспалительное действие в звездчатых клетках печени [2, 6].

Что касается ФНО- α , то существуют подтверждения того, что он также синтезируется клетками жировой ткани и вместе с инсулинорезистентностью может быть компонентом воспалительного процесса [8]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что этот медиатор участвует в регуляции обмена углеводов и липидов, индуцирует ИР в жировой ткани и мышцах. В жировой ткани ФНО- α может подавлять гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования неэстерифицированных жирных кислот и глюкозы и повышать экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза [8]. Влияние ФНО- α на функцию печени осуществляется за счет его способности проявлять цитотоксическое действие и стимулировать процессы апоптоза.

Наиболее точным методом диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени. Однако изучение новых дистанционных маркеров данной патологии печени также можно использовать для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии. Особенно актуально применение неинвазивных методик диагностики у больных СД 2 типа, у которых даже малое инвазивное вмешательство может вызвать ряд осложнений. В связи с этим перспективным направлением является изучение патогенетической роли лептина, резистина, ФНО- α в патогенезе НАЖБП, особенно на фоне метаболических нарушений, что будет способствовать усовершенствованию диагностики у данной категории больных.

Цель исследования — изучение взаимосвязей между плазменной концентрацией лептина, резистина, ФНО- α и показателями углеводного и липидного обмена у больных с НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетании.

Материалы и методы

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК» г. Харькова обследованы 3 группы больных: 1-я группа — 20 больных с изолированной НАЖБП, 2-я группа — 20 больных с изолированным СД 2 типа и 3-я группа — 20 больных с коморбидной патологией. Все обследованные больные не имели перенесенных ранее вирусных гепатитов. Было исключено наличие алкоголиз-

ма в анамнезе. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Отмечено, что лица до 45 лет преобладали в группе с НАЖБП без СД, пациенты среднего возраста — в группах больных с изолированным СД 2 типа и коморбидной патологией. Большинство больных принадлежали к средневозрастной группе.

Для верификации диагноза «СД» в соответствии с классификацией нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) проводили определение состояния углеводного обмена: исследование уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН), концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) — твердофазовым иммуносорбентным сэндвич-методом с использованием набора реактивов DRG (Германия). Рассчитывали индекс НОМА-IR, который является критерием инсулинорезистентности, по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Диагноз НАЖБП формулировали согласно классификации МКБ-10 (К 76.0.— жировая дегенерация печени). Установку и верификацию диагноза НАЖБП проводили на основании результатов комплексного клинико-лабораторного, биохимического и инструментального обследования в соответствии со стандартами обследования больных с гастроэнтерологической патологией.

Определение уровня липидов (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)) в плазме крови проводили с помощью набора реактивов Dac spectroMed (Молдова) ферментативно-фотометрическим методом. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридляльда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,2).$$

Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по формуле $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,18$.

Уровень лептина определяли иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов DRG (Германия). Уровень резистина — иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов BioVendor (Чехия), уровень ФНО- α — иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием пакетов программ Biostat 4.03 и Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

Анализ уровня ИРИ (табл. 1) выявил достоверное ($p < 0,05$) повышение этого показателя в исследуемых группах по сравнению с группой

контроля с максимальным содержанием ИРИ в 3-й группе ($p < 0,05$). В группе с изолированной НАЖБП этот показатель был несколько выше, чем в группе с изолированным СД 2 типа.

Зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня среднего суточного содержания ГКН у больных исследуемых групп по сравнению с группой контроля, с наиболее высокими показателями в группе с коморбидной патологией, которые значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей в 1-й и 2-й группах. Уровень ГКН был достоверно ($p < 0,05$) выше во 2-й группе по сравнению с показателем в 1-й группе.

Установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение НОМА-IR во всех группах по сравнению с контрольной, с достоверно ($p < 0,05$) более высокими показателями в 3-й группе. При сравнении показателя НОМА-IR в группах с изолированной патологией выяснилось, что он был несколько выше у больных с НАЖБП, что, вероятно, свидетельствует о наличии ИР, сформированной на уровне печени, и еще раз доказывает то, что наличие НАЖБП является состоянием предиабета.

Выявленные нарушения углеводного обмена свидетельствуют о том, что, несмотря на повышение показателей углеводного обмена во всех группах обследованных больных, наиболее высокие показатели зафиксированы у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа, что говорит об отягощающем влиянии каждого из заболеваний на течение другого.

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая способствует усилению липолиза в жировых депо и выброса в кровоток большого количества свободных жир-

ных кислот, вследствие чего усиливается синтез ТГ и повышается секреция ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ОХС, нарушается синтез ХС ЛПВП.

Нарушения липидного обмена у обследованных больных проявлялись повышением уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП во всех клинических группах с наиболее выраженными нарушениями у больных с НАЖБП и СД 2 типа и снижением ХС ЛПВП во всех группах больных с максимальным снижением этого показателя в группе больных с коморбидной патологией.

Отмечены наиболее выраженные нарушения липидного обмена в группе больных с НАЖБП по сравнению с группой больных СД 2 типа, что говорит о нарушении метаболизма в печени и, вероятно, связано с более высокими показателями ИР в 1-й группе больных.

Отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня лептина, резистина, ФНО- α у всех обследованных больных по сравнению с группой контроля с наиболее высокими показателями в 3-й группе больных, которые значимо ($p < 0,001$) отличались от показателей в 1-й и 2-й группах. При сравнении 1-й и 2-й групп показатели были достоверно ($p < 0,001$) выше в 1-й группе (табл. 2).

Тот факт, что показатели изучаемых адипокинов были выше в группе с НАЖБП без СД 2 типа, позволяет говорить о НАЖБП как о самостоятельном заболевании с характерными метаболическими расстройствами.

Корреляционный анализ выявил связь уровня лептина, резистина, ФНО- α с некоторыми показателями углеводного обмена во всех группах больных и липидного обмена в 3-й группе больных. Установлена корреляционная связь лептина с ИРИ ($r = 0,33$; $p < 0,05$ (1-я группа); $r = 0,30$;

Таблица 1. Показатели углеводного и липидного обмена у больных с НАЖБП, СД 2 типа и их сочетанием ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 20)	Группа контроля (n = 20)
ИРИ, мкЕд/мл	12,21 \pm 0,51	9,08 \pm 0,23*	13,07 \pm 0,24**	8,71 \pm 0,49
ГКН, ммоль/л	5,81 \pm 0,13	7,23 \pm 0,4*	9,17 \pm 0,30**	4,04 \pm 0,08
НОМА-IR	3,15 \pm 0,12	2,92 \pm 0,24	5,37 \pm 0,26**	1,56 \pm 0,09
ОХС, ммоль/л	6,25 \pm 0,09	5,8 \pm 0,23*	6,7 \pm 0,22**	3,81 \pm 0,08
ТГ, ммоль/л	1,99 \pm 0,06	1,71 \pm 0,09*	2,79 \pm 0,10**	1,04 \pm 0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 \pm 0,01	1,18 \pm 0,01*	1,09 \pm 0,01#	1,42 \pm 0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,25 \pm 0,08	3,96 \pm 0,25	4,34 \pm 0,22#	1,93 \pm 0,10
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,91 \pm 0,02	0,78 \pm 0,04*	1,27 \pm 0,05**	0,46 \pm 0,02

Примечание. Различия между группой контроля и всеми группами по всем показателям статистически значимы.

* Различия относительно 1-й группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Различия относительно 2-й группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Баланс адипокинов у больних с НАЖБП, СД 2 типа и их сочетанием (M ± m)

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 20)	Группа контроля (n = 20)
Уровень лептина, нг/мл	10,15 ± 0,23	7,30 ± 0,18*	12,76 ± 0,51**	5,02 ± 0,16
Уровень резистина, нг/мл	7,56 ± 0,21	5,93 ± 0,34*	8,06 ± 0,23**	4,87 ± 0,11
Уровень ФНО-α, пкг/мл	66,18 ± 1,07	41,4 ± 1,38*	86,4 ± 1,21**	24,19 ± 1,06

Примечание. Различия между группой контроля и всеми группами по всем показателям статистически значимы.

* Различия относительно 1-й группы статистически значимы (p < 0,05).

** Различия относительно 2-й группы статистически значимы (p < 0,05).

p < 0,05 (2-я группа); r = 0,36; p < 0,05 (3-я группа)), ОХС (r = 0,32; p < 0,05 (3-я группа)), ТГ (r = 0,24; p > 0,05 (3-я группа)), ХС ЛПНП (r = 0,29; p > 0,05 (3-я группа)).

Резистин коррелировал с ИРИ (1-я группа — r = 0,32; p < 0,05; 2-я группа — r = 0,29; p < 0,05; 3-я группа — r = 0,36; p < 0,05), ОХС (3-я группа — r = 0,34; p < 0,05), ХС ЛПНП (3-я группа — r = 0,33; p < 0,05).

Выявлена связь ФНО-α с ИРИ (1-я группа — r = 0,33; p < 0,05; 2-я группа — r = 0,31; p < 0,05; 3-я группа — r = 0,37; p < 0,05).

Выводы

Установлены достоверные взаимосвязи между плазменной концентрацией лептина, резистина, ФНО-α с ИРИ во всех группах больных, а также между лептином и ОХС, резистином и ОХС, ХС ЛПНП у больных с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа. Это согласуется с представлениями о способности данных адипокинов усиливать нарушения метаболизма.

Нарушения углеводного и липидного обмена, а также дисбаланс адипокинов могут усиливать нарушения таких метаболических процессов в печени как липолиз, липогенез, глюконеогенез, особенно при сочетанном течении НАЖБП и СД 2 типа. Кроме того, сами по себе структурно-функциональные изменения в печени при НАЖБП могут вызывать выраженные метаболические последствия в виде гипергликемии, ИР, дислипидемии, гиперпродукции гормонов жировой ткани.

Перспективы дальнейших исследований. В условиях увеличения распространенности НАЖБП, что связано с повышением количества больных СД 2 типа, перспективным направлением является изучение новых аспектов патогенеза и неинвазивных методов диагностики данного заболевания в сочетании с метаболическими нарушениями. Ранняя диагностика НАЖБП и выявление факторов риска ее неблагоприятного течения являются важной задачей клиницистов.

Список литературы

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентеролог.— 2010.— № 4 (54).— С. 8—16.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни // Сучасна гастроентеролог.— 2009.— № 5 (49).— С. 5—11.
3. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани // Проблемы эндокринологии.— 2009.— № 55 (1).— С. 44—50.
4. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України.— 2009.— № 1—2 (206—207).— С. 63—65.
5. Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update // Diabetes Obes. Metab.— 2008.— N 10 (11).— P. 973—993.
6. Bertolani C., Sancho-Bru P., Failli P. et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells // Am. J. Pathol.— 2006.— N 169 (6).— P. 2042—2053.
7. Bertolani C., Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis // Pathophysiology.— 2008.— Vol. 15 (2).— P. 91—101.
8. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator // Cell. Biochem. Funct.— 2009.— Vol. 27 (7).— P. 407—416.
9. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM.— 2010.— Vol. 103.— P. 71—83.
10. Hagymasi K., Reismann P., Racz K., Tulassay Z. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil.— 2009.— Vol. 150 (48).— P. 2173—2181.
11. Lemoine M., Capeau J., Bastard J.P., Serfaty L. Adipokines and nonalcoholic fatty liver disease: authors' reply // Liver Int.— 2010.— Vol. 25.— P. 213—229.
12. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. et al. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin // Med. Hypotheses.— 2010.— N 74 (6).— P. 1089—1090.

О.В. Огнева

Дисбаланс адипокінів, інсулінорезистентність та порушення обміну ліпідів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Обстежено 60 хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки, цукровим діабетом 2 типу та з їх поєднанням, а також 20 практично здорових осіб. Установлено кореляційні зв'язки між рівнем лептину, резистину, фактора некрозу пухлин-альфа та деякими показниками вуглеводного і ліпідного обміну в усіх групах хворих. Відзначено достовірне підвищення плазматичного рівня лептину, резистину, фактора некрозу пухлин-альфа, а також погіршення метаболічних показників у всіх групах хворих порівняно з контрольною. Найвираженіші зміни виявлено у хворих з коморбідною патологією.

E.V. Ogneva

Imbalance of adipokines, insulin resistance and violation of lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and its combination with type 2 diabetes mellitus

The study has been held involving 60 patients with non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus and with their combination, as well as 20 healthy subjects. The correlation has been established between the levels of leptin, resistin, tumor necrosis factor-alpha and carbohydrate and lipid metabolism in all groups. The significant increase in plasma levels of leptin, resistin, tumor necrosis factor-alpha and the deterioration of metabolic parameters has been determined in all patients in comparison with the control group and with the most pronounced changes in patients with comorbid pathology.

Контактна інформація

Огнева Олена Валентинівна, аспірант
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
E-mail: ognevaelena@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 5 грудня 2012 р.