

Дунаєва І.П.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Вплив нутрієнтної корекції на рівень адипонектину в циркуляції та фактори кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:18-26. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.967510

Резюме. Мета — оцінити вплив дієтичних рекомендацій на рівень адипонектину в циркуляції та гемодинамічні характеристики у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. **Матеріали та методи.** Обстежено 34 хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки (15 жінок та 19 чоловіків) із тривалістю захворювання $10,37 \pm 1,00$ року. Середній вік хворих становив $61,09 \pm 1,76$ року. **Результати.** Подано результати впливу стандартного лікування з включенням нутрієнтної терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки на рівень адипонектину в циркуляції та показники гемодинаміки, ехокардіографічні характеристики та структурно-функціональний стан судин. Установлено значуще підвищення адипонектину, визначено найбільший ефект стосовно нормалізації артеріального тиску, вплив на масу міокарда лівого шлуночка, нормалізацію порожнин лівого шлуночка, дуже низький вплив на нормалізацію систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду). **Висновки.** Аналіз динаміки показників діастолічної функції показав збільшення швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка, зниження швидкостей пізнього наповнення лівого шлуночка, а також зростання їх співвідношень. Аналіз показників структурно-функціонального стану судин показав зниження швидкості пульсової хвилі в сонній артерії та черевній аорті, зростання ступеня ендотеліязалежної вазодилатації за відсутності вірогідних змін товщини комплексу інтима-медіа.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; нутрієнтна корекція; ремоделювання міокарда; неалкогольна жирова хвороба печінки; адипонектин

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) у всьому світі є одним із поширених хронічних захворювань та глобальною медичною соціальною та економічною проблемою сучасності [1, 2].

Останніми десятиліттями констатується значне зростання захворюваності на ЦД у всіх країнах та на всіх континентах, головним чином за рахунок ЦД 2-го типу. Даний факт пов'язаний із цілим рядом соціально-економічних факторів та загальною урбанізацією населення [2, 3].

ЦД 2-го типу становить собою тяжке хронічне захворювання, що асоційоване з підвищенням ризику розвитку специфічних мікросудинних

ускладнень та передчасного атеросклерозу, які саме і призводять до ранньої інвалідазації та смертності [4, 5].

Патологія серцево-судинної системи спостерігається більше ніж у половини хворих на ЦД 2-го типу, а, за даними деяких авторів, її поширеність досягає 90–100 %. Такі пацієнти становлять групу дуже високого кардіоваскулярного ризику з огляду на те, що причиною смерті в 75 % випадків серед таких пацієнтів є серцево-судинні захворювання (ССЗ). Поширеність ішемічної хвороби серця у хворих на ЦД 2-го типу сягає 50–60 %, при цьому атеросклеротичні зміни судин у хворих на діабет виникають на 8–10 років раніше, ніж у загальній

популяції. Рання інвалідизація та висока смертність унаслідок розвитку кардіоваскулярних ускладнень дозволяють розглядати ЦД 2-го типу як ССЗ [6].

Окрім виникнення серцево-судинних катастроф, суттєве місце серед кластера метаболічних порушень за умов наявності ЦД 2-го типу займає патологія печінки, а саме неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Більшість дослідників виділяють НАЖХП у складі метаболічного синдрому або синдрому інсулінорезистентності [7–11].

Вивчення механізмів розвитку судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП є актуальним питанням сучасної медицини, оскільки наявність супутньої патології істотним чином впливає на перебіг ЦД. Коморбідність патологій має спільні патогенетичні взаємозв'язки і тим самим потенціює збільшення кардіоваскулярних ризиків [12].

Останнім часом активно вивчається роль гормонів (адипокінів) жирової тканини в метаболічних змінах та розвитку і прогресуванні серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу [13–15].

Адипокіни є біологічно активними білками, що синтезуються в жировій тканині та надходять до периферійної крові, мають паракринний, аутокринний і ендокринний механізми дії, впливаючи на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси запалення, ангіогенез, регуляцію імунітету, утворення кісткової тканини, пухлинний ріст [16].

Окрім того, адипокіни відіграють певну роль у регуляції функції підшлункової залози, метаболізму глюкози й жирів та модуляції чутливості тканин до інсуліну. Тому саме порушення їх балансу може лежати в основі розвитку ЦД 2-го типу [17, 18]. У той же час результати досліджень щодо вивчення біологічних ефектів адипокінів залишаються не до кінця визначеними. Щодо участі в модуляції проявів активності інсуліну, адипокіни умовно розподіляються на сенсibiliзатори (лептин і адипонектин) та антагоністи (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6, резистин) інсуліну [19].

Серед адипокінів особливу увагу до себе привертає адипонектин, якому притаманні множинні біологічні ефекти, такі як: інсулін-сенситайзерні [20], антиатерогенні [21], протизапальні [22] та антионкогенні [23], що верифіковані переважно експериментально.

Адипонектин, відкритий Maeda (Osaka) у 1994 році, як гормон жирової тканини не тільки контролює чутливість тканин до інсуліну, але й відіграє важливу роль в обміні речовин при ожирінні, він є специфічним адипокіном, що синтезується тільки адипоцитами [24–27].

Адипонектин є найбільш поширеним білком, що виділяється білою жировою тканиною [28–31], циркулює у високих рівнях у крові, а його концентрація в сироватці крові обернено пропорційна масі вісцерального жиру.

Крім вищезазначених ефектів гормону адипонектину, дуже важливим є його плейотропний вплив на загальні метаболічні зсуви в організмі [32, 33].

Доведено, що розвиток ЦД 2-го типу може бути пов'язаний із порушеннями регуляції секреції адипонектину. В експериментальних роботах введення рекомбінантного адипонектину пригнічувало синтез глюкози печінкою. Так, показано, що зниження екскреції адипонектину корелює з ІР, при цьому адипонектин пов'язаний із метаболізмом глюкози. Також встановлено, що адипонектин виконує захисну функцію проти гіперглікемії та ІР [33].

До основних функцій адипонектину належать: підвищення інсуліночутливості тканин; антиатерогенний ефект [34, 35]; окиснення жирів; зменшення маси жирової тканини; протизапальна дія [34–36]; вплив на метаболізм глюкози [37].

Також адипонектину притаманна ангіопротективна дія (зниження експресії молекул міжклітинної адгезії та пригнічення проліферації міоцитів судинною стінкою [37–39]; зниження системної запальної реакції, сприяння процесу активації репарації клітин) [40]. Тепер активно дискутуються питання щодо генетичної детермінації розвитку НАЖХП, а саме ролі одонуклеотидного поліморфізму гена адипонектину [41–44].

На сьогодні накопичено значну кількість результатів досліджень, порівняльного аналізу показників захворюваності на хронічні неінфекційні хвороби та раціонів харчування в різних країнах світу. Визначено багато харчових факторів ризику кардіоваскулярної хвороби, ЦД, ожиріння та ін. і зроблено висновок, що розвиток та прогресування більшості захворювань залежать від харчування. На жаль, такі сплановані дослідження в Україні майже не проводяться. Однак відомо, що харчування більшості верств населення нашої країни є незбалансованим і висококалорійним. Енергетична цінність раціону задовольняється за рахунок вуглеводів та жирів, що надходять із харчових продуктів низької якості.

Водночас країни, яким протягом останніх трьох десятиліть вдалося досягти суттєвого зниження смертності, насамперед від ССЗ (США, Австралія, Фінляндія), під час розробки та реалізації профілактичних програм значний акцент зробили саме на зміни характеру харчування.

Правильно сплановані та науково обґрунтовані дієтичні рекомендації як для хворих на ЦД 2-го типу, так і для хворих із НАЖХП, а особливо за умов поєднання зазначених патологій, є необхідною складовою в лікуванні такої категорії хворих.

Слід звернути увагу на те, що до складу сучасного харчування належать переважно продукти, що пройшли гарячу кулінарну обробку, результатом якої, згідно з дослідженнями, поданими Американською асоціацією харчування, є утворення високого рівня кінцевих продуктів глікування (КПП). Відомо, що останні в продуктах харчування сприяють збільшенню ОС та процесів запалення.

Американськими вченими проведено дослідження щодо визначення рівня КПП у 549 продуктах харчування та порівняння впливу процедур

приготування, різновидів кулінарної обробки блюд на рівень КПП, а також дослідження властивостей, що гальмують утворення нових КПП. Так, на основі вказаного вище проведеного дослідження сформульовані підходи до зниженого вживання КПП у продуктах повсякдення. Наведено дані, які свідчать, що сухий жар при приготуванні продуктів сприяє утворенню нових КПП в 10–100 разів більше, ніж вживання тих же продуктів у сирому вигляді [45].

Продукти тваринного походження, до складу яких належать багато жирів та білків, звичайно, багаті на КПП та мають тенденцію до утворення нових КПП у процесі приготування їжі, та, навпаки, їжа, що багата вуглеводами (овочі, фрукти, необроблені зернові), має у своєму складі відносно небагато КПП, навіть після кулінарної обробки.

Нові дані, отримані про КПП, є цінним інструментом для оцінки споживання КПП та розглядатимуться як керівництво у виборі продуктів харчування з метою зменшення їх споживання [46–48]. Утворення КПП є частиною нормального метаболізму. Однак, якщо рівень їх стає надмірно високим у тканинах та кровообігу, відбуваються патологічні зміни, що призводять до цілого спектра захворювань [49]. Патологічні ефекти КПП пов'язані передусім з їх можливістю збільшувати окисне напруження в організмі із залученням патологічної дії оксидативного стресу та процесу запалення шляхом зв'язування з рецепторами клітинної поверхні або перехресного зв'язування з білками в організмі, при цьому змінюються їх структура та функція [50–54].

Необхідно зазначити, що КПП утворюються не тільки в організмі, але існують і в продуктах харчування, а саме наявні в натуральних продуктах харчування, що не пройшли кулінарну обробку, переважно тваринного походження. У результаті приготування їжі утворюються нові КПП у цих харчових продуктах, а приготування на грилі, смаження на відкритому вогні чи в духовці, обсмажування призводять до збільшення і підсилення нового утворення КПП [47, 55].

Різноманітні продукти харчування в сучасних дієтах підлягають кулінарній або тепловій обробці з точки зору безпеки та зручності, а також для того, щоб підсилити, покращити смак, колір та зовнішній вигляд приготованих страв, але разом із тим не завжди враховується той факт, що вищезазначене викликає утворення КПП.

В експериментальних дослідженнях показано, що споживання мишами продуктів харчування, багатих КПП, впливає на розвиток атеросклерозу [56] та ниркової патології [57], а обмежене споживання їх запобігає судинній та нирковій дисфункції [57, 58], виникненню ЦД 1-го та 2-го типів [59], покращує чутливість до інсуліну [60, 61] та прискорює процеси загоєння ран [62].

У дослідженнях, проведених у здорових осіб, установлений прямий кореляційний взаємозв'язок КПП у циркуляції з маркерами ОС [63].

Оцінюючи разом результати вищезазначених досліджень, як експериментальних, так і проведених серед людської популяції, можна передбачити, що виключення КПП із раціону харчування може сприяти гальмуванню процесу виникнення хронічних захворювань та процесу старіння у тварин і, не виключено, людей [64, 65] за рахунок зменшення окисного напруження в організмі.

Разом із тим дотепер існує недостатньо інформації щодо впливу КПП на стан окисного напруження саме в організмі людини. Є необхідність в створенні конкретних схем включення/виключення продуктів харчування для хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП.

Мета дослідження — оцінити вплив дієтичних рекомендацій на рівень адипонектину в циркуляції та гемодинамічні характеристики у хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП.

Матеріали та методи

Обстежено 34 хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП (15 жінок та 19 чоловіків) із тривалістю захворювання $10,37 \pm 1,00$ року. Середній вік хворих становив $61,09 \pm 1,76$ року. Індекс маси тіла (ІМТ) становив $30,08 \pm 0,74$ кг/м². Хворі перебували в стані декомпенсації вуглеводного обміну. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) становив $7,31 \pm 0,25$ %.

Усі пацієнти обстежені клінічним методом із проведенням вимірювання маси тіла, росту. Розрахований показник ІМТ за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{м}^2)$. Нормальне значення ІМТ становить $18,5\text{--}24,9$ кг/м². Надлишок маси тіла відповідає значенню ІМТ від 25 до 29,9 кг/м², а ожиріння — понад 29,9 кг/м², причому при I ступені ожиріння ІМТ становить $30\text{--}34,9$ кг/м², при II — вище 35 кг/м².

Антропометричні вимірювання включали визначення окружності талії (ОТ) і відношення ОТ до окружності стегон (ОТ/ОС). Значення показника ОТ/ОС, що перевищує 0,85 у жінок і 0,9 у чоловіків, свідчить про абдомінальний тип ожиріння.

Усім пацієнтам проводилося багаторазове вимірювання артеріального тиску (АТ) у положенні сидячи.

Визначення глікемії натще і постпрандіальної глікемії проводилося глюкозооксидазним методом на аналізаторі BIOSEN C-line, рівня HbA1c у крові — колориметричним методом за допомогою набору «Діабет-тест», загального холестерину — ферментативним методом за допомогою наборів «Новохол», холестерину ліпопротеїнів високої щільності — колориметричним методом за допомогою набору «ЛВП-Холестерин-Ново», ЗАТ «Вектор-Бест» (Російська Федерація). Концентрація тригліцеридів у сироватці крові визначалася ферментативним методом за допомогою набору PLIVA-Lachema. Оцінка холестерину ліпопротеїнів низької щільності визначалася за стандартною формулою. Визначення активності аспартатамінотрансферази й аланінамінотрансферази в сироватці крові проводилося за методом Райтмана — Френкеля.

ЕхоКГ-дослідження проводили в одно- і двомірному режимах за допомогою апарата RADMIR (Ultima PRO 30) (м. Харків, Україна). Сканування здійснювали датчиком із частотою 3,5 МГц із парастернальної й апікальної позицій. Визначали такі показники: кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-систолічний розмір (КСР), товщину стінки міжшлуночкової перегородки (ТСМШП), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) [66]. Оцінку систолічної функції ЛШ проводили згідно з такими показниками: кінцево-діастолічним об'ємом (КДО), кінцево-систолічним об'ємом (КСО), ударним об'ємом, хвилинним об'ємом, фракцією викиду (ФВ), товщиною стінки міокарда лівого шлуночка (ТСМЛШ) або 2 H/D, розміром аорти і лівого передсердя. ММЛШ розраховували за формулою R. Dereveux et al.:

$$1,04 \cdot [(ТСМШПд + ТЗСМЛШд + КДР) \cdot 3] - [КДР] \cdot 3 - 13,6.$$

Обчислення індексу товщини стінки міокарда ЛШ (ІТСМЛШ) є чутливішим параметром, що характеризує геометричний тип ремоделювання міокарда ЛШ (2H/D), або ІТСМЛШ = (ТЗСМЛШд + ТСМШПд)/КДР.

Потім розраховували індекс маси міокарда лівого шлуночка щодо росту пацієнтів: ІММЛШ (г/м) = ММЛШ/3, де 3 — зріст пацієнта в метрах.

Проаналізували товщину комплексу інтимедіа, частоту її збільшення або нерівномірності, а також наявність атеросклеротичних бляшок у досліджених судинах, у тому числі з розвитком стенозу.

Електрокардіографічне дослідження було виконано у всіх пацієнтів. Гіпертрофія міокарда ЛШ виявлена втричі частіше у хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2003. Вірогідність розбіжностей визначали за t-критерієм Стьюдента та за допомогою точного методу Фішера (F). Статистичні показники подано в таблицях так: середнє арифметичне — похибка середнього арифметичного, n — обсяг групи, що аналізують. Різницю між показниками вважали статистично значущою, якщо $p < 0,05$.

Результати

Розроблено комплекс дієтичних рекомендацій для пацієнтів, які хворіють на ЦД 2-го типу з НАЖХП. За основу брали склад КПП у продуктах харчування, що були запропоновані Американською асоціацією харчування [67]. Ураховували етнічні особливості й оцінювали також вміст КПП лише тих продуктів, що споживають саме мешканці України, беручи до уваги типові методи кулінарної обробки.

Оцінка рівня адипонектину та гемодинамічних показників проведена до початку та через 6 місяців дотримання пацієнтами запропонованих схем харчування. При цьому залишалися незмінними стандартні схеми лікування.

У табл. 1 наведено дані щодо терапевтичного ефекту нутрієнтної терапії на тлі стандартного лікування стосовно адипонектину та гемодинамічних характеристик у хворих на ЦД 2-го типу з НАЖХП. Так, на тлі використання нутрієнтної терапії отримано значуще підвищення рівня адипонектину в циркуляції в пацієнтів, які перебували під наглядом, що засвідчує необхідність і перспективність нутрієнтної корекції.

Дані, що подані в табл. 1, свідчать про високоефективний ефект лікувального комплексу за нормалізацією морфофункціональних характеристик ЛШ, що проявилось в зменшенні систоліч-

Таблиця 1. Динаміка рівня адипонектину та гемодинамічних показників під впливом стандартної терапії з включенням нутрієнтної корекції ($\bar{x} \pm S_x$), n = 34

Показник	До лікування	Після лікування	P
Адипонектин	4,65 ± 0,38	6,13 ± 0,29	< 0,01
САТ, мм рт.ст.	168,9 ± 4,2	129,60 ± 1,52	< 0,001
ДАТ, мм рт.ст.	97,26 ± 1,44	81,19 ± 0,67	< 0,001
КСР, см	3,490 ± 0,109	3,14 ± 0,08	< 0,01
КДР, см	4,790 ± 0,109	4,45 ± 0,08	< 0,05
ТЗС, см	1,41 ± 0,01	1,32 ± 0,01	< 0,001
ТМШП, см	1,32 ± 0,01	1,17 ± 0,01	< 0,001
ВТСЛШ	0,58 ± 0,01	0,57 ± 0,01	> 0,05
ІММЛШ, г/м ²	121,60 ± 3,87	101,60 ± 3,31	< 0,001
КДО, мл	108,10 ± 5,24	92,45 ± 4,55	< 0,05
КСО, мл	53,10 ± 3,61	41,34 ± 3,07	< 0,05
ФВ, %	52,15 ± 1,21	56,41 ± 1,45	< 0,05
ММЛШ, г	244,8 ± 7,7	204,00 ± 6,58	< 0,001

Примітка: p — значущість розбіжностей між показниками до та після лікування.

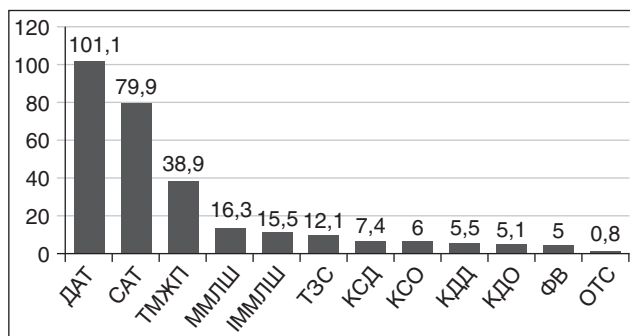


Рисунок 1. Ступінь зміни показників гемодинаміки під впливом комплексного лікування

ного АТ (САТ) на 23,1 % ($p < 0,001$), діастолічного (ДАТ) — на 16,5 % ($p < 0,001$), КСР — на 10,1 % ($p < 0,01$), КДР — на 6,5 % ($p < 0,05$), товщини задньої стінки (ТЗС) — на 6,4 % ($p < 0,001$), ТМШП — на 13,4 % ($p < 0,001$), КДО — на 13,9 % ($p < 0,05$), КСО — на 22,7 % ($p < 0,05$), ММЛШ — на 16,8 % ($p < 0,001$) й підвищення ФВ на 8 % ($p > 0,05$).

При ранжируванні гемодинамічних ефектів нутрієнтної корекції на фоні стандартної терапії за допомогою значення F-критерію встановлено (рис. 1) три кластери ефекту. Дуже високий ефект (перший кластер) відзначається щодо нормалізації ДАТ ($F = 101,1$), САТ ($F = 79,9$) і ТМШП ($F = 38,9$).

Помірний ефект комплексної терапії встановлено щодо ММЛШ ($F = 16,3$), ІММЛШ ($F = 15,5$) і ТЗСЛШ ($F = 12,1$), більш слабкий ефект відзначається стосовно нормалізації КСД ($F = 7,4$), КСО ($F = 6,0$), КДО ($F = 5,1$), КДР ($F = 5,5$) і ФВ ($F = 5,0$).

Таким чином, найбільший ефект комплексного лікування з включенням нутрієнтної терапії встановлено стосовно нормалізації АТ. Потім відзначено його вплив на ММЛШ, згодом — на нормалізацію розмірів порожнин ЛШ, і дуже низький ефект спостерігався щодо нормалізації систолічної функції ЛШ (ФВ).

Використання середньоарифметичного значення F-критерію дозволяє надати комплексну оцінку впливу лікування на окремі системи організму. Високий лікувальний ефект (перший ранг) відмічено стосовно нормалізації АТ, потім — нормалізації гіпертрофії міокарда ЛШ (другий ранг) і розмірів порожнин ЛШ (третій ранг).

На наступному етапі аналізувався вплив комплексної терапії на динаміку ехокардіографічних показників у пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАЖХП (табл. 2).

Як подано в табл. 2, під впливом лікування в пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАЖХП відбулося вірогідне ($p < 0,01$) зменшення діаметрів аорти і ЛП, а також об'ємів передсердь.

Таблиця 2. Динаміка ехокардіографічних показників пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАЖХП, які отримували стандартну терапію з включенням нутрієнтної корекції, $n = 34$

Показник	До лікування	Після лікування	Зсув
ПП, мл	38,681 ± 0,602	34,494 ± 0,616*	-4,187 ± 0,249
ЛП, мл	51,669 ± 0,622	40,375 ± 0,541*	-11,293 ± 0,304
ЛП-Д, мм	40,539 ± 0,860	38,600 ± 0,808*	-1,939 ± 0,064
Ао-Д, мм	33,067 ± 0,192	31,632 ± 0,183*	-1,434 ± 0,025
ТМШПд, см	1,166 ± 0,015	1,124 ± 0,014*	-0,041 ± 0,001
ТМШПс, см	1,487 ± 0,016	1,391 ± 0,015*	-0,096 ± 0,001
ТЗС ЛШд, см	1,158 ± 0,021	1,133 ± 0,021*	-0,025 ± 0,001
ТЗС ЛШс, см	1,556 ± 0,047	1,478 ± 0,045*	-0,078 ± 0,003
КДД, см	5,037 ± 0,053	4,933 ± 0,050	-0,104 ± 0,004
КСД, см	3,221 ± 0,043	3,077 ± 0,042*	-0,144 ± 0,003
ФВ, %	63,011 ± 0,453	65,093 ± 0,387	2,082 ± 0,106
ΔS, %	34,226 ± 0,314	38,183 ± 0,291*	3,957 ± 0,069
V _{CF} , %/с	1,000 ± 0,013	1,141 ± 0,014*	0,141 ± 0,003
ІММЛШ, г/м ²	136,050 ± 4,139	137,042 ± 4,228	0,992 ± 0,261
ВТС, ум.од.	0,476 ± 0,006	0,449 ± 0,006*	-0,027 ± 0,000
ТЛА, мм рт.ст.	18,251 ± 0,621	16,936 ± 0,572*	-1,315 ± 0,050
e тк, см/с	10,866 ± 0,363	12,718 ± 0,421*	1,852 ± 0,060
a тк, см/с	12,867 ± 0,625	11,474 ± 0,557*	-1,393 ± 0,078
e/a тк	0,943 ± 0,057	1,235 ± 0,073*	0,292 ± 0,016
E, см/с	66,652 ± 1,815	70,309 ± 1,762*	3,657 ± 0,316
A, см/с	72,139 ± 1,528	67,491 ± 1,366*	-4,648 ± 0,597
E/A	0,948 ± 0,036	1,064 ± 0,037*	0,116 ± 0,012
DT, с	0,149 ± 0,005	0,132 ± 0,005*	-0,017 ± 0,001
IVRT, с	0,106 ± 0,003	0,091 ± 0,003*	-0,015 ± 0,001

Примітка: * — статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до та після лікування.

Таблиця 3. Динаміка показників структурно-функціонального стану судин пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАЖХП, які отримували стандартне лікування з включенням нутрієнтної корекції, n = 34

Показник	До лікування	Після лікування	Зсув
ТІМ, мм	0,920 ± 0,012	0,902 ± 0,012	-0,018 ± 0,001
ШПХ СА, м/с	8,827 ± 0,152	7,755 ± 0,133*	-1,073 ± 0,019
ШПХ ЧА, м/с	9,172 ± 0,166	8,144 ± 0,148*	-1,028 ± 0,018
ЕЗВД, %	6,747 ± 0,107	8,518 ± 0,133*	1,771 ± 0,028

Примітка: * — статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до та після лікування.

Обговорення

У хворих вірогідно ($p < 0,01$) знизився КСД при невіргодному зниженні КДД. Основний показник систолічної функції (ФВ) дещо збільшився, проте невіргодно. Це можна пояснити тим, що в дослідження були включені пацієнти зі збереженою ФВ, тому зазначений показник не мав суттєвих змін при лікуванні. У той же час ступінь і швидкість передньозаднього вкорочення волокон міокарда, що також відображують стан скоротливої функції серця, у процесі лікування вірогідно ($p < 0,01$) збільшувалися. Установлено також вірогідне ($p < 0,01$) зниження відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ, ТМШП і ТЗСЛШ за відсутності різниць у зміні ІММЛШ.

Аналіз динаміки показників діастолічної функції показав вірогідне ($p < 0,01$) збільшення швидкостей раннього наповнення ЛШ як при спектральному, так і при тканинному доплері, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідношень (табл. 2). При цьому в пацієнтів, які перебували під наглядом, знизилася ДТ та ІVRT ($p < 0,001$). Крім того, відзначено вірогідне ($p < 0,001$) зниження інтегрального показника діастолічної функції Е/е, що свідчить про зменшену вираженість діастолічної дисфункції.

Аналіз показників структурно-функціонального стану судин показав, що під впливом проведеної комплексної терапії відбулося вірогідне ($p < 0,001$) зниження швидкості пульсової хвилі (ШПХ) у сонній артерії та черевній аорті (ЧА), а також зростання ступеня ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД) за відсутності вірогідних змін товщини інтима-медіа. Зазначені зміни показників свідчать про зниження ЕД (табл. 3).

Висновки

1. Стандартне лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки з включенням нутрієнтної корекції позитивно впливає на рівень адипонектину в циркуляції.

2. Нутрієнтна корекція є дуже важливою складовою комплексного лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки, оскільки призводить до значущих позитивних гемодинамічних змін, ехокардіографічних характеристик та структурно-функціонального стану судин.

3. Нутрієнтна корекція потребує широкого впровадження в лікувальну практику хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки у зв'язку з комплексним позитивним впливом на фактори кардіоваскулярного ризику.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas*. 7th ed. Vancouver, Canada, 2015.
2. Mankovsky BM. Prevalence of the un diagnosed type 2 diabetes mellitus and prediabetes in Ukraine: results of epidemiology research Diapazon. *Diabet. Ozhirinnia. Metabolichnyj syndrom*. 2014;5:70-75 (Ukrainian).
3. Levit Sh., Filippov YI, Gorelyshev AS. Type 2 diabetes mellitus: time to change conception. *Diabetes mellitus*. 2013;1:91-102 (Russian).
4. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia*. 2010;53:1270-1287.
5. Karachentsev YI, Gorshunskaya MY, Kravchun NO et al. One nucleotide adiponectin gene polymorphism (+276T) and expression of insulin resistance state constituents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problemy endokrynnoi patologii*. 2013;2:7-17 (Ukrainian).
6. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russ J Cardiol*. 2014;107(3):7-61.
7. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641-649.
8. Setji TL, Holland ND, Sanders LL et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1741-1747.
9. Pan 'kiv VI. Insulin resistance as key pathophysiological mechanism of metabolic syndrome development. *Praktychna angiologia*. 2012;5/6:24-28 (Ukrainian).
10. Mykhalchuk LM, Efimov AS. Non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Endocrinology*. 2010;2(26):71-82 (Ukrainian).
11. Bodnar PM, Mykhalchyshyn HP, Kobyliak NM. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2012;17(1):94-101 (Ukrainian).

12. Sobel BE. Coronary revascularization in patients with type 2 diabetes and results of the BARI 2D trial. *Coron Artery Dis.* 2010;21(3):189-198.
13. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439-451.
14. Ahima RS, Miller RA, Chu Q et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2518-2528.
15. Gorshunskaya MY. Total and high molecular adiponectin weight in patients with type 2 diabetes mellitus taking into account of sex, glycemic control and degree of insulin resistance. *Problemy endokrynnoi patologii.* 2012;2:91-107 (Ukrainian).
16. Popovic V, Mattsson AF, Gaillard RC et al. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins 2 and 3, and the risk for development of malignancies in adults with growth hormone (GH) deficiency treated with GH: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4449-4454.
17. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;186(1):5-16.
18. Shvarz VY. Adiponectin: pathophysiological aspects. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2009;3:34-38 (Russian).
19. Kourliouros AK, Gukop P, Hosseini MT et al. Protective effect of epicardial adiponectin release on atrial fibrillation following cardiac surgery. *Oxford Journals Medicine & Health Interactive CardioVasc Thoracic Surgery.* 2009;9(2):87.
20. Hotta K, Lange H, Tantiillo DJ. et al. Catalysis of decarboxylation by a preorganized heterogeneous microenvironment: crystal structures of abzyme. *J Mol Biol.* 2000;302(5):1213-1225.
21. Yamauchi J, Chan JR, Shooter EM. Neurotrophin 3 activation of TrkC induces Schwann cell migration through the c-Jun N-terminal kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(24):14421-1446.
22. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(6):561-566.
23. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(8):2476-2481.
24. Barnea MN, Chapnik N, Genzer Y et al. The circadian clock machinery controls adiponectin expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:284-287.
25. Song X, Liu X, Cai L, Sheng WY, Gong CX et al. Construction of cTnC-linker-TnI (P) Genes, Expression of Fusion Protein and Preparation of Lyophilized Protein. 2015;32(6):1267-1272.
26. Ma XQ, Wang M, Xu XX et al. Identification of Volatile Chemical Constituents from Hui Formula «Ha Hei Lili» by GC-MS. 2015;38(10):2176-2179.
27. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes.* 2015;6(1):151-166.
28. Orio FJ, Palomba S, Cascella T et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6):2619-2623.
29. Glinborg D, Andersen M, Hagen C et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. 2006;155(2):337-345.
30. Risch L, Hoefle G, Saely C et al. Evaluation of two fully automated novel enzyme-linked immunosorbent assays for the determination of human adiponectin in serum. *Clin Chim Acta.* 2006;373(1-2):121-126.
31. Kaplan RC, Ho GY, Xue X et al. Within-individual stability of obesity-related biomarkers among women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007;16(6):1291-1293.
32. Carmina E, Orio F, Palomba S et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):389-394.
33. Hill MJ, Kumar S, McTernan PG. Adipokines and the clinical laboratory: what to measure, when and how? *J Clin Pathol.* 2009;62(3):206-211.
34. Berg AH, Berg TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(2):84-89.
35. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes.* 2013;10:49-67.
36. Gorshkov IP, Zolodov VI. Role of adipocytokines in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome pathogenesis (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2010;17(1):132-134 (Russian).
37. Solomon SS, Odunusi O, Carrigan D et al. TNF-alpha inhibits insulin action in liver and adipose tissue: A model of metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2010; 42(2):115-121.
38. Lorenzo M, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown. *J Anim Sci.* 2008;86(14):94-104.
39. Bremer AA, Jialal L. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes.* 2013;9:31-39.
40. Finucane OM, Reynolds CM, McGillicuddy FC. et al. Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(4):622-633.
41. Liu Y, Li D, Zhang Y et al. Anthocyanin increases adiponectin secretion and protects against diabetes-related endothelial. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(8):975-988.
42. Yu LX, Zhou NN, Liu LY et al. Adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) rs1342387 polymorphism and risk of cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):15-20.
43. Correnti JM, Juskeviciute E, Swarup A et al. Pharmacological ceramide reduction alleviates alcohol-induced steatosis and hepatomegaly in adiponectin knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306:959-973.
44. Poltorak VV, Gorshunskaya MY, Krasova NS. Adiponectin and type 2 diabetes mellitus (pathophysiological aspects as background of antidiabetic pharmacological therapy optimization). *International Journal of Endocrinology.* 2014;5:95-104 (Ukrainian).

45. Uribarri JS, Woodruff S, Goodman S et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Am Diet Assoc.* 2010;110(6):911-916.
46. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-820.
47. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:645-659.
48. O'Brien J, Morrissey PA. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1989;28:211-248.
49. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:1-21.
50. Eble AS, Thorpe SR, Baynes JW. Nonenzymatic glycosylation and glucose-dependent cross-linking of proteins. *Biol Chem.* 1983;258:9406-9412.
51. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Rev.* 2001;17:436-443.
52. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;84:489-497.
53. Abordo EA, Minhas, Thornalley PJ. Accumulation of alpha-oxoaldehydes during oxidative stress: A role in cytotoxicity. *Biochem Pharmacol.* 1999;58:641-648.
54. Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ et al. The advanced glycation endproduct N-[carboxymethyl]-lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. *J Biol Chem.* 1996;271:9982-9986.
55. Goldberg T, Cai W, Peppas M et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:1287-1291.
56. Lin RY, Choudhury RP, Cai W et al. Dietary glyco-toxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. 2003;168:213-220.
57. Zheng F, He C, Cai W. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:224-237.
58. Lin RY, Reis RY, Reis D, Dore AT et al. Lowering of dietary advanced glycation endproducts (AGEs) reduces neointimal formation after arterial injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis.* 2002;163:303-311.
59. Peppas M, He C, Hattori M et al. Fetal or neonatal low-glycotoxin environment prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2003;52:1441-1445.
60. Hofmann SM, Dong HJ, Li Z et al. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes.* 2002;51:2082-2089.
61. Sandu O, Song K, Cai W et al. Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glyco-toxin intake. *Diabetes.* 2005;54:2314-2319.
62. Peppas M, Brem H, Ehrlich P. Adverse effects of dietary glyco-toxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes.* 2003;52:2805-2813.
63. Uribarri J, Cai N, Peppas M. Circulating glyco-toxins and dietary advanced glycation end-products: Two links to inflammatory response oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:427-433.
64. Vlassara H, Uribarri J. Glycoxidation and diabetic complications: Modern lessons and a warning? *Rev Endocrin Metab Disord.* 2004;5:181-188.
65. Uribarri J, Goodman S et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Am Diet Assoc.* 2010;110(6):1-27.
66. Kovalyova O, Nyzhegorodtseva O. Left ventricular remodeling and tumor necrosis factor-alpha on hypertension. *Eur J Echocardiography.* 2002;3(1):15.
67. Dunaeva IP, Dorosh OG, Karachentsev YI. Nutrient correction in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver. *East European Scientific Journal.* 2016;6:41-53 (Russian).

Отримано 15.02.2017 ■

Дунаева И.П.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Влияние нутриентной коррекции на уровень адипонектина в циркуляции и факторы сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени

Резюме. Цель — оценить влияние диетических рекомендаций на уровень адипонектина в циркуляции и гемодинамические характеристики у больных сахарным диабетом 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени. **Материалы и методы.** Обследованы 34 пациента с сахарным диабетом 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени (15 женщин и 19 мужчин) с длительностью заболевания 10,37 ± 1,00 года. Средний возраст больных составлял 61,09 ± 1,76 года. **Результаты.** Представлены результаты влияния стандартного лечения с включением нутриентной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени на уровень адипонектина в циркуляции и показатели гемодинамики, эхокардиографические характеристики и структурно-функциональное состояние сосудов. Установлено значимое повышение адипонектина, определены наилучший эффект относи-

тельно нормализации артериального давления, влияние на массу миокарда левого желудочка, нормализацию полости левого желудочка, очень низкое влияние на нормализацию систолической функции левого желудочка (фракция выброса). **Выводы.** Анализ динамики показателей диастолической функции показал увеличение скоростей раннего наполнения левого желудочка, снижение скоростей позднего наполнения левого желудочка, а также рост их соотношений. Анализ структурно-функционального состояния сосудов показал снижение скорости пульсовой волны в сонной артерии и брюшной аорте, рост степени эндотелийзависимой вазодилатации при отсутствии достоверных изменений толщины комплекса интима-медиа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; нутриентная коррекция; ремоделирование миокарда; неалкогольная жировая болезнь печени; адипонектин

I.P. Dunayeva

State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Influence of nutrient correction on adiponectin circulating level and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. *Aim* — to evaluate the influence of dietary recommendations on adiponectin circulating level and haemodynamic characteristics in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and non-alcoholic fatty liver disease. *Materials and methods.* 34 patients with type 2 DM and non-alcoholic fatty liver disease were examined (15 women and 19 men) with duration of disease of 10.37 ± 1.00 years. The average age of patients was 61.09 ± 1.76 years. *Results.* The article presents the results of the effect of standard treatment with inclusion of nutrient therapy in type 2 DM patients with non-alcoholic fatty liver disease on adiponectin circulating level and hemodynamics, echocardiographic characteristics and structural-functional condition of the vessels. A significant increase of adiponectin level was found. The greatest effect is defined in terms of normalization of the blood pressure. Then follow the impact on the

left ventricular mass and then — on the normalization of the left ventricular cavity. Very low effect was found on the normalization of left ventricular systolic function (ejection fraction). *Conclusions.* The analysis of the dynamics of diastolic function indicators showed the increase of the early left ventricular filling velocity, the decrease in the late left ventricular filling velocity, as well as the growth of their relations. The analysis of the structural-functional condition of the vessels showed the decrease of pulse wave velocity in the carotid artery and abdominal aorta, the growth of the endothelium-dependent vasodilation degree in the absence of significant changes in the thickness of the intima-media.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; nutrient correction; myocardial remodeling; nonalcoholic fatty liver disease; adiponectin