



А.В. Власенко

Харківський національний медичний університет

Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на перебіг цукрового діабету

Мета — визначити вплив неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету.

Матеріали та методи. У 137 обстежених хворих вивчено стан вуглеводного, ферментного, пігментного, ліпідного обміну, визначено рівень гомоцистеїну в сироватці крові.

Результати. Встановлено синдром білково-енергетичної недостатності функції печінки, цитоліз, холестерин, ендотеліальну дисфункцію, метаболічний синдром, які наростали у міру збільшення маси тіла, посилювали вторинну інсулінорезистентність, створювали сприятливі умови для прогресу неалкогольної жирової хвороби печінки, що своєю чергою погіршувало перебіг цукрового діабету і спричинило розвиток пізніх ускладнень.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, цукровий діабет, гіперліпідемія, гіпергомоцистеїнемія, інсулінорезистентність.

Одним з найтяжчих пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД) є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), що являє собою етіологічно і патогенетично неоднорідне ураження печінки, для якого типове тривале і значне накопичення жиру в гепатоцитах, при цьому частка жирів становить 5–10 % від маси тканини печінки [1]. Домінантними клінічними ознаками НАЖХП найчастіше є астеничний синдром та метеоризм. Ехоскопічно виявляється збільшення розмірів органа на 2–4 см, гіперехогенність, неоднорідність структури паренхіми. Ожиріння печінки виявляється у вигляді дрібно-, середньо- та великокраплинних включень у гепатоцитах [2]. Чинниками ризику, які спричиняють прогресування НАЖХП, є похилий вік, тучність, ЦД, величина співвідношення АСТ/АЛТ > 1 [3]. До ендогенних етіологічних чинників НАЖХП належать метаболічний синдром, ожиріння, ЦД, гіперліпідемія; до екзогенних — тривале парентеральне харчування, незбалансоване за вмістом вуглеводів і жирів, недостатність білка в раціоні з надлишком вуглеводів, швидке схуднення [4]. Гіперінсуліне-

мія та інсулінорезистентність є ключовими чинниками розвитку стеатозу печінки при ожирінні та ЦД [5, 6]. При цьому порушуються всі види обміну речовин [7, 8].

Мета роботи — визначити вплив неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету.

Матеріали та методи

В ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях обласної клінічної лікарні м. Харкова обстежено 137 хворих. Установку діагнозу здійснювали за МКХ-10. Відповідно до класифікації ЦД (1985) усіх хворих розподілили на групи. Першу групу склали 22 (16 %) хворих на ЦД 1 типу без НАЖХП, другу — 18 (13 %) хворих на ЦД 2 типу без НАЖХП, третю — 20 (15 %) хворих на НАЖХП без ЦД, четверту — 34 (25 %) хворих на ЦД 1 типу з НАЖХП і нормальною масою тіла, п'яту — 21 (15 %) хворий на ЦД 2 типу з НАЖХП і нормальною масою тіла, шосту — 22 (16 %) пацієнти з ЦД, НАЖХП і підвищеною масою тіла. Розподіл хворих за віком проводили відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів.

Для верифікації діагнозу ЦД та визначення стану вуглеводного обміну проводили дослідження середньодобового вмісту глюкози у сироватці крові натще (ГКН) та після навантаження (ГКП), амплітуди добових коливань рівня глюкози у сироватці крові (ГКА), рівня глікозильованого гемоглобіну (Hb_{A1c}). Для діагностики мікроальбумінурії (МАУ) в сечі використовували імуноферментний метод. Для верифікації діагнозу НАЖХП проводили визначення функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Стан пігментного (загальний білірубін і його фракції), ферментного (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), гамма-глутаміл-транспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ)) обміну та вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Стан ліпідного обміну оцінювали за рівнем загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Statfax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Merieux (Франція). Для визначення рівня тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему Sentinel (Італія). Також проводили ультразвукове дослідження печінки.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel з використанням багатовимірного кореляційного аналізу.

Вивчали основні антропометричні та клінічні характеристики обстежених хворих. Антропометричним критерієм ожиріння був індекс маси

тіла ($IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$). Фенотиповий варіант ожиріння визначали за величиною співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС). Установлювали потребу в інсуліні (добова доза інсуліну/маса). Хворі 6-ї групи мали підвищену масу тіла ($34,5 \pm 1,0$), а також підвищене співвідношення ОТ/ОС ($0,99 \pm 0,03$).

Тривалість ЦД була найбільшою у пацієнтів з ЦД 1 типу і НАЖХП з нормальною масою тіла, а також в осіб з ЦД 2 типу і НАЖХП з нормальною масою тіла. В усіх групах обстежених хворих реєстрували випадки артеріальної гіпертензії з вірогідним підвищенням систолічного і діастолічного АТ. Хворі на ЦД 2 типу з ожирінням мали вищі показники систолічного ($(165 \pm 0,03)$ мм рт. ст.) та діастолічного ($(95 \pm 0,02)$ мм рт. ст.) АТ. Найбільша кількість таких пацієнтів була у 6-й (ЦД 2 типу і НАЖХП з підвищеною масою тіла) — 18 осіб та 4-й (ЦД 1 типу з НАЖХП з нормальною масою тіла) групі — 16 осіб.

Гепатомегалію при пальпації виявлено у 2 хворих 1-ї групи, в 1 хворого — 2-ї, у 9 хворих — 3-ї, у 17 хворих — 4-ї, у 8 хворих — 5-ї, у 13 хворих — 6-ї групи. Біль у правому підребер'ї — у 2 хворих 1-ї групи, в 1 хворого — 2-ї, у 13 хворих — 3-ї, 22 хворих — 4-ї, у 9 хворих — 5-ї, у 12 хворих 6-ї групи. Тяжкість у правому підребер'ї — у 4 хворих 1-ї групи, у 3 хворих — 2-ї, у 14 хворих — 3-ї, у 24 хворих — 4-ї, у 9 хворих — 5-ї, у 16 хворих — 6-ї групи. Поверхня печінки була гладенькою, край заокруглений або гострий, консистенція — однорідна, еластична.

Результати та обговорення

У всіх групах хворих відзначено підвищення рівня середньодобового вмісту ГКН (табл. 1), ГКП, амплітуди добових коливань глікемії, Hb_{A1c} , але у хворих 6-ї групи (ЦД 2 типу та

Таблиця 1. Показники вуглеводного і білкового обмінів у хворих на ЦД, НАЖХП та при їх поєднанні ($M \pm m$)

Показник	Група						
	Контрольна (n = 20)	1-ша (n = 22)	2-га (n = 18)	3-тя (n = 20)	4-га (n = 34)	5-га (n = 21)	6-га (n = 22)
ГКН, ммоль/л	$3,85 \pm 0,18$	$9,31 \pm 0,23^*$	$7,9 \pm 0,19^*$	$5,08 \pm 0,16^*$	$9,32 \pm 0,17^*$	$9,45 \pm 0,23^*$	$11,5 \pm 0,23^*$
ГКП, ммоль/л	$4,79 \pm 0,24$	$10,2 \pm 0,26^*$	$8,9 \pm 0,19^*$	$6,2 \pm 0,16^*$	$11,3 \pm 0,18^*$	$11,4 \pm 0,21^*$	$13,4 \pm 0,26^*$
ГКА, ммоль/л	$1,46 \pm 0,18$	$2,2 \pm 0,08^*$	$1,8 \pm 0,15^*$	$1,59 \pm 0,07^*$	$2,4 \pm 0,11^*$	$2,42 \pm 0,08^*$	$2,8 \pm 0,08^*$
Hb_{A1c} , %	$4,72 \pm 0,04$	$9,15 \pm 0,21^*$	$8,9 \pm 0,21^*$	$5,99 \pm 0,16^*$	$9,6 \pm 0,17^*$	$9,32 \pm 0,21^*$	$9,8 \pm 0,21^*$
ЕМА, мг/доба	$15,0 \pm 0,31$	$23,1 \pm 0,22^*$	$22,6 \pm 0,17^*$	$17,8 \pm 0,27^*$	$25,6 \pm 0,29^*$	$24,0 \pm 0,27^*$	$28,2 \pm 0,22^*$

Примітка. * Різниця статистично значуща щодо контролю ($p < 0,05$).

НАЖХП з підвищеною масою тіла) цей показник був вірогідно вищим, ніж в інших групах, що пов'язане зі збільшенням маси тіла на тлі зниженої фізичної активності, надмірним надходженням глюкози з їжею, вторинною інсулінозалежністю в більшості випадків та наявністю пізніх ускладнень.

Також відзначено збільшення екскреції МАУ в усіх групах, максимальні показники зафіксовано у групі хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП з підвищеною масою тіла.

Відомо, що при збільшенні маси тіла погіршується перебіг ЦД, оскільки в осіб зі зниженою компенсаторною можливістю β -клітин інсулінорезистентність призводить до розвитку дисліпидемії, порушень вуглеводного обміну (гіперглікемії), артеріальної гіпертензії та атеросклерозу. Вісцеральні адипоцити на відміну від клітин підшкірної жирової клітковини характеризуються зниженням чутливості до антиліполітичної дії інсуліну і підвищенням чутливості до ліполітичної активності катехоламінів. Зменшення захоплення інсуліну печінкою призводить до зниження поглинання глюкози гепатоцитами. Збільшення продукції вільних жирних кислот посилює інсулінорезистентність на рівні гепатоцитів, адипоцитів та міоцитів, активує ліполіз і збільшує вміст вільних жирних кислот. Зменшення поглинання глюкози м'язами стимулює компенсаторний гіперінсулінізм, а в подальшому порушує вуглеводний обмін і зумовлює розвиток ЦД 2 типу. Зростання рівня окиснення вільних жирних кислот м'язової тканини зменшує окиснення глюкози,

що також посилює розвиток гіперглікемії і ЦД 2 типу. Збільшення вмісту вільних жирних кислот значно впливає на синтез ліпопротеїнів печінкою. Важливою особливістю вісцерального ожиріння є посилення продукції лептину, що своєю чергою чинить пряму стимулювальну дію на глюконеогенез, посилюючи як компенсаторний гіперінсулінізм, так і ЦД 2 типу.

Порушення вуглеводного обміну з вірогідним підвищенням вмісту ГКН, ГКП, ГКА, Hb_{A1c}, МАУ свідчило про прогресуючу інсулінорезистентність, негативний вплив НАЖХП на перебіг ЦД, гірше досягнення ранньо- та пізньострокової компенсації вуглеводного обміну та підсилення апоптозу гепатоцитів, зумовлене зростанням ступеня інсулінорезистентності.

В обстежених хворих мали місце прогресуючі зміни функціонального стану печінки на тлі інсулінорезистентності з підвищенням вмісту індикаторних ферментів трансаміназ (АСТ, АЛТ) та екскреторних ферментів (ГТП і ЛФ) (табл. 2).

Відзначено вірогідне підвищення АСТ у хворих на НАЖХП без ЦД (3-тя група), на ЦД 1 та 2 типу з НАЖХП з нормальною масою тіла та на ЦД 2 типу, НАЖХП з підвищеною масою тіла.

Показники АЛТ у сироватці крові були підвищені у пацієнтів 2–5-ї та 6-ї клінічних груп. Підвищення вмісту біохімічних маркерів пошкодження печінкової тканини на тлі інсулінорезистентності свідчило про наявність структурно-функціональних змін гепатоцитів з розвитком синдрому цитолізу у хворих на ЦД, НАЖХП та ЦД із НАЖХП. Рівень ГТП і ЛФ у сироватці крові був невірогідно підвищеним у пацієнтів,

Таблиця 2. Показники ферментного і пігментного обмінів у хворих на ЦД, НАЖХП та при їх поєднанні (M \pm m)

Показник	Група						
	Контрольна (n = 20)	1-ша (n = 22)	2-га (n = 18)	3-тя (n = 20)	4-га (n = 34)	5-та (n = 21)	6-та (n = 22)
АСТ, ммоль/л	0,43 \pm 0,05	0,48 \pm 0,07	0,56 \pm 0,02	0,6 \pm 0,01*	0,63 \pm 0,07*	0,66 \pm 0,09*	0,74 \pm 0,01*
АЛТ, ммоль/л	0,48 \pm 0,05	0,56 \pm 0,01	0,73 \pm 0,02*	0,78 \pm 0,01*	0,77 \pm 0,01*	0,82 \pm 0,01*	0,83 \pm 0,02*
ГТП, мккат/л	3,6 \pm 0,13	4,9 \pm 0,14	5,6 \pm 0,19*	7,61 \pm 0,15*	7,8 \pm 0,11*	8,8 \pm 0,11*	9,0 \pm 0,13*
ЛФ, од.	1,81 \pm 0,11	3,0 \pm 0,13	3,3 \pm 0,15*	3,64 \pm 0,02*	3,8 \pm 0,1*	4,5 \pm 0,15*	6,2 \pm 0,12*
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,6 \pm 0,35	10,7 \pm 0,34	11,6 \pm 0,31	12,4 \pm 0,17*	12,3 \pm 0,18*	12,7 \pm 0,38*	14,8 \pm 0,35*
Кон'югований білірубін, мкмоль/л	3,5 \pm 0,17	4,98 \pm 0,17*	5,5 \pm 0,16*	6,92 \pm 0,22*	6,63 \pm 0,21*	6,98 \pm 0,17*	8,2 \pm 0,15*
Гомоцистеїн, мкмоль/л	6,08 \pm 0,9	9,46 \pm 0,38*	17,8 \pm 0,3*	19,2 \pm 0,36*	23,6 \pm 0,19*	25,5 \pm 0,2*	27,4 \pm 0,21*

Примітка. * Різниця статистично значуща щодо контролю (p < 0,05).

які страждали від ЦД 1 типу без НАЖХП, та вірогідно підвищеним — у хворих інших клінічних груп, з найбільшими значеннями у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП та надмірною масою тіла, що було наслідком порушення структурно-функціональної цілісності гепатоцитів з розвитком синдрому холестазу та порушенням дезінтоксикаційної функції печінки.

Під час аналізу стану пігментного обміну встановлено вірогідне підвищення вмісту кон'югованого білірубину в сироватці крові в усіх групах обстежених хворих, але найсуттєвіші зміни спостерігали у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП та підвищеною масою тіла. Рівень загального білірубину був значно підвищеним у хворих 3, 4, 5 та 6-ї клінічних груп.

Установлено, що у групах хворих на ЦД 1 і 2 типу без НАЖХП, на НАЖХП без ЦД, на ЦД 1 і 2 типу з НАЖХП з нормальною і підвищеною масою тіла мали місце порушення ферментного (підвищення вмісту АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛФ), пігментного (підвищення рівня загального та кон'югованого білірубину) обміну, порушення холеретичної функції печінки з наявністю синдромів цитолізу, холестазу та білково-енергетичної і печінкової недостатності, які створювали умови для прогресування НАЖХП, яка своєю чергою ускладнювала і погіршувала перебіг ЦД.

Гомоцистеїн чинив пряму пошкоджувальну дію на ендотелій судин, посилюючи перекисне окиснення ЛПНЩ, яке супроводжувалося збільшенням утворення вільних радикалів, а також інгібуючи один з основних антиоксидантних ферментів — глутатіонпероксидазу. Крім того, при гіпергомоцистеїнемії спостерігалось зменшення синтезу оксиду азоту, а також зниження його біодоступності, що призводило до порушення вазодилатації і захисту ендотелію від дії перекисів. Пошкодження ендотелію спричиняє активацію проліферації гладеньком'язових клітин медії і накопичення колагену в стінці судини. Гіпергомоцистеїнемія чинить значний вплив на прогресування ураження серцево-судинної системи при ЦД. Так, за даними М. Hoffman і співавт. (1998), у хворих на ЦД з підвищеною плазматичною концентрацією гомоцистеїну часто розвиваються мікро- і макроангіопатії (зокрема атеросклероз коронарних артерій, ураження периферичних артерій, діабетична нефропатія, нейропатія і ретинопатія).

Підвищення вмісту гомоцистеїну в усіх групах обстежених хворих порівняно з контрольною групою пов'язане передусім зі зниженням активності реакції реметилування, в якій метіонін віддає метильну групу, котра бере участь у реакціях метаболізму. Порушення реакції пере-

будови гомоцистеїну призводить до його елімінації до міжклітинного простору та надходження у кровотік. У разі надходження гомоцистеїну в плазму він швидко окиснюється з формуванням гомоцистину, дисульфідів та гомоцистеїнтіолактону. Під час окиснення синтезуються вільні радикали, які містять активний кисень: супероксиданіон-радикал, пероксид водню, гідроксил-радикал. Саме вони здійснюють цитотоксичний вплив на ендотелій судин. Крім того, супероксиданіон-радикал та гідроксил-радикал активують окиснення ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ в ендотеліальних клітинах і плазмі крові. Пошкодження ендотелію судин призводить до проліферації гладеньком'язових клітин, стимулювання тромбоцитів і лейкоцитів. Підвищена чутливість клітин ендотелію може бути зумовлена тим, що метаболізм гомоцистеїну у них відбувається лише шляхом реметилування за допомогою метіонінсинтетази. Підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові в обстежених хворих призводило до ендотеліальної дисфункції, яка також ускладнювала перебіг ЦД з негативним впливом на НАЖХП та розвитком метаболічного синдрому. Результати досліджень свідчать про підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові при ЦД у всіх обстежених хворих з різним ступенем вираженості залежно від індексу маси тіла, тривалості захворювання, тяжкості перебігу. Цей процес пов'язаний із синдромом інтоксикації, ендотеліальної дисфункції, уповільненням його метаболізму. Все це негативно впливає на функцію печінки, спричиняє розвиток і поглиблення пізніх ускладнень, є чинником незадовільної компенсації вуглеводного обміну, що призводить до погіршення перебігу та прогресування ЦД.

При вивченні стану ліпідного обміну у хворих на ЦД, НАЖХП та їх поєднання у процесі прогресування НАЖХП виявлено ознаки гіперліпідемії, зниження в крові вмісту ХС ЛПВЩ, гіперхолестеринемію, зростання рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, які поглиблювалися зі зростанням інсулінорезистентності (табл. 3).

Аналіз порушення ліпідного обміну засвідчив, що загальний холестерин вірогідно збільшувався у хворих на ЦД 1 і 2 типу у поєднанні з НАЖХП та був вірогідно підвищеним з тенденцією до наростання у пацієнтів 6-ї групи. Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну призводить до компенсаторної гіперінсулінемії і посилення ліполізу в жирових депо та викиду в кровообіг великої кількості вільних жирних кислот, унаслідок чого посилюється синтез ТГ та підвищується секреція ХС ЛПДНЩ. Рівень ТГ був вірогідно підвищеним у всіх клі-

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну у хворих на ЦД, НАЖХП та при їх поєднанні (М ± m)

Показник	Група						
	Контрольна (n = 20)	1-ша (n = 22)	2-га (n = 18)	3-тя (n = 20)	4-га (n = 34)	5-та (n = 21)	6-та (n = 22)
ЗХС, ммоль/л	5,19 ± 0,34	6,3 ± 0,19*	6,5 ± 0,1*	6,2 ± 0,13*	6,9 ± 0,17*	6,9 ± 0,14*	7,05 ± 0,13*
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,15	2,06 ± 0,08*	2,12 ± 0,12*	1,7 ± 0,06*	2,6 ± 0,1*	3,0 ± 0,07*	3,3 ± 0,1*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,08	1,14 ± 0,01*	1,11 ± 0,07*	1,2 ± 0,02*	1,09 ± 0,09*	1,07 ± 0,09*	1,03 ± 0,02*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,3 ± 0,22	4,28 ± 0,17*	4,47 ± 0,07*	4,23 ± 0,12*	4,33 ± 0,15*	4,42 ± 0,12*	4,51 ± 0,11*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56 ± 0,01	0,94 ± 0,04*	0,98 ± 0,06*	0,78 ± 0,03*	1,22 ± 0,05*	1,39 ± 0,03*	1,5 ± 0,04*
КА, од.	3,84 ± 0,17	5,5 ± 0,23*	5,88 ± 0,14*	5,2 ± 0,17*	6,4 ± 0,2*	6,47 ± 0,19*	6,97 ± 0,25*

Примітка. * Різниця статистично значуща щодо контролю (p < 0,05).

нічних групах, зростає зі збільшенням маси тіла та за наявності пізніх ускладнень у хворих на ЦД у поєднанні із НАЖХП та ожирінням. У печінці хворих на ожиріння виявлено підвищений вміст вільних жирних кислот, їх накопичення є причиною порушення функції печінки, оскільки жирні кислоти здатні пошкоджувати біологічні мембрани.

Вміст ХС ЛПВЩ знижувався в усіх групах обстежених хворих, тоді як рівень ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, навпаки, був підвищеним у всіх групах обстежених хворих з тенденцією до зростання у хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП та підвищеною масою тіла. Коефіцієнт атерогенності був вірогідно підвищеним у всіх групах обстежених хворих та збільшувався у пацієнтів 6-ї групи. Порушення ліпідного обміну виявлялися підвищенням рівня ЗХС залежно від прогресування захворювання з максимальними значеннями у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та підвищеною масою тіла. Концентрація ТГ була вірогідно вищою у 6-й групі порівняно з контрольною групою.

В обстежених хворих на ЦД і НАЖХП проаналізовано частоту виявлення різних типів гіперліпідемій. Так, у 1-й групі нормоліпідемію відзначено у 5 (3,65 %) хворих, I тип ГЛП – у 9 (6,57 %), IIa тип – у 8 (5,84 %), у 2-й групі нормоліпідемію зафіксовано у 1 (0,73 %) пацієнта, I тип ГЛП – у 5 (3,65 %), IIa тип – у 6 (4,38 %), IIb тип – у 4 (2,92 %), IV тип – у 2 (1,46 %), у 3-й групі – відповідно у 2 (1,46 %), 7 (5,1 %), 6 (4,38 %), 3 (2,19 %) і 2 (1,46 %) хворих, у 4-й групі – у 5 (3,65 %), 8 (5,84 %), 9 (6,57 %), 8 (5,84 %) і 4 (2,92 %) хворих, у 5-й групі – в 1 (0,73 %), 5 (3,65 %), 8 (5,84 %), 5 (3,65 %) і 2 (1,46 %) хворих, у 6-й групі – в 1 (0,73 %), 3 (2,19 %), 7 (5,1 %), 6 (4,38 %) і 4 (2,92 %) хворих.

Аналіз результатів вказує на те, що дисліпідемія в обстежених хворих характеризувалася підвищенням вмісту загальних ліпідів, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ (які складають патоморфологічну основу стеатозу печінки), ХС ЛПДНЩ, зниженням рівня ХС ЛПВЩ. Істотне порушення ліпідного обміну у хворих на НАЖХП, яка розвинулася на тлі ЦД, супроводжувалося високим ступенем ендотеліальної дисфункції. Отримані дані свідчать про взаємозумовленість порушень процесів ліпідного та вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у розвитку НАЖХП у хворих на ЦД. Можливими чинниками, які спричиняють розвиток дисліпідемії за умов інсулінорезистентності, є гіперінсулінемія, що індукує синтез печінкою аполіпропротеїнів та зростання активності ліпопротеїніпази, тобто ліполіз в адипоцитах та вивільнення жирних кислот. У результаті збільшення транспорту жирних кислот до печінки зростає секреція ХС ЛПДНЩ, багатих на ТГ. Інсулін також регулює активність транспортного білка, який переносить ефіри холестеролу, гормонозалежної ліпази, та обмін жирів у жировій тканині та м'язях. Отже, у патогенезі НАЖХП на тлі ЦД провідну роль відіграють внутрішньо- та позаклітинний ліпідний, ліпопротеїновий і оксидантно-протиоксидантний дисбаланс з переважанням процесів пероксидації ХС ЛПНЩ, активне депонування ТГ у гепатоцитах та ліпоцитах, що є патоморфологічною основою стеатозу печінки і накопичення холестеролу в макрофагах, тобто є ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції та подальшого атерогенезу. Важливу роль у патогенезі НАЖХП відіграють процеси пероксидного окиснення структурних ліпідів мембран гепатоцитів і порушення функцій ендотелію з розвитком гіпоксії та ішемії печінкової тканини. Гіперліпопротеїнемія

I або IV типу у хворих на ЦД із НАЖХП та підвищеною масою тіла створювала сприятливі умови для розвитку НАЖХП. Стеатоз печінки негативно впливав на ЦД, погіршуючи та ускладнюючи його перебіг, ЦД своєю чергою створювала умови для подальшого прогресування НАЖХП.

Висновки

Хронічна гіперглікемія спостерігалась у хворих на ЦД, НАЖХП та ЦД у поєднанні із НАЖХП і була найбільш вираженою у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП і підвищеною масою тіла, наявністю ознак метаболічного синдрому з артеріальною гіпертензією, вторинною інсулінозалежністю, феноменом глюкозотоксичності, які спричинили розвиток пізніх ускладнень ЦД, мезенхімально-запальний синдром та формування НАЖХП.

Розвиток НАЖХП у хворих на ЦД 1 та 2 типу супроводжувався змінами білковосинтетичної, ферментної, пігментної функцій печінки з розвитком синдромів білково-енергетичної недостатності, цитолізу, холестазу та імунного запалення, пов'язаних з прогресуючими порушеннями структурно-функціонального стану печінки.

В усіх групах обстежених хворих на ЦД, НАЖХП та ЦД у поєднанні із НАЖХП установлено особливості дисліпідемії з вірогідним підвищенням вмісту загальних ліпідів, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, що стало причиною розвитку ендотеліальної дисфункції високого ступеня. ЦД 1 та 2 типу, НАЖХП та їх поєднання у хворих з нормальною і підвищеною масою тіла перебігали з підвищенням атерогенних типів дисліпідемії, які переважали при супутньому ожирінні та негативно впливали на стан метаболізму і перебіг захворювань.

Установлено, що розвиток гіпергомоцистеїнії в усіх групах хворих спричиняв пряму пошкоджувальну дію на ендотелій судин, посилював перекисне окиснення ЛПНЩ, супроводжувався збільшенням утворення вільних радикалів, пошкодженням ендотелію, активацією проліферації гладеньком'язових клітин та накопиченням колагену в стінці судин. Гіпергомоцистеїнемія мала значний вплив на розвиток метаболічних, нейротропних процесів, розвиток інтоксикації, що давало підстави розглядати цей показник як маркер пізніх ускладнень ЦД.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни // Сучасна гастроентерологія.— 2009.— № 5 (49).— С. 5—11.
2. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. та ін. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / За ред. І.П. Кайдашева.— Полтава, 2003.— С. 320.
3. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. арх.— 2006.— № 4.— С. 32—38.
4. Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update // Diabetes Obes. Metab.— 2008.— N 10 (11).— P. 973—993.
5. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity // Diabetes Metab.— 2008.— N 34 (1).— P. 2—11.
6. Gnacinska M., Malgorzewicz S., Lysiak-Szydłowska W., Sworczak K. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome // Endokrynol. Pol.— 2010.— N 61 (1).— С. 36—41.
7. Oda N., Imamura S., Fujita T. et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance // Metabolism.— 2008.— N 57 (2).— P. 268—273.
8. Pacifico L., Anania C., Martino F. et al. Functional and morphological changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology.— 2010.— N 52 (5).— P. 1643—1651.

А.В. Власенко

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с метаболическим синдромом на течение сахарного диабета

Цель — определить влияние неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с метаболическим синдромом на особенности течения сахарного диабета.

Материалы и методы. У 137 обследованных больных изучено состояние углеводного, ферментного, пигментного, липидного обмена, определен уровень гомоцистеина в сыворотке крови.

Результаты. Установлены синдромы белково-энергетической недостаточности функции печени, цитолиза, холестаза, эндотелиальной дисфункции, метаболического синдрома, которые нарастали по мере увеличения массы тела, усугубляли вторичную инсулинорезистентность, создавали благоприятные условия для прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, что в свою очередь ухудшало течение сахарного диабета и вызывало развитие поздних осложнений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, инсулинорезистентность.

A.V. Vlasenko

Kharkiv National Medical University

The effects of non-alcoholic fatty liver disease in combination of metabolic syndrome on the course of diabetes mellitus

The aim – to define the effects of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with metabolic syndrome on the course of diabetes mellitus (DM).

Materials and methods: The investigation included 137 patients, for whom the state of carbohydrate, enzymatic, pigment and lipid exchanges was studied, and blood serum homocysteine levels have been defined.

Results. As a result, the following syndromes and states have been established: protein and energetic insufficiency of liver function, cytolysis, cholestasis, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, which accrued with the increase of body mass, aggravated with the secondary insulin resistance. All this created favorable conditions for NAFLD progression that in turn aggravated the DM course and caused the development of the late complications.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, insulin resistance.

Контактна інформація

Власенко Андрій Володимирович, к. мед. н., доцент кафедри, заступник директора
Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ХНМУ
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (57) 707-72-93

Стаття надійшла до редакції 19 березня 2013 р.