

# ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

© В.В. Івачевська, М.М. Івачевський, 2016

УДК 616.379-008.64+616.36-002.826+616.015.39:577.115

В.В. ІВАЧЕВСЬКА<sup>1</sup>, М.М. ІВАЧЕВСЬКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини;

<sup>2</sup>Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, Ужгород

## ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПРЕДІАБЕТОМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗА НАЯВНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

У статті представлено результати оцінки поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки серед пацієнтів із предіабетом і цукровим діабетом 2 типу, а також особливості порушень ліпідного обміну у даних категорій пацієнтів. Поширеність НАЖХП у пацієнтів з предіабетом склала 70,5%, а серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу – 98,4%. Дисліпідемію виявлено як у пацієнтів із предіабетом, так і у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, предіабет, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вважається найбільш частою причиною хронічного захворювання печінки в усьому світі [1, 9]. У загальній популяції поширеність НАЖХП складає близько 30% [5], проте набагато вищими є показники поширеності у групах високого ризику, таких як особи з ожирінням, а також у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу або з метаболічним синдромом [9]. Дослідження останніх років вказують на те, що НАЖХП сприяє розвитку ЦД 2 типу, і вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань [7].

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень НАЖХП виявляється у 90% пацієнтів із ЦД та гіперліпідемією [8]. Дослідження останніх років підтверджують зв'язок між НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу. За умов наявності цукрового діабету 2 типу спостерігається гірша гістологічна картина печінки порівняно з пацієнтами без цукрового діабету [4]. Так, хворі, які страждають на діабет, мають більш високий ризик розвитку фіброзу і цирозу печінки [4, 3].

В той же час поширеність НАЖХП саме серед пацієнтів із предіабетом, а також особливості метаболічних порушень у даній категорії пацієнтів у порівнянні з хворими з цукровим діабетом 2 типу залишаються недостатньо вивченими.

**Мета дослідження.** Оцінити поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед пацієнтів із предіабетом та цукровим діабетом 2 типу, а

також дослідити та порівняти порушення ліпідного профілю у обстежених осіб.

**Матеріали та методи.** На базі терапевтичного відділення відділкової клінічної лікарні станції Ужгород було обстежено 141 пацієнта з порушенням толерантності до глюкози та цукровим діабетом 2 типу. Першим етапом дослідження було вивчення поширеності НАЖХП серед пацієнтів із предіабетом та ЦД 2 типу. Наступний етап дослідження включав комплексне клінічне обстеження, в тому числі збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження та взяття венозної крові для проведення лабораторних аналізів усіх пацієнтів із виявленою НАЖХП.

З метою дослідити та порівняти порушення ліпідного профілю, згідно із критеріями включення та виключення, у дослідження було включено 62 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та супутнім НАЖХП, а також 55 пацієнтів із предіабетом та НАЖХП. Пацієнти, в яких не було діагностовано НАЖХП, в другий етап дослідження не були включені. Критеріями виключення були: вік старше 74 років; задокументована ішемічна хвороба серця; захворювання сполучної тканини; онкологічні захворювання; наявність повної блокади лівої ніжки пучка Гіса за даними електрокардіографії; цукровий діабет 1 типу; цироз печінки; перенесені раніше вірусні гепатити; токсичні (алкогольні – вживання більше 40 г етанолу/д), медикаментозні (застосування гепатотоксичних препаратів), важкі метаболічні захворювання печінки; хвороба Віль-

сона-Коновалова; аутоімунний гепатит; різке схуднення, парентеральне харчування протягом 2 тижнів і більше; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються порушенням функції всмоктування (синдром мальабсорбції); глисна інвазія; відмова пацієнта від участі в даному дослідженні.

Відповідно до наявності предіабету чи цукрового діабету 2 типу хворих було розділено на 2 групи: в групу I ввійшли пацієнти з предіабетом (n=55), а в групу II – хворі з цукровим діабетом 2 типу (n=62).

Для діагностики НАЖХП використовувався метод ультразвукової діагностики печінки, з врахуванням того, що ультразвукове дослідження може виявити підвищення ехогенності печінки та підтвердити діагноз НАЖХП за умов жирової інфільтрації печінки більше 33%. Критеріями наявності стеатозу вважали дифузне однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка») із більшою ехогенністю, ніж правої нирки (гепаторенальний індекс), та дорзальне затухання ультразвукового сигналу. На наявність неалкогольного жирового стеатогепатиту вказували підвищення

рівня сироваткових трансаміназ (АСТ, АЛТ) та зниження індексу АСТ/АЛТ менше 1 в додаток до змін при ультразвуковій діагностиці органів черевної порожнини.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакетів програм «Microsoft Office Excel 2003» та «Statsoft Statistica 8.0». Розбіжність вважали вірогідною, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% (p<0,05).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналіз отриманих результатів виявив, що серед обстежених пацієнтів частка чоловіків складала 44,7% (63/141), а жінок – 55,3% (78/141). Середній вік пацієнтів I групи становив 48,1±0,91 року, а пацієнтів II групи – 53,3±1,34 року. Гендерний та віковий склад пацієнтів I та II групи не відрізнявся (p>0,05). Згідно з результатами клініко-лабораторного та інструментального обстеження у 117 із 141 пацієнта було діагностовано НАЖХП.

Таким чином, частота виявлення НАЖХП у пацієнтів із предіабетом становила 70,5% (55/78), серед пацієнтів із ЦД 2 типу НАЖХП траплялася у 98,4% (62/63) випадків (табл. 1).

Таблиця 1

Частота виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки серед пацієнтів із предіабетом та цукровим діабетом 2 типу

	Пацієнти з предіабетом		Пацієнти з ЦД 2 типу	
	n	%	n	%
НАЖХП	55	70,5	62	98,4
Без НАЖХП	23	29,5	1	1,6
Всього	78	100	63	100

Примітка:

n – кількість хворих;

% – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.

Дані, отримані в результаті обстеження пацієнтів обох груп, підтверджують зв'язок між наявністю НАЖХП та порушеннями ліпідного обміну. Так, у всіх пацієнтів, які були включені у дослідження, незалежно від наявності інших факторів метаболіч-

ного синдрому, було діагностовано дисліпідемію. Показники ліпідограми обох груп наведені в таблиці 2. Хоча середній показник загального холестерину в групі I не перевищував рекомендованого рівня, все-таки дисліпідемія була виявлена.

Таблиця 2

Показники ліпідограми обстежених пацієнтів

Показник	I група (n=55)	II група (n=62)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,18±1,02	5,7±0,89
ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,41	0,9±1,23*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,00±0,90	3,9±1,10
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,01±0,40	1,22±0,32
Тригліцериди, ммоль/л	3,89±1,28	4,73±1,09*
Коефіцієнт атерогенності	3,17±0,71	4,09±1,03*

Примітка:

n – кількість хворих;

% – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі.

\* – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між групами (p<0,05).

Так, рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів I групи становив  $1,24 \pm 0,41$  ммоль/л, що вказує на середній ризик атеросклерозу; в межах безпечного рівня знаходились середні значення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у пацієнтів I групи та склали  $3,00 \pm 0,90$  ммоль/л та  $1,01 \pm 0,40$  ммоль/л відповідно. Середній показник тригліцеридів хворих цієї групи був у межах граничного рівня –  $3,89 \pm 1,28$  ммоль/л. Незважаючи на те, що середній показник ЛПНЩ та ЛПДНЩ у осіб I групи не перевищував норми, внаслідок зниженого рівня ЛПВЩ спостерігався помірний ризик розвитку атеросклерозу за показником коефіцієнта атерогенності –  $3,17 \pm 0,71$ .

У пацієнтів II групи спостерігались більш виражені порушення ліпідного профілю. Середній рівень показника ЛПВЩ склав  $0,9 \pm 1,23$  ммоль/л, ЛПНЩ –  $3,9 \pm 1,10$  ммоль/л, ЛПДНЩ –  $1,22 \pm 0,32$  ммоль/л, а тригліцеридів –  $4,73 \pm 1,09$  ммоль/л. Не дивно, що коефіцієнт атерогенності пацієнтів цієї групи був вищим, ніж у пацієнтів групи I ( $4,09 \pm 1,03$ ). Такий показник вказує на високий ризик розвитку атеросклерозу. Міжгруповий порівняльний аналіз ліпідного спектру виявив вірогідно значиму різницю між показниками ЛПВЩ, тригліцеридами та коефіцієнтом атерогенності (КА) у пацієнтів I та II груп ( $p < 0,05$ ).

Показники ліпідограми обстежених пацієнтів залежно від клінічної стадії неалкогольної жирової хвороби печінки представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники ліпідограми пацієнтів I та II груп залежно від клінічної стадії неалкогольної жирової хвороби печінки

Показник	I група		II група	
	Стеатоз (n=47)	Стеатогепатит (n=8)	Стеатоз (n=34)	Стеатогепатит (n=28)
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,81 \pm 0,84$	$5,30 \pm 0,69$	$5,20 \pm 1,39$	$6,00 \pm 2,1^*$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,42 \pm 0,97$	$1,12 \pm 0,58$	$1,03 \pm 0,40$	$0,90 \pm 0,84^*$
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,30 \pm 1,03$	$3,14 \pm 1,51$	$3,60 \pm 1,77$	$4,20 \pm 2,03^*$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,72 \pm 0,34$	$1,11 \pm 0,76$	$1,12 \pm 0,39$	$1,21 \pm 0,46^*$
Тригліцериди, ммоль/л	$3,72 \pm 1,09$	$4,34 \pm 1,21$	$4,51 \pm 1,88$	$5,10 \pm 1,79^*$
Коефіцієнт атерогенності	$2,3 \pm 0,64$	$3,73 \pm 1,25$	$4,05 \pm 1,31$	$5,66 \pm 1,28^*$

Примітка:

n – кількість хворих;

% – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі;

\* – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між групою II зі стеатозом та всіх інших груп ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи I зі стеатозом показники ліпідограми були близькі до норми, за певним винятком, а саме: середні значення рівня загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та коефіцієнт атерогенності були в межах норми; середній показник рівня ЛПВЩ становив  $1,42 \pm 0,97$  ммоль/л, середні значення рівня тригліцеридів було підвищеним –  $3,72 \pm 1,09$  ммоль/л.

Як серед хворих групи I зі стеатогепатитом, так і серед всіх пацієнтів групи II спостерігались більш виражені порушення ліпідного обміну. Всі показники ліпідограми виходили за межі норми (табл. 3).

При цьому, пацієнти II групи, тобто з цукровим діабетом 2 типу, у яких клінічно НАЖХП була в стадії стеатогепатиту, мали найгірші показники ліпідограми: загальний холестерин –  $6,00 \pm 2,1$  ммоль/л, ЛПВЩ –  $0,90 \pm 0,84$  ммоль/л, ЛПНЩ –  $4,20 \pm 2,03$  ммоль/л, ЛПДНЩ –  $1,21 \pm 0,46$  ммоль/л, тригліцериди –  $5,10 \pm 1,79$  ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності у цих пацієнтів був найвищим –  $5,66 \pm 1,28$  ( $p > 0,05$ ).

Подібні результати були отримані й іншими дослідниками. Так, Chan W.K. та співавтори вивчаючи поширеність НАЖХП, демонструють залежність частоти виявлення НАЖХП від наявності таких факторів, як ожиріння та підвищення рівня трансаміназ [2].

Speliotes E.K., Massaro J.M. та співавтори у своїх дослідженнях виявили зниження рівня ЛПВЩ та підвищення рівня тригліцеридів, що вказує на проатерогенні зміни ліпідного спектру [6].

**Висновки.** За результатами проведеного дослідження поширеність НАЖХП у пацієнтів із предіабетом склала 70,5%, а серед пацієнтів із ЦД 2 типу – 98,4%. Стосовно порушень ліпідного обміну, було виявлено наявність дисліпідемії як у пацієнтів із предіабетом, так і у пацієнтів із ЦД 2 типу. Проте найбільш виражене порушення ліпідного обміну спостерігалось у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та неалкогольним стеатогепатитом у порівнянні з хворими з ЦД 2 типу та неалкогольним стеатозом та пацієнтами з предіабетом та НАЖХП.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Athyros V.G. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // *Lancet*. — 2010. — № 376. — P. 1916—1922.
2. Chan W.K. Non-alcoholic fatty liver disease in diabetics — prevalence and predictive factors in a multiracial hospital clinic population in Malaysia / W.K. Chan, A.T. Tan, S.R. Vethakkan [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. — 2013. — № 28(8). — P. 1375—83.
3. Lomonaco R. Role of ethnicity in overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis / R. Lomonaco, C. Ortiz-Lopez, B. Orsak [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — №54. — P. 837—845.
4. Neuschwander-Tetri B.A. NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease / B.A. Neuschwander-Tetri, J.M. Clark, N.M. Bass [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — № 52. — P. 913—924.
5. Ratziu V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // *J Hepatol*. — 2010. — № 53. — P. 372—384.
6. Speliotes E.K. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study / E.K. Speliotes, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — № 51(6). — P. 1979—1987.
7. Targher G. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001—2006 / G. Targher, J. Kendrick, G. Smits [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. — 2010. — № 20. — P. 583—590.
8. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // *N. Engl. J. Med*. — 2010. — Vol. 363. — P. 1341—1350.
9. Younossi Z.M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 / Z.M. Younossi, M. Stepanova, M. Afendy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. — 2011. — № 9. — P. 524—530.

V.V. IVACHEVSKA<sup>1</sup>, M.M. IVACHEVSKIY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Uzhhorod National University, Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training, Department of Therapy and Family Medicine, Uzhhorod;*

<sup>2</sup>*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Human Anatomy and Histology, Uzhhorod*

THE PECULIARITIES OF THE LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2 AND PREDIABETES IN COMBINATION WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Article presents the result of assessment of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in diabetes and prediabetes and the result of assessment of lipid metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease and prediabetes or diabetes mellitus type 2. The prevalence of NAFLD in prediabetes was 70,5% and in diabetes mellitus type 2 patients – 98,4%. Dyslipidemia was diagnosed in all patients.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, prediabetes, type 2 diabetes, dyslipidemia

**Стаття надійшла до редакції: 11.04.2016 р.**