

Факторы прогрессирования метаболіческих нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа

Л.Р. Бобронникова,
А.К. Журавлёва

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Проанализированы причины прогрессирования метаболіческих нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа. Наиболее значимыми из них были инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение, способствующие раннему формированию метаболіческого синдрома и активации процессов фиброгенеза в печени и обусловленные дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, развитием системного воспаления и дисбалансом адипоцитокинов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, метаболіческие нарушения, метаболіческий синдром.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием, причинная связь которого ассоциирована с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД-2), инсулинорезистентностью (ИР), гиперлипидемией и атеросклерозом, и рассматривается как одно из манифестирующих проявлений метаболіческого синдрома [1-3]. Эти заболевания имеют общие

патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, следовательно, могут сочетаться и потенцировать развитие друг друга [4]. НАЖБП выявляется у 80-90% лиц с ожирением, у 30-50% пациентов, страдающих СД, и у 90% обследованных с гиперлипидемией [2, 5]. Сочетание СД-2 и НАЖБП в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и занимает 4-е место среди причин летальности СД [6]. Абдоминальное ожирение играет важную роль как в патогенезе НАЖБП и связанных с ней метаболіческих

* адреса для листування (Correspondence): 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4;
e-mail: zdovado@ukr.net

расстройств, так и СД-2, а ИР, по данным ряда авторов, является причиной накопления жира в печени [7, 8]. Это обусловлено особенностями висцеральных адипоцитов, которые характеризуются сниженной чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов [9, 10]. При этом низкая концентрация рецепторов инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышению продукции жирных кислот, увеличению уровня триглицеридов в крови и процессу атерогенеза [10]. Предполагается, что важную роль в развитии ИР играет изменение продукции адипоцитокинов, биологически активных белков, которые образуются в жировой ткани, таких как адипонектин, лептин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) и др. [3, 11, 12]. Возникающий при абдоминальном ожирении дисбаланс между адипоцитокинами может приводить к возникновению нарушений липидного и углеводного обмена, повышению артериального давления и, следовательно, к формированию метаболического синдрома и его компонентов [2]. Прогрессирование НАЖБП зависит от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброза в печеночной ткани, однако причины и взаимосвязи между прогрессированием фиброза печени и нарушениями углеводного обмена, а также влияние гормонов жировой ткани на сочетанное течение НАЖБП и СД-2 изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования было изучить причинные факторы прогрессирования метаболических нарушений в печени и их взаимосвязи у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 85 пациентов с НАЖБП и СД-2 (субкомпенсированным): в 1-ю группу вошли 45 больных с сочетанным течением НАЖБП и СД-2, во 2-ю группу – 40 пациентов с НАЖБП. Контрольная группа ($n=20$) была максимально сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными. Средний возраст больных составил $56,4 \pm 4,6$ лет.

Диагностику СД-2 и МС проводили согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005). Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор

анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей – роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), определение соотношения ОТ/ОБ и индекса массы тела (ИМТ). Наличие абдоминального ожирения (АО) диагностировали при окружности талии (ОТ) 94 см у мужчин или более и 80 см или более у женщин.

Для верификации диагноза НАЖБП и оценки функционального состояния печени использовали биохимические и инструментальные методы исследований. Исследование гепатобилиарной системы выполнено по стандартной методике с помощью ультразвуковой диагностической системы «Philips HDI-11». Достоверными критериями жировой инфильтрации печени при УЗ-исследовании были гепатомегалия, среднезернистая трансформация структуры, гиперэхогенность паренхимы и дорзальное затухание эхосигнала. Функциональное состояние печени оценивали по биохимическим показателям: содержанию билирубина и его фракций (метод Ендрашика-Клеггорна-Гроффа), активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (метод Райтмана-Френзеля), γ -глутаматтранспептидазы (ГГТП) (унифицированная методика с использованием стандартного набора реактивов). Определяли соотношение АСТ/АЛТ, являющегося показателем прогрессирования фиброза печени. Для оценки наличия и активности воспалительного процесса в печени определяли уровень С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Показатели липидного спектра сыворотки крови (уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald. Оценка уровня ИР проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assessment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-ИР). При значении НОМА-ИР более 2,77 диагностировали наличие ИР.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов

Оригинальні дослідження

«Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Концентрацию фибронектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («НВО Иммунотех», Москва). Уровень тромбоцитов в сыворотке крови определяли с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2. Изучали концентрацию в сыворотке венозной крови адипоцитокинов: лептина (ЛН) – методом ИФА с использованием набора фирмы «DRG Diagnostics» (Германия); адипонектина (АН) – методом ИФА с использованием набора «BioVendor» (Германия). Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При оценке трофологического статуса у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 значение ИМТ составило в среднем $34,7 \pm 4,6$ кг/м², при этом 1 степень ожирения была диагностирована у 49,5%, 2 степень – у 27,0% и 3 степень ожирения – у 23,5% больных. У половины больных с АО длительность ожирения составила более 7 лет, а у 13,6% – с детства. ИМТ у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 в 1,2 раза превышал аналогичный показатель больных с НАЖБП ($p < 0,05$) (табл. 1), а индекс ОТ/ОБ – в 1,7 раза

($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы в 54,1% случаев диагностирована избыточная масса тела. Повышение ИМТ у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 согласуется с литературными данными о большом удельном весе неалкогольного стеатоза печени у пациентов с избыточной массой тела [1, 3]. В этом случае в печень поступает избыточное количество жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов, накапливающихся в гепатоцитах [7].

Уровень С-РБ в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение наблюдалось у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 ($p < 0,05$) и коррелировал с ИМТ ($r = 0,47$; $p < 0,001$), уровнем ГКН ($r = 0,44$; $p < 0,001$), АЛТ ($r = 0,49$; $p < 0,001$), уровнем ТГ ($r = 0,37$; $p < 0,04$), индексом НОМА-IR ($r = 0,41$; $p < 0,001$), что свидетельствовало о наличии системного воспаления.

При изучении функционального состояния печени (табл. 1) показатели активности АЛТ, АСТ и ГГТП у пациентов 1-й группы были существенно выше в сравнении с показателями больных 2-й группы и контролем ($p < 0,05$), что свидетельствовало об активности воспалительного процесса в печени. Соотношение АСТ/АЛТ было достоверно выше у пациентов 1-й группы в сравнении с показателями пациентов 2-й группы ($p < 0,05$), что свидетельствовало о взаимоотношающемся характере метаболических нарушений при сочетанном течении заболевания и высоком риске формирования фибротических изменений в печени. При оценке показателей липидного спектра нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались у больных с сочетанным течением заболевания в сравнении с пациентами 2-й группы (соответственно у 91,4% и 46,20%, $p < 0,05$). При этом у 76,2% больных с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 была выявлена гиперхолестеринемия, у 20,7% – увеличение ХСЛПНП, а снижение уровня ХСЛПВП – у 33,1% пациентов ($p < 0,05$). Уровень ОХС у больных этой группы был достоверно выше, чем во 2-й группе и контроле ($p < 0,05$). Уровень ТГ в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП и СД-2 в 1,3 раза превышал показатели пациентов 2-й группы

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели сыворотки крови обследованных пациентов (M ± m)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	Больные	
		НАЖБП (n=40)	НАЖБП+СД-2 (n=45)
ИМТ	24,3±1,8	25,7± 3,7*	34,7± 4,6 ^{*/#}
АСТ, ммоль/л	0,44±0,05	0,47±0,06	0,64±0,7 ^{*/#}
АЛТ, ммоль/л	0,53±0,07	0,56±0,07	0,78±0,5 ^{*/#}
ГГТП, МЕ/л	43,7±12,7	57,1±15,2 [*]	61,8±18,6 ^{*/#}
ГКН, ммоль/л	4,6±0,7	5,4 ±1,1	7,8±1,4 ^{*/#}
НьA _{1с} , %	4,8±0,6	5,1±0,9	7,1 ±1,4 ^{*/#}
НОМА-IR	1,6±1,3	3,6±1,8 [*]	5,1±2,6 ^{*/#}
ТГ, ммоль/л	1,2±0,4	3,1±0,2 [*]	4,3±0,6 ^{*/#}
ОХС, ммоль/л	4,2±0,8	6,2±0,4 [*]	7,1±0,6 ^{*/#}
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30,06	1,1±0,05	0,72±0,03 ^{*/#}
ХСЛПНП, ммоль/л	3,0±0,21	3,36±0,3	4,1±0,4 ^{*/#}
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	226,0±23	220,0±24	200,0±44 ^{*/#}
Фибронектин, мкг/мл	337,2±7,8	395,0±8,2 [*]	484,0±9,8 ^{*/#}
С-РБ, мг/л	2,85±0,21	7,75±0,28 [*]	8,64±0,34 ^{*/#}

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля; # – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами с НАЖБП.

($p < 0,05$) и в 3,5 раза – показатели группы контроля ($p < 0,05$), что связано с развитием так называемого порочного круга, когда жировая печень усиленно синтезирует триглицериды и липопротеиды очень низкой плотности. Из последних, вследствие повышения активности триглицеридсинтетазы и триглицеридлипазы, синтезируются β -липопротеиды [2]. Повышение концентрации ОХС и ТГ в 1-й группе пациентов прямо зависело от ИМТ ($r = 0,61$, $p < 0,05$; $r = 0,64$, $p < 0,05$ соответственно), что связано с прогрессированием метаболических нарушений в печени, в частности с избыточным поступлением в печень жиров и углеводов, преобразующихся в жирные кислоты и являющихся субстратом для синтеза ТГ, которые и накапливаются в гепатоцитах, что подтверждает теорию о влиянии дислипидемии на прогрессирование НАЖБП [3, 10]. Установлено, что снижение уровня ХСЛПВП у больных с НАЖБП и СД-2 наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения (54,2% и 20,0% соответственно; $p < 0,05$). У пациентов 1-й группы отмечался более низкий уровень ХСЛПВП по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

У больных с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 имело место достоверное повышение уровня ГКН в 1,8 раза относительно контрольной группы ($p < 0,05$). Нарушение толерантности к глюкозе у пациентов с изолированным течением НАЖБП было выявлено у 9,4% пациентов ($p < 0,05$). Установлено достоверное повышение HbA_{1c} у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2, что свидетельствовало о негативном влиянии избыточного веса на углеводный обмен ($p < 0,05$). Снижение чувствительности тканей к инсулину по критерию НОМА-IR наблюдалось у 100% больных 1-й группы и у 87,1% больных 2-й группы ($p < 0,05$). Установлено, что уровень ИР коррелировал с содержанием в сыворотке крови АСТ ($r = 0,61$; $p < 0,001$), что подтверждает гипотезу о том, что одним из факторов развития и прогрессирования воспаления в печени является ИР. Корреляционный анализ выявил положительные связи между показателем ИР НОМА-IR и ИМТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), а также уровнем ТГ ($r = 0,39$; $p < 0,001$). При гипергликемии свободные радикалы кислорода образуются непосредственно из глюкозы, что запускает каскад реакций перекисного окисления липидов и белков с развитием гипоксии и приводит к увеличению модифициро-

ванной атерогенной фракции липопротеидов, ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты, ведущей к нарушению процессов апоптоза и развитию системных метаболических изменений [7]. В ходе анализа показателей коагуляционного гемостаза выявлено повышение содержания в сыворотке крови уровня фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Известно, что фибронектин является белком экстрацеллюлярного матрикса и маркером выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома [5, 10]. Подобные изменения свидетельствуют о наличии гиперкоагуляционного синдрома, который способствует прогрессированию апоптоза печеночных клеток, усилению ИР, развитию и углублению гипоксии, активации свободнорадикального окисления липидов, деструкции клеточных мембран и замыканию порочного круга патогенеза НАЖБП [6]. Отмечено снижение содержания тромбоцитов в сыворотке крови у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), что наряду с изменением соотношения АСТ/АЛТ опосредованно свидетельствовало о высоком риске фиброобразования в печени.

При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО- α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение этого показателя (в 4,1 раза, $p < 0,001$) наблюдалось при сочетании НАЖБП и СД-2 (табл. 2).

Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями ФНО- α и АЛТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), а также ГТТП ($r = 0,41$; $p < 0,001$) свидетельствовали о роли ФНО- α в развитии цитолитического синдрома у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2.

Таблица 2. Показатели гормонального профиля крови у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	Больные	
		НАЖБП (n=40)	НАЖБП+СД-2 (n=45)
ФНО- α , пкг/мл	24,7 \pm 1,6	68,2 \pm 2,1*	106,2 \pm 2,8*#
Адипонектин, мкг/мл	12,4 \pm 3,2	9,8 \pm 2,8*	7,4 \pm 2,1*#
Лептин, нг/мл	6,2 \pm 4,6	11,9 \pm 7,9*	17,3 \pm 10,8*#

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля; # – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с НАЖБП.

Оригінальні дослідження

У обсле­до­ван­ных па­ци­ен­тов бы­ла про­ана­ли­зи­ро­ва­на роль дис­ба­лан­са АН и ЛН на про­грес­си­ро­ва­ние ме­та­бо­лических на­ру­ше­ний в пе­че­ни. Из­вест­но, что АН от­но­сится к про­тек­тор­ным ади­по­ци­то­ки­нам, так как об­ла­да­ет ан­ти­ди­а­бе­ти­чес­ким, про­ти­во­вос­па­ли­тель­ным, ан­ти­а­те­ро­ген­ным и кар­дио­про­тек­тор­ным дей­ст­вия­ми, а ЛН – ади­по­ци­то­кин, при­ни­ма­ю­щий уча­стие в ре­гу­ля­ции пи­ще­во­го по­ве­де­ния, спо­соб­ст­вую­щий по­вы­ше­нию то­ну­са сим­па­ти­чес­кой нер­вной си­стем­ы, раз­ви­тию ате­ро­скле­ро­за, вос­па­ле­ния и ИР [9]. Уро­вень АН у па­ци­ен­тов с со­че­тан­ным те­че­нием за­бо­ле­ва­ний был ни­же, чем у па­ци­ен­тов 2-й груп­пы и кон­тро­лем ($p < 0,001$) и кор­ре­ли­ро­вал с ИМТ ($p < 0,001$) и сте­пен­ю ожире­ния ($p < 0,001$). Выяв­ле­ны от­ри­ца­тель­ные свя­зи ме­жду уро­внем АН и ИМТ ($r = -0,41$; $p < 0,001$), ОТ ($r = -0,38$; $p < 0,001$) со­от­но­ше­нием ОТ/ОБ ($r = -0,36$; $p < 0,001$), уро­внем ТГ ($r = -0,31$; $p < 0,001$), а так­же по­ло­жи­тель­ная свя­зь ме­жду уро­внем АН и ХСЛПВП ($r = 0,41$; $p < 0,001$). Уста­но­в­ле­на от­ри­ца­тель­ная свя­зь ме­жду уро­внем АН и глю­ко­зы ($r = -0,36$; $p < 0,001$), ин­дексом НОМА-IR ($r = -0,32$; $p < 0,001$). Уро­вень ЛН сы­во­рот­ки кро­ви был зна­чи­тель­но вы­ше у боль­ных с со­че­тан­ным те­че­нием НАЖБП и СД-2 в срав­не­нии с па­ци­ен­та­ми 2-й груп­пы и кон­тро­лем ($p < 0,001$). При этом уро­вень ЛН сы­во­рот­ки кро­ви у па­ци­ен­тов с ожире­нием 3-й сте­пени был вы­ше, чем у боль­ных с ожире­нием 1-й и 2-й сте­пени ($p < 0,01$). Уро­вень ЛН кор­ре­ли­ро­вал с по­ка­за­те­лем ИМТ ($r = 0,42$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,41$; $p < 0,001$), ин­дексом НОМА-IR ($r = 0,44$; $p < 0,001$). По­лу­чен­ные дан­ные о взаи­мосвя­зи со­дер­жа­ния гор­мо­нов жи­ро­вой тка­ни с ин­дексом мас­сы те­ла и от­дель­ны­ми ком­по­нен­та­ми ме­та­бо­лического син­дро­ма у боль­ных с НАЖБП и СД-2 до­ка­зы­ва­ют воз­мож­ность уча­стия этих гор­мо­нов в фор­ми­ро­ва­нии ме­та­бо­лического син­дро­ма и его ком­по­нен­тов.

Литература

1. Бабак О.Я. При­чи­ны и ме­та­бо­лические по­след­ст­вия не­ал­ко­го­льной жи­ро­вой бо­лез­ни пе­че­ни // Су­час­на га­стро­ен­те­ро­ло­гія. 2010, № 4 (54), 8-16.
2. Драпкина О.М. Не­ал­ко­го­льная жи­ро­вая бо­лез­нь пе­че­ни и ме­та­бо­лический син­дро­м // Спра­во­чник по­лик­ли­ни­чес­кого вра­ча. 2008, № 3, 77-80.
3. Nagymasi K., Reismann P., Racz K., Tulassay Z. Role of the en­do­crine sys­tem in the patho­ge­ne­sis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil. 2009, 150, N

- 48, 2173-2181.
4. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM. 2010, 103, 71–83.
5. Ткач С.М. Рас­про­стра­нен­ность, те­че­ние, диа­гно­сти­ка и стра­те­гии ле­че­ния не­ал­ко­го­льной жи­ро­вой бо­лез­ни пе­че­ни // Зо­ро­в’я Ук­раїни. 2009, № 1-2(206–207), 63-65.
6. Катеренчук В.І. Цу­к­ро­вий ді­а­бе­т ти­пу 2. Ді­а­гно­сти­ка та лі­ку­ван­ня на ста­дії пре­ді­а­бе­ту // Мі­ж­нар. ен­до­кри­но­л. журн. 2007, № 2 (8), 52-58.
7. Чернявский В.В. Жи­ро­вая бо­лез­нь пе­че­ни как ин­те­граль­ная про­бле­ма внут­рен­ней ме­ди­ци­ны // Но­во­сти ме­ди­ци­ны и фар­ма­ции. 2011, № 4, 354.
8. Zobaiz M.M., Younossi J., Nugent C. Panel for obesity (relate steatohepatitis (NASH) // Obes. Surg. 2008, 18, 1430-1437.
9. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 90, 3498–3504.
10. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update // Digestive Diseases and Sciences. 2010, 55, 560-578.
11. Мамаев С.Н., Бага­ме­дова Н.В., Бо­го­мо­лов П.О. и др. Ци­то­ки­но­вая си­стем­а при не­ал­ко­го­льном сте­а­то­ге­патите // Рос. журн. га­стро­эн­те­ро­л., гепатол. коло­проктол. 2008, 17, №4 35-39.
12. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator // Cell Biochem. Funct. 2009, 27, N7, 407–416.

The factors of progression of metabolic disorders in the liver in patients with associated clinical variants of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

L.R. Bobronnikova, A.K. Zhuravlyova

Kharkiv National Medical University

Summary. The causes of the progression of metabolic disorders in the liver of patients with associated clinical variants of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus have been analyzed. Insulin resistance and abdominal obesity, which promote early formation of metabolic syndrome and activation of fibrogenesis in the liver and are caused by dyslipidemia, impaired carbohydrate metabolism and development of systemic inflammation and imbalance of adipocytokines have been the most significant.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, metabolic disorders, metabolic syndrome.

(Надійшла 5.02.2013)