

## МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ПОРУШЕННІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШКОВОГО КАНАЛУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ПОЄДНАНИЙ З ЖОВЧЕКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

Н.І. Дяків-Корейба<sup>1</sup>, А.В. Якимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський обласний госпіталь інвалідів війн та репресованих імені Ю. Липи, м. Львів, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Зв'язок з авторами:** Дяків-Корейба Наталія Ігорівна, лікар-терапевт, Львівський обласний госпіталь інвалідів війн та репресованих імені Ю. Липи (здобувач кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького); тел.: +380673701170; e-mail:diakivnatalya@gmail.com

Метою дослідження було порівняння показників ліпідного обміну та метаболізму глюкози залежно від ступеня порушень мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. Проаналізовано результати спостережень за 39 хворими на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з жовчекам'яною хворобою. Контрольну групу склали 10 осіб, які за гендерним та віковим розподілом відповідали групі спостереження, але з нормальним рівнем цукру в крові. У пацієнтів з глибоким порушенням, мікрофлори кишкового каналу встановлено підвищений рівень білірубину та АлАТ, відносне переважання ліпопротеїдів низької щільності, підвищення рівня тригліцеридів та зменшення концентрації С-пептиду.

**Ключові слова:** цукровий діабет, жовчекам'яна хвороба, метаболічні зміни

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, СОЧЕТАННОГО С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н.И. Дякив-Корейба<sup>1</sup>, А.В. Якимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львовский областной госпиталь инвалидов войн и репрессированных имени Ю. Лыпы, г. Львов, Украина

<sup>2</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Целью исследования было сравнение показателей липидного обмена и метаболизма глюкозы в зависимости от степени нарушений микробиоценоза кишечного тракта у больных сахарным диабетом 2 типа, сочетанного с желчнока-

менною болістю. Проаналізовані результати спостережень за 39 хворими на цукровий діабет 2 типу, поєднаним з жовчнокам'яною болістю. Контрольну групу склали 10 осіб, які за статевим і віковим розподілом відповідали групі спостереження, але з нормальним рівнем цукру в крові. У пацієнтів з глибокими порушеннями мікрофлори кишечника встановлено підвищений рівень білірубіну та АЛТ, переважання ліпопротеїнів низької щільності, підвищення рівня тригліцеридів та зменшення концентрації С-пептиду.

**Ключові слова:** цукровий діабет, жовчнокам'яна болість, метаболічні зміни.

## METABOLIC CHANGES IN VIOLATION OF MICROBIOCENOSIS OF THE INTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMBINED WITH CHOLELITHIASIS

N.I. Dyakiv-Koreiba<sup>1</sup>, A.V. Yakimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lviv Regional Hospital of Veterans of War and the Repressed named after Yuri Lyra

<sup>2</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The aim of the study was to compare lipid metabolism and glucose metabolism in relation to the degree of microbiocenosis disorders in the intestinal tract in patients with type 2 diabetes mellitus combined with cholelithiasis. The results of observations of 39 patients with type 2 diabetes mellitus combined with cholelithiasis were analyzed. The control group consisted of 10 individuals with normal blood sugar levels. The gender and age distribution in both groups was the same. An increased level of bilirubin and ALT, a relative predominance of low-density lipoproteins, an increase in triglyceride levels, and a decrease in the concentration of C-peptide were established in patients with severe disturbances of the intestinal tract microflora.

**Key words:** diabetes mellitus, cholelithiasis, metabolic changes.

**Вступ.** Нині велике значення приділяється порушенням ліпідного обміну, які мають безпосереднє відношення до функціонування гепатобіліарної системи. Насьогодні неухильне збільшення частоти ожиріння відзначається практично в усіх країнах. Ожиріння фактично набуло характеру неінфекційної епідемії. Відзначають

високу частоту патології біліарного тракту (від 41,9% до 62,4%) у хворих з ожирінням [1].

Жовчекам'яна хвороба (ЖКХ) – одна з найчастіших причин операцій на черевній порожнині, яка асоціюється з високим рівнем смертності. Клінічно холелітіаз може проявляти розвитком холециститу, холангі-

ту, гострого панкреатиту, механічної жовтяниці, біліарного цирозу печінки, спричиняти рак жовчних проток та жовчного міхура. Найчастіше ЖКХ перебігає безсимптомно, ускладнюючись на пізніх етапах. Існує тісний зв'язок між розвитком ЖКХ та цукровим діабетом (ЦД). Останнім часом ЦД розглядається в якості фактора, що провокує розвиток ЖКХ. У хворих на ЦД частота виявлення каменів у жовчному міхурі в 2 рази вища, ніж у загальній популяції. При цьому холелітіаз частіше виявляється у хворих на ЦД 2 типу і асоціюється з такими факторами ризику як похилий вік, високий індекс маси тіла; жіноча стать; генетична схильність зловживання алкоголем; висока концентрація тригліцеридів і холестерину, ліпопротеїдів низької щільності в плазмі крові [2-5]. Недостатньо дослідженою є і роль мікрофлори кишечника у розвитку ЖКХ [6].

Дослідження останніх років вказують на значення кишкової мікрофлори в розвитку цукрового діабету 2 типу [7]. Ці дослідження вказують на конкретні механізми впливу кишкової мікрофлори на розвиток ЦД 2 типу, зокрема значення малих доз ліпополісахаридів (LPS) грамнегативних бактерій.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що при підвищеному рівні LPS у крові порушується толерантність до глюкози та розвивається інсулінорезистентність. Цей механізм зумовлений впливом LPS на клітини Купфера в печінці [8]. При цьому виявлені зміни у складі мікро-

флори кишечника [9]. Вплив LPS кишкової мікрофлори у людей проявляється у розвитку інсулінорезистентності [10]. Останнім часом було показано, що LPS погіршують функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози, пригнічуючи секрецію інсуліну [11].

При дослідженні мікрофлори кишкового каналу в осіб з ЦД 2 типу, виявлено прояви дисбактеріозу, збільшення кількості патогенних видів бактерій [12]. Доведено, що кишкова флора здатна побічно впливати на нагромадження ліпопротеїнів дуже низької щільності в печінці [13]. Трансплантація фекальної мікрофлори від здорових людей особам з метаболічним синдромом спричиняла зниження рівня тригліцеридів і підвищувала чутливість до інсуліну [14].

Мікрофлора кишкового каналу значною мірою впливає на метаболізм білірубину та жовчних кислот, а змінена мікрофлора може сприяти мальабсорбції солей жовчних кислот та незв'язаного білірубину [15]. Дисбіотичні зрушення мікрофлори кишкового каналу сприяють інфікуванню жовчних шляхів лімфогенним і гематогенним шляхами, а також внаслідок зворотного поширення жовчними шляхами. Інфікування жовчних шляхів сприяє утворенню каменів внаслідок продукції бактеріями певних ферментів. Мікробна бета-глюкуронідаза переводить зв'язаний білірубін у незв'язаний, який утворює нерозчинні структури білірубінату кальцію [16]. Таким чином, дані літератури вказують на регуляційний вплив кишкової мікрофлори на метаболічні про-

цеси (зокрема при ЦД 2 типу), а також на розвиток жовчекам'яної хвороби.

**Мета роботи:** порівняти показники ліпідного обміну та метаболізму глюкози залежно від ступеня порушень мікробіоценозу кишкового каналу у хворих на ЦД 2 типу, поєднаний з ЖКХ.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати спостережень за 39 хворими на ЦД 2 типу, поєднаний з ЖКХ. Жінок було 24 (61,5%) особи, чоловіків – 15 (38,5%). Віковий склад пацієнтів був наступним: 49-55 років – 11 осіб (28,3%); 56-65 років – 10 осіб (25,6%); 66-70 років – 10 осіб (25,6%); старше 70 років – 8 осіб (20,5%). Контрольну групу склали 10 осіб, які за гендерним та віковим розподілом відповідали групі спостереження, але з нормальним рівнем цукру в крові. Мікробіологічне дослідження калу на дисбактеріоз проводилось стандартними методиками із врахуванням сучасних рекомендацій Інституту мікробіологічних досліджень (м. Київ). Біохімічні дослідження (ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), рівень глікованого гемоглобіну (G1Hb), С-пептиду, трансаміназ) визначались стандартними методиками згідно відповідних клінічних протоколів.

**Результати досліджень:** Мікробіологічні дослідження показали, що в абсолютної більшості обстежених пацієнтів (87,2%) виявлено зміни мікрофлори кишкового каналу, котрі можна трактувати як мікробіологічні критерії дисбактеріозу різного ступеня вираженості. До основної групи порівняння віднесено пацієнтів з вираженими змі-

нами мікрофлори, які можна трактувати як мікробіологічний еквівалент дисбактеріозу третього ступеня – відсутність типових *E. coli*, біфідобактерій, лактобактерій, наявність умовно-патогенних ентеробактерій та *S. aureus* у значних кількостях. До групи внутрішнього контролю віднесено пацієнтів, у яких кількість типових *E. coli*, біфідо- і лактобактерій були незначно зниженими, атипіві умовно патогенні ентеробактерії та золотистий стафілокок виявлялися у невеликій кількості.

Враховуючи, що на досліджувані показники метаболізму в хворих на ЦД можуть впливати різні фактори, при формуванні груп порівняння, окрім мікробіологічних показників, враховувались вікові та статеві критерії, а також рівень G1Hb. На основі цих критеріїв до основної групи аналізу віднесено 14 осіб, до групи «внутрішнього контролю» (контрольної) 12 осіб. Таким чином, до груп аналізу віднесено 26 осіб із 39, що були під спостереженням (66,7%).

Результати дослідження представлені в табл. 1.

Як видно з таблиці, між основною групою та групою внутрішнього контролю не виявлено різниці показників глікованого гемоглобіну, що ймовірно можна пояснити контролем за рівнем цукру в крові відповідними лікувальними препаратами.

Проте, рівень С-пептиду в основній групі становив  $2,67 \pm 0,01$  нг/мл, а в контрольній –  $3,35 \pm 0,05$  нг/мл, тобто був у 1,25 разів нижчим ( $p < 0,01$ ). Такий результат може залежати від

Таблиця 1

**Метаболічні зміни у пацієнтів з коморбідною патологією з порушеннями мікробіоценозу кишкового каналу**

Показники	Контрольна група	Дослідна група
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,0±0,6	37,5±0,8*
Глікований гемоглобін, %	9,57±0,08	9,26±9,06
Відношення ЛПВЩ/ ЛПНЩ	0,59±0,02	0,23±0,03*
Тригліцериди, ммоль/л	2,15±0,03	3,14±0,02*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,2±0,07	5,8±0,04
Білірубін, мкмоль/л	9,9±0,04	13,2±0,06*
АЛТ, ммоль/(год×л)	0,32±0,02	0,49±0,02*
С-пептид, нг/мл	3,35±0,05	2,67±0,01*

\* p<0,01

впливу кишкової мікрофлори на β-клітини підшлункової залози [11].

Метаболічні зміни у пацієнтів відобразилися й в індексі маси тіла. У контрольній групі цей індекс виявлявся на верхніх показниках норми – 24,0±0,6кг/м<sup>2</sup>, а в основній групі становив 37,5±0,8кг/м<sup>2</sup>. Зміни ІМТ корелювали з показниками ліпідного обміну. Це чітко проявилось коефіцієнтом відношення ЛПВЩ до ЛПНЩ. В основній групі цей індекс був у 2,5 разів нижчим, ніж у контрольній, що вказує на порушення ліпідного обміну та зниження рівня ЛПВЩ. Це підтверджується також підвищеним рівнем тригліцеридів у пацієнтів основної групи порівняно з групою контролю – відповідно 3,14±0,02 ммоль/л і 2,15±0,03 ммоль/л (p<0,001). Підвищення рівня тригліцеридів може бути зумовлено кишковою мікрофлорою [14].

Рівень загального холестерину в обох групах достовірно не відрізнявся. Як вказувалось вище, в пацієнтів обох груп виявлено ЖКХ. Однак, у пацієнтів з вираженими порушеннями кишкової мікрофлори виявлено вищий рівень білірубіну та АЛТ порівняно з контрольною групою.

**Висновки:**

1. У хворих на ЦД 2 типу, поєднаним із ЖКХ, у 87,2% виявлено значні зміни мікрофлори кишкового каналу, які відповідають мікробіологічним критеріям дисбактеріозу різного ступеня.

2. У пацієнтів з глибоким порушенням мікрофлори кишкового каналу встановлено підвищений рівень білірубіну та АЛТ, відносно переважання ЛПНЩ, підвищення рівня тригліцеридів та зменшення концентрації С-пептиду.

**Література**

1. Степанов Ю.М. Вплив маси тіла та супутньої патології біліарного тракту на розвиток і прогресування ліпідних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням / Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №4 (90). – С. 7-15.

2. Григорьева И.Н. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью / И.Н. Григорьева, Т.И. Романова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №4. – С. 21-25.
3. Agunloye A.M. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria / A.M. Agunloye, A.M. Adebakin, J.O. Adeleye // Niger J. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 71-75.
4. Al-Bayati S. Gallstone in a group of Iraqi patients with type 2 diabetes mellitus / S. Al-Bayati, S. Kodayer // Saudi Med. J. – 2012. – Vol. 33 (4). – P. 412-417.
5. Sodhi J.S. Prevalence of gallstone disease in patients with type 2 diabetes and the risk factors in North Indian population: a case control study / J.S. Sodhi, S.A. Zargar, S. Khateeb // Indian J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 33 (6). – P. 507-511.
6. Пузир Н.В. Клінічне значення кислототворної функції шлунка та мікрофлори травного тракту у розвитку жовчнокам'яної хвороби / Н.В. Пузир, П.В. Федорук // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №5 (91). – С. 123-130.
7. Claire L. Boulangé Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease / Claire L. Boulangé, Ana Luisa Neves, Julien Chilloux, Jeremy K. Nicholson and Marc-Emmanuel Dumas // Genome Med. – 2016. – Vol. 8. – P 42.
8. Huang W. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance / W. Huang, A. Metlakunta, N. Dedousis, P. Zhang // Diabetes. – 2010. – Vol. 54. – P. 1345-1350.
9. Cani P.D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P.D. Cani, J. Amar, M.A. Iglesias [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P.1761-1772.
10. Anderson P.D. Innate immunity modulates adipokines in humans / P.D. Anderson, N.N. Mehta, M.L. Wolfe, C.C. Hinkle [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol.92. – P.2272-2279.
11. Rodes L. Effect of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model / L.Rodes, A.Khan, A.Paul, M.Coussa-Charley, D.Marinescu, C.Tomaro-Duchesneau [et al.] // J. Microbiol. Biotechnol. – 2013. – Vol. 23. – P. 518-526.
12. Qin J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai, S. Li. // Nature. – 2012. – Vol. 490. – P. 55-60.
13. Noga A.A. A gender-specific role for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase-derived phosphatidylcholine in the regulation of plasma high density and very low density lipoproteins in mice / A.A. Noga, D.E.Vance // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P.21851-21859.
14. Vrieze A. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A.Vrieze, F. Van Nood E, Holleman, J. Salojärvi, R.S. Kootte [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 143(4). – P.913-916.
15. Vitek L. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of 'black' pigment gallstones in adult life / L. Vitek, M.C. Carey // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.33. – P.799-810.
16. Xi Ran Four Major Factors Contributing to Intrahepatic Stones / Ran Xi, Yin Baobing and Ma Baojin // Gastroenterology Research and Practice. – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 7213043, 5 pages.