Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк

РІВЕНЬ ЧИННИКА НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА ТА ЙОГО КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується накопиченням жиру у понад 5% гепатоцитів за відсутності зловживання алкоголем, вірусної інфекції або іншого специфічного захворювання печінки. НАЖХП включає простий стеатоз (simple steatosis – SS), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який характеризується SS і некротичним запаленням. НАСГ супро-воджується фіброзом (ФП) і цирозом печінки (стадія F4) [1, 2]. Поширеність НАЖХП складає 2-44% у загальній популяції та 42,6-69,5% серед хворих із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) [3, 4]. Відомо, що суттєвими чинниками формування НАЖХП є ожиріння, ЦД2, гіперліпідемія та інсулінорезистентність (ІР) [5, 6]. Вважається, що важливу роль у розвитку ІР відіграють зміни продукції адипоцитокінів, які синтезуються в жировій тканині, і серед них чинник некрозу пухлин альфа (ЧНП-α) [7, 8].

ЧНП-α, прозапальний цитокін із молекулярною масою 17 кДа, синтезується моноцитами/макро-фагами, нейтрофілами, Т-лімфоцитами, а також клітинами ендотелію та жирової тканини. У печінці ЧНП-α продукується клітинами Купфера та у значно меншій кількості гепатоцитами [9]. Його дія опосередковується двома типами рецепторів: TNFR1 (p55) і TNFR2 (p75). На моделі генетично детермінованого ожиріння (ob/ob) вчені продемонстрували протекторний ефект виключення генів рецепторів ЧНП-α (*p55 -/- p75 -/-*) на розвиток інсулінорезистентності (ІР) порівняно з тваринами з функціонуючими рецепторами (*p55 +/+ p75 +/+*). У подальшому вивченні селективного виключення окремих генів виявилося, що ключова роль належить гену TNFR1 [10].

На моделях експериментального ожиріння, індукованого висококалорійною дієтою та дієтою з підвищеним вмістом жирів, у мишей із ЧНП-α +/+ і нокаутованим геном ЧНП-α (*ЧНП-α -/-*) спостерігалася надмірна маса тіла порівняно з контролем. Крім того, у мишей із виключеним геном ЧНП-α визначалася підвищена чутливість периферичних тканин до інсуліну [11].

Мета роботи – дослідження «випадок-контроль» для вивчення сироваткового рівня ЧНП-α, його зв'язків з антропометричними даними та метаболічним профілем у хворих на ЦД2 залежно від наявності НАЖХП.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Критеріями включення хворих були вік понад 18 років, згода хворого на дослідження, наявність ЦД2 та НАЖХП.

Діагноз НАЖХП виставляли згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) на підставі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності АЛТ, АСТ і різних методів ехографічного обстеження [12].

Обстежені хворі не зловживали алкоголем, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекціями, автоімунного та медикаментозного гепатитів. До дослідження також не включали пацієнтів із хворобою Коновалова-Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, вродженою недостатністю 1-антитрипсину.

Під спостереженням перебували 88 хворих. Контрольну групу склали 28 (31,8%) хворих на ЦД2 без НАЖХП, середній вік хворих був 53,32±1,15 року, тривалість ЦД – 4,93±0,61 року. До основної групи увійшли 60 (68,2%) хворих на ЦД2 із наявністю НАЖХП, яких залежно від рівня трансаміназ розподілили на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли 34 (56,7%) хворих із НАЖХП і нормальним рівнем трансаміназ, їх середній вік склав 55,0±0,99 року, тривалість ЦД – 5,18±0,42 року. До другої підгрупи увійшли 26 (43,3%) хворих із НАЖХП і підвищеним рівнем печінкових ферментів, їх середній вік був 57,0±1,02 року, тривалість ЦД – 7,38±0,61 року.

Схема обстеження пацієнтів включала дослідження антропометричних показників, біохімічних,

імуноферментних та інструментальних даних, які дозволили оцінити функціональний стан печінки та метаболічний профіль хворих.

Рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) визначали на аналізаторі «Humareader» («Human», Німеччина). Вміст холестерину в складі ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald:

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2{,}22).$$

Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за співвідношенням ТГ/2,22.

Оцінку рівня ІР проводили за допомогою структурної математичної моделі на підставі визначення концентрації глюкози у плазмі та інсуліну натще – HOMA (homeostasis model assesment) із визначенням індексу HOMA-IR за формулою:

$$HOMA\text{-}IR = \text{імунореактивний інсулін (мкОД/мл)} \times \times \text{глюкоза плазми натще} / 22{,}5.$$

Концентрацію прозапального цитокіну ЧНП-α визначали імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем «Протеїновий контур» (Росія). Відбір крові для дослідження (5 мл) проводили зранку, натще. Плазму крові зберігали за температури -20°С. Визначення рівнів досліджених цитокінів у кожному зразку (пг/мл) проводили одномоментно.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 20.0 і Microsoft Excel. Кількісні зміни наведено у вигляді середньої величини та її стандартної похибки (M±SE), якісні – у вигляді %. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова-Смірнова. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA). Для оцінки вірогідності різниці концентрації ЧНП-α між різними групами використовували апостеріорний критерій найменшої вірогідної різниці (Posthoc LSD test). Для аналізу якісних змінних застосовували критерій χ^2.

Для виявлення зв'язків рівня ЧНП-α з різними показниками проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Встановлення незалежних зв'язків між ЧНП-α та різними параметрами після корекції за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ) проводили за допомогою часткової кореляції Пірсона та множинного регресійного аналізу. Рівень значущості вважали вірогідним за p<0,05.

Групи хворих, включені в дослідження, були однотипними за віком та статтю. Найбільша тривалість ЦД2 була у хворих з НАЖХП з підвищеним рівнем трансаміназ, що вірогідно вище, ніж у контрольній групі та у пацієнтів з нормальними показниками трансаміназ (p=0,006).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено, що концентрація ЧНП-α у сироватці крові була вірогідно вищою у хворих основної групи порівняно з контрольною. У хворих із НАЖХП і нормальним рівнем трансаміназ рівень ЧНП-α був вищим на 45,5% (p=0,01), у пацієнтів із НАЖХП і підвищеним рівнем трансаміназ – на 137,7% (p<0,001) порівняно з контрольною групою, в якій середнє значення концентрації цитокіну склало 33,45±1,91 пг/мл. Рівень ЧНП-α у хворих на НАЖХП зростав паралельно з підвищенням концентрації трансаміназ (p<0,001; рис.).

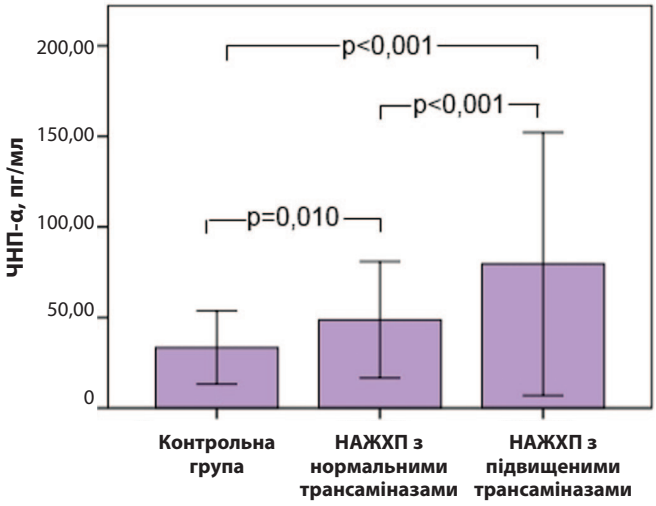

Рис. *Рівень ЧНП-α в обстежених хворих (M±SE).*

ЧНП-α є ключовим чинником у розвитку різних стадій НАЖХП в організмі людини та експериментальних тварин. Hotamisligil G.S. і співавт. вперше довели зв'язок між експресією ЧНП-α та ІР у жінок з ожирінням і НАСГ. Відомо, що жирова тканина є важливим джерелом прозапальних цитокінів, а ЧНП-α індукує запалення та ІР. На моделях експериментального ожиріння виявлено підвищену експресію ЧНП-α [13, 14], а блокада гена ЧНП-α приводила до поліпшення чутливості периферичних тканин до інсуліну [15]. Проте Lucero D. і співавт. не виявили різниці між концентрацією ЧНП-α у пацієнтів із НАЖХП і контрольною групою [16].

У нашому дослідженні зростання ІР супроводжувалося прогресуванням НАЖХП. Середні зна-

чення HOMA-IR та інсулінемії були вищими у хворих із НАЖХП (p<0,001). Значення індексу HOMA-IR понад 3,0 свідчить про резистентність до інсуліну. Подібні зміни було виявлено у 71,4% випадків у контрольній групі, у 88,2% і 100% – у групах із НАЖХП і нормальним і підвищеним рівнем трансаміназ відповідно (p=0,009). У контрольній групі індекс HOMA-IR дорівнював 4,13±0,31, а у хворих із НАЖХП спостерігалося вірогідне збіль-шення даного показника на 43,3% (p=0,003) у групі з нормальним і на 79,1% (p<0,001) у групі з підвищеним рівнем трансаміназ (табл. 1). Вірогідне збільшення ІР відбувалось у хворих із НАЖХП паралельно з підвищенням рівня печінкових ферментів (p=0,016). Вміст ЧНП-α в одновимірному кореляційному аналізі не залежав від віку, статі та ІМТ. Вірогідний зв'язок середньої сили після корекції виявлено у хворих контрольної групи (r=0,597, p=0,002) та у пацієнтів із НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ (r=0,566, p=0,006; табл. 2). У хворих із нормальним рівнем печінкових ферментів між рівнем ЧНП-α та ІР виявлено слабкий зв'язок (r=0,443, p=0,013).

У деяких дослідженнях не виявляли кореляційного зв'язку між ІР і сироватковим рівнем ЧНП-α [17], а лікування антагоністом і анти-ЧНП-α антитілами не приводило до поліпшення чутливості периферичних тканин до інсуліну [18, 19].

Одну з ключових ролей у розвитку індукованої ЧНП-α ІР відіграє активація JNK1 (c-Jun aminoterminal kinase). Hirosumi J. і співавт. вперше продемонстрували на експериментальних моделях індукованого дієтою та генетично детермінованого (*ob/ob*) ожиріння підвищення активності JNK1 у печінці, м'язовій і жировій тканинах. Блокада гена JNK1 приводила до зменшення ожиріння, зниження глікемії, рівня резистину та ІР, підвищення сироваткового рівня адипонектину на обох експериментальних моделях ожиріння. Обробка культури гепатоцитів ЧНП-α призводила до розвитку в них ІР, яка нівелювалася після введення інгібітору JNK1. JNK1 індукує ІР шляхом підвищеного фосфорилювання залишку серину у положенні 307 у субстраті інсулінового рецептора – IRS1, тим самим блокуючи його біологічну активність [20].

Іншим посередником в індукованій ЧНП-α ІР є ІКК-β [21], яка є структурною субодиницею ІκВ кінази (ІКК) – ферменту, який каталізує фосфори-

Таблиця 1

Антропометричні, клінічні та лабораторні показники в обстежених (M±SE)

Показник	Контроль (n=28)	p_1	p_2	НАЖХП із рівнем трансаміназ		p_3	p
				нормальним (n=34)	підвищеним (n=26)		
Тривалість ЦД, роки	4,93±0,64	0,743	0,003	5,18±0,42	7,38±0,61	0,005	0,005
ІМТ, кг/м^2	30,33±0,55	0,001	<0,001	34,87±0,80	38,69±1,40	0,005	<0,001
АЛТ, Од/л	25,52±1,38	0,278	<0,001	28,33±1,26	62,96±2,88	<0,001	<0,001
АСТ, Од/л	25,44±1,17	0,680	<0,001	26,41±1,07	55,8±2,73	<0,001	<0,001
Інсулін, мкОд/мл	12,08±0,85	0,013	<0,001	16,07±1,02	20,64±1,53	0,006	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	7,83±0,26	-	-	8,52±0,45	8,23±0,43	-	0,490
HOMA-IR	4,13±0,31	0,003	<0,001	5,92±0,41	7,4±0,52	0,016	<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,72±0,10	0,124	<0,001	6,02±0,15	6,54±0,14	0,010	0,001
ТГ, ммоль/л	1,94±0,06	0,033	<0,001	2,4±0,14	2,98±0,22	0,010	<0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,87±0,02	0,080	<0,001	1,04±0,06	1,34±0,10	0,004	<0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,67±0,04	0,117	<0,001	1,54±0,05	1,32±0,07	0,012	0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	3,22±0,12	0,318	<0,001	3,4±0,13	4,03±0,13	0,001	<0,001

Примітка: *p – оцінка вірогідності різниці між групами, розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA; p_{1-3} – для попарних порівнянь використано апостеріорний тест (PosthocLSDtest); p_1 – різниця між контрольною групою та НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ; p_2 – різниця між контрольною групою та НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ; p_3 – різниця між НАЖХП з нормальними та підвищеними рівнями трансаміназ.*

лювання інгібіторних протеїнів κB. Ядерний чинник kB (NF-kB) у неактивному стані, локалізований у цитоплазмі, перебуває в комплексі з інгібіторними протеїнами kB (IκB), переважно IκBα. У результаті фосфорилювання IκBα чинник транскрипції NF-kB вивільняється зі зв'язку з IκB, мігрує в ядро клітини та стимулює транскрипцію багатьох прозапальних генів, що кодують синтез адипокінів і цитокінів (ІЛ-6, ЧНП-α) [22], і порушує трансдукцію інсулінового сигналу шляхом фосфорилювання залишків серину в IRS-1 [23]. На трансгенних мишачих моделях безперервна експресія IKK-β на низькому рівні в гепатоцитах призводила до активації NF-κB із подальшим розвитком помірно вираженої ІР [24]. У хворих на ЦД2 блокування високими дозами аспірину (7 г) IKK-β поліпшувало чутливість периферичних тканин до інсуліну [25].

Ожиріння у людей і тварин характеризується підвищеною експресією в органах-мішенях і сироватці концентрації ЧНП-α. Dandona P. і співавт. відзначили вірогідно вищий рівень ЧНП-α у пацієнтів з ожирінням (ІМТ=35,7±5,6 кг/м^2) порівняно з особами з нормальною вагою (ІМТ=24,0±3,0 кг/м^2). У пацієнтів з ожирінням зниження ІМТ до 31,3± ±4,9 кг/м^2 (p<0,0001) супроводжувалося вірогідним зменшенням рівня ЧНП-α на 25% (p=0,002) [26]. Інша група авторів [27] продемонструвала зниження на 40% експресії ЧНП-α у жировій тканині після зменшення маси тіла. В обох дослідженнях зниження рівня ЧНП-α приводило до поліпшення чутливості периферичних тканин до інсуліну.

За нашими даними, серед обстежених спостерігалося вірогідне збільшення поширеності ожиріння. У контрольній групі його виявлено у 53,6% випадків, серед хворих із НАЖХП і нормальними рівнем трансаміназ – у 91,2%, а з підвищеним – у 96,1% (p<0,001). Відзначено вірогідне зростання середнього значення ІМТ паралельно з прогресуванням НАЖХП. У контрольній групі ІМТ становив 30,33±0,55 кг/м^2, що вірогідно нижче на 14,9% і 27,6% відповідно, ніж у хворих на НАЖХП із нормальним (p=0,001) і підвищеним (p<0,001) рівнями трансаміназ. В усіх групах обстежених виявлено прямий статистично вірогідний слабкий зв'язок між рівнем ЧНП-α та ІМТ (табл. 2).

Множинний покроковий регресійний аналіз продемонстрував, що ожиріння та ІР є незалежними предикторами підвищення рівня ЧНП-α в усіх групах хворих (табл. 3). У контрольній групі було побудовано 2 регресійні моделі для передбачення концентрації цитокіну, згідно з якими незалежними детермінантами, асоційованими з рівнем ЧНП-α, були ІМТ та інсулінемія (скоригований R^2=0,380), а також HOMA-IR (скоригований R^2=0,462).

Таблиця 2

Результати кореляційного аналізу рівня ЧНП-α з антропометричними, клінічними та лабораторними показниками

Показник	Контроль		НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ		НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ	
Вік	-0,187 (0,340)	-	-0,062 (0,727)	-	0,220 (0,280)	-
Стать	-0,131 (0,505)	-	0,004 (0,982)	-	-0,093 (0,650)	-
ІМТ	0,462 (0,013)*	-	0,474 (0,005)*	-	0,455 (0,019)*	-
Тривалість ЦД	-0,010 (0,962)	0,022 (0,917)	-0,013 (0,940)	0,050 (0,790)	0,006 (0,978)	-0,125 (0,569)
АЛТ	-0,029 (0,883)	0,057 (0,790)	-0,143 (0,420)	0,041 (0,827)	0,513 (0,007)*	0,418 (0,047)*
АСТ	-0,280 (0,150)	-0,067 (0,754)	-0,055 (0,757)	0,039 (0,835)	0,506 (0,008)*	0,428 (0,042)*
Інсулін	0,390 (0,040)*	0,502 (0,012)*	0,400 (0,019)*	0,460 (0,009)*	0,407 (0,039)*	0,528 (0,010)*
HOMA-IR	0,457 (0,015)*	0,597 (0,002)*	0,501 (0,003)*	0,443 (0,013)*	0,552 (0,003)*	0,566 (0,006)*
ЗХС	0,261 (0,180)	0,333 (0,112)	0,026 (0,883)	0,232 (0,209)	0,296 (0,142)	0,206 (0,346)
ТГ	0,157 (0,424)	0,281 (0,183)	0,434 (0,010)*	0,528 (0,002)*	0,312 (0,120)	0,312 (0,147)
ЛПВЩ	0,208 (0,289)	-0,003 (0,989)	-0,401 (0,019)*	-0,351 (0,053)	-0,210 (0,304)	-0,104 (0,637)
ЛПНЩ	0,024 (0,902)	0,148 (0,490)	0,099 (0,577)	0,269 (0,143)	0,223 (0,273)	0,203 (0,352)

Примітка: *дані наведено у вигляді r (p); * – статистично вірогідний кореляційний зв'язок.*

У групі хворих із НАЖХП і нормальним рівнем трансаміназ було побудовано 3 регресійні моделі для передбачення концентрації ЧНП-α, згідно з якими її предикторами, крім ожиріння та ІР, є рівень ТГ і ЛПВЩ. Було побудовано такі моделі: HOMA-IR і ЛПВЩ (скоригований R^2=0,339); HOMA-IR, ІМТ і ТГ (скоригований R^2=0,453); ІМТ і ТГ (скоригований R^2=0,399; див. табл. 3).

Таблиця 3

Дані покрокового множинного регресійного аналізу з використанням як залежної змінної сироваткового рівня ЧНП-α

Модель	Коефіцієнт регресії	SE	Beta	p
Контроль				
Модель 1 (скоригований R^2=0,462)				
Константа	-35,827	15,819		
ІМТ	1,875	0,493	0,551	0,001
HOMA-IR	3,098	0,868	0,516	0,002
Модель 2 (скоригований R^2=0,380)				
Константа	-34,564	17,217		
ІМТ	1,864	0,530	0,547	0,002
Інсулінемія	0,975	0,349	0,436	0,010
НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ				
Модель 1 (скоригований R^2=0,339)				
Константа	57,797	12,767		
HOMA-IR	3,087	0,934	0,470	0,002
ЛПВЩ	-17,741	7,004	-0,360	0,017
Модель 2 (скоригований R^2=0,453)				
Константа	-28,932	16,931		
HOMA-IR	1,859	0,923	0,283	0,053
ІМТ	1,396	0,464	0,409	0,005
ТГ	7,455	2,593	0,385	0,007
Модель 3 (скоригований R^2=0,399)				
Константа	-31,929	17,678		
ІМТ	1,698	0,460	0,498	0,001
ТГ	8,894	2,613	0,460	0,002
НАЖХП з підвищеним рівнем трансаміназ				
Модель 1 (скоригований R^2=0,466)				
Константа	-41,313	26,274		
HOMA-IR	6,755	1,991	0,499	0,002
АЛТ	1,125	0,363	0,455	0,005
Модель 2 (скоригований R^2=0,375)				
Константа	-38,014	32,981		
HOMA-IR	6,454	2,189	0,477	0,007
ІМТ	1,803	0,821	0,355	0,038
Модель 3 (скоригований R^2=0,439)				
Константа	-86,002	36,318		
АЛТ	0,795	0,405	0,322	0,063
Інсулінемія	1,917	0,712	0,412	0,013
ІМТ	1,936	0,832	0,381	0,030
Модель 4 (скоригований R^2=0,366)				
Константа	-14,650	25,075		
HOMA-IR	5,782	2,298	0,427	0,019
АСТ	0,931	0,442	0,358	0,046

Примітка: *SE – стандартна похибка коефіцієнта регресії; R^2 – коефіцієнт детермінації.*

У групі хворих із НАЖХП і нормальним рівнем трансаміназ виявлено прямий вірогідний слабкий кореляційний зв'язок між рівнями ТГ і ЧНП-α (r=0,434, p=0,010) і зворотний – з ЛПВЩ (r=-0,401, p=0,019). Після корекції за віком, статтю та ІМТ зв'язок зберігався лише для ТГ (r=0,528, p=0,002).

Дослідження ліпідного профілю продемонструвало певні особливості (див. табл. 1). Дисліпідемію виявлено в усіх групах. Спостерігалося зростання рівня ЗХС (p<0,001), ТГ (p<0,001), ЛПДНЩ (p<0,001), ЛПНЩ (p<0,001) і зниження ЛПВЩ (p=0,001) у пацієнтів паралельно з розвитком НАЖХП. Максимальне середнє значення рівня ліпідів виявлено у групі з НАЖХП і підвищеним рівнем трансаміназ. Ці закономірності вказують на роль дисліпідемії як провокуючого чинника прогресування неалкогольного стеатозу печінки, що призводить до перевантаження «жиром» гепатоцитів.

ЧНП-α відіграє важливу роль у прогресуванні НАЖХП. Вважається, що підвищений синтез даного цитокіну провокує розвиток у гепатоцитах, перевантажених жирними кислотами, перекисного окислення ліпідів, активацію реактивних форм кисню і, як наслідок, розвиток запалення, некрозу та фіброзу в паренхімі печінки.

Зменшення запально-некротичних змін і зони фіброзу спостерігалось у мишей з експериментальним НАСГ після терапії антагоністом ЧНП-α талідомідом [29] та анти-ЧНП-α-антитілами [30]. У пацієнтів із НАСГ продемонстровано позитивну кореляцію між ступенем фіброзу печінки та циркулюючим рівнем ЧНП-α [31]. В іншому дослідженні експресія ЧНП-α в печінці та жировій тканині у хворих із НАСГ зі значним фіброзом була вірогідно вищою порівняно з тими, в кого фіброз був відсутній або незначно виражений [32]. Крім того, лікування пентоксифіліном (інгібітор ЧНП-α) приводило до зниження рівня амінотрансфераз у сироватці крові та справляло гепатопротекторний ефект у пацієнтів із НАСГ [32].

За даними кореляційного та множинного регресійного аналізу, трансамінази є незалежними предикторами підвищеного рівня ЧНП-α лише у групі пацієнтів із НАЖХП і підвищеним рівнем печінкових ферментів. Ми виявили незалежний від віку, статі та ІМТ прямий вірогідний слабкий зв'язок між рівнями ЧНП-α та АЛТ (r=0,418, p=0,047) й АСТ (r=0,428, p=0,042). Множинна покрокова лінійна регресія продемонструвала, що вміст АЛТ (скоригований R^2=0,466) і АСТ (скоригований R^2=0,366) є незалежними від HOMA-IR предикторами змін рівня ЧНП-α.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД2 із прогресуванням НАЖХП спостерігається підвищення рівня ЧНП-α. У хворих із НАЖХП і нормальним рівнем трансаміназ рівень ЧНП-α вищий на 45,5% (p=0,010), у пацієнтів із підвищеним рівнем – на 137,7% (p<0,001) порівняно з контрольною групою.
2. Незалежними детермінантами, асоційованими з ЧНП-α, є ожиріння та ІР. У хворих із НАЖХП і нормальним рівнем трансаміназ додатково відзначається асоціативний зв'язок із рівнями ТГ і ЛПВЩ, що свідчить про можливу роль ЧНП-α у розвитку дисліпідемії та прогресуванні атеросклерозу.
3. У групі хворих із НАЖХП і підвищеним рівнем трансаміназ незалежно від інших метаболічних параметрів АЛТ та АСТ асоційовано з концентрацією ЧНП-α.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346. – P. 1221-1231.
2. *Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М.* Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування (лекція) // Ендокринологія. – 2012. – Т.17, № 1. – С. 94-101.
3. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология в России // РМЖ. – 2011. – № 28. – С. 1717-1722.
4. *Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M.* The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 593-608.
5. *Бабак О.Я., Колесникова Е.В.* Патогенетические механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3 (59). – С. 56-63.
6. *Взаємозв'язок* неалкогольної жирової хвороби печінки та розвитку судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу, терапевтичні підходи (огляд літератури) / Кравчун Н.О., Полторак В.В., Земляніцина О.В. та ін. // Проблеми ендокринної патології. – 2011. – № 1. – С. 67-75.
7. *Бобронникова Л.Р., Журавлева А.К.* Факторы прогрессирования метаболических нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа // Ендокринологія. – 2013. – Т.18, № 1. – С. 54-58.
8. *Єлізарова Т.О., Кузнєцова Л.В.* Концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на неалкоголий стеатогепатит // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2010. – № 3-4. – С. 49-53.

9. *Tilg H., Diehl A.M.* Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1467-1476.
10. *Tartaglia L.A., Goeddel D.V.* Two TNF receptors. // Immunol. Today. – 1992. – Vol. 13. – P. 151-153.
11. *Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W. et al.* Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function // Nature. – 1997. – Vol. 389. – P. 610-614.
12. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. – 2012. – Vol. 55, № 6. – P. 2005-2023.
13. *Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.* Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.
14. *Tilg H., Hotamisligil G.S.* Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. – P. 934-945.
15. *Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W. et al*. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function // Nature. – 1997. – Vol. 389. – P. 610-614.
16. *Lucero D., Zago V., Lopez G.I. et al*. Pro-inflammatory and atherogenic circulating factors in non-alcoholic fatty liver disease associated to metabolic syndrome // Clin. Chim. Acta. – 2011. – Vol. 412. – P. 143-147.
17. *Bruun J.M., Verdich C., Toubro S. et al*. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 148. – P. 535-542
18. *Ofei F., Hurel S., Newkirk J. et al.* Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 881-885.
19. *Bernstein L.E., Berry J., Kim S. et al*. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 902-908.
20. *Hirosumi J., Tuncman G., Chang L. et. al*. A central role for JNK in obesity and insulin resistance // Nature. – 2002. – Vol. 21, № 420. – P. 333-336.
21. *Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al*. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk-β // Science. – 2001. – Vol. 293. – P. 1673-1677.
22. *Shoelson S.E., Lee J., Yuan M.* Inflammation and the IKK- β /I-kB/NF-kB axis in obesity- and diet-induced insulin resistance // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27. – P. 49-52.
23. *Gao Z., Hwang D., Bataille F. et al.* Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor κB kinase complex // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 48115-48121.
24. *Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al*. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF-κB // Nat. Med. – 2005. – Vol. 11. – P. 183-190.
25. *Hundal R.S., Petersen K.F., Mayerson A.B. et al.* Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 1321-1326.
26. *Dandona P., Weinstock R., Thusu K. et al.* Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss // J. Clin Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 2907-2910.
27. *Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M. et al.* The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 2111-2119.
28. *Pinto L.F., Compri C.M., Fornari J.V. et al.* The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice // Liver Int. – 2010. – Vol. 30. – P. 603-610.
29. *Koca S.S., Bahcecioglu I.H., Poyrazoglu O.K. et al.* The treatment with antibody of TNF-alpha reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet // Inflammation. – 2008. – Vol. 31. – P. 91-98.
30. *Lesmana C.R., Hasan I., Budihusodo U. et al.* Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // J. Dig. Dis. – 2009. – Vol. 10. – P. 201-206.
31. *Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P. et al.* Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 1158-1163.
32. *Lee Y.M., Sutedja D.S., Wai C.T. et al.* A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // Hepatol. Int. – 2008. – № 2. – P. 196-201.

РЕЗЮМЕ

Уровень фактора некроза опухолей α и его корреляционные взаимосвязи у больных сахарным диабетом 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени

Г.П. Михальчишин, П.Н. Боднар, Н.Н. Кобыляк

В статье рассмотрены изменения уровня сывороточного ФНО-α и определены его ассоциативные связи с антропометрическими данными и метаболическим профилем у больных СД 2-го типа в зависимости от наличия НАЖБП. У больных с НАЖБП и нормальным уровнем трансаминаз уровень ФНО-α был выше на 45,5% (p=0,01), у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем трансаминаз – на 137,7% (p<0,001) по сравнению с контрольной группой (33,45±1,91 пг/мл). В корреляционно-регрессионном анализе независимыми детерминантами, ассоциированными с ФНО-α, были ожирение и ИР во всех группах. У больных с НАЖБП и нормальным уровнем трансаминаз по сравнению с контрольной группой отмечена ассоциативная связь с уровнем ТГ и ЛПВП, а в группе с повышенным уровнем – с АЛТ и АСТ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, ФНО-α, инсулинорезистентность, ожирение.

SUMMARY

Level of TNF-α and its correlations in patients with type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

G. Mykhalchyshyn, P. Bodnar, N. Kobyliak

The article describes changes in serum levels of TNF-α and defines its associative relationships with anthropometric parameters and metabolic profile in patients with type 2 diabetes based on the presence NAFLD. According to our results the concentration of TNF-α in serum was statistically significantly higher in patients with NAFLD compared with the control group. In patients with NAFLD and normal transaminase levels TNF-α was higher on 45.5% (p=0,01) and 137,7% respectively (p<0,001) in patients with elevated transaminases compared to control group, in which the average cytokine serum concentration was 33,45±1,91 pg/ml. In all groups independent determinants associated with TNF-α in regression analysis were obesity and IR. In patients with NAFLD and normal range of liver enzymes compared to the control group showed an association with HDL-C and TG levels, and in the group with elevated transaminases also with ALT and AST.

Key words: type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, TNF-α, insulin resistance, obesity.

Дата надходження до редакції 21.01.2014 р.