

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1, ЦИТОЛИЗ И ХОЛЕСТАЗ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л.В. Журавлева, Е.В. Огнева

Харьковский национальный медицинский университет

Контакты: Лариса Владимировна Журавлева l.zhuravlyova@mail.ru

Цель исследования – изучение взаимосвязей между плазменной концентрацией инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и показателями функционального состояния печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и при ее сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от трофологического статуса.

Материалы и методы. Обследовано 90 больных НАЖБП и при ее сочетании с СД 2-го типа – с нормальной массой тела и ожирением, а также 20 практически здоровых лиц. Проведен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных (в том числе пункционная биопсия печени) обследований больных.

Результаты. Установлена обратная связь между уровнем ИФР-1 и показателями аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ), АСТ/АЛТ, общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы в группах больных с коморбидной патологией. Отмечено достоверное снижение плазменного уровня ИФР-1, а также ухудшение показателей функционального состояния печени во всех группах больных по сравнению с контрольной с наиболее выраженными изменениями у больных с коморбидной патологией и ожирением.

Заключение. Установленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что снижение ИФР-1 может отражать наличие синдромов цитолиза и холестаза преимущественно у больных с НАЖБП, СД 2-го типа и ожирением. С целью определения нарушений репаративной функции печени рекомендуется определение уровня ИФР-1 у больных при сочетании НАЖБП и СД 2-го типа. Больных с показателями уровня ИФР-1 $< 143,9 \pm 4,92$ нг/мл следует относить к группе риска прогрессирования нарушений функционального состояния печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, инсулиноподобный фактор роста-1

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1, CYTOLYSIS AND CHOLESTASIS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ITS COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L. V. Zhuravlyova, E. V. Ogneva

Kharkov National Medical University

purpose. The study was designed to assess the relationship between the level of plasma concentration of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and indices of the functional state of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its combination with diabetes mellitus (DM) 2 types depending on the trophological status.

Materials and methods. It were examined 90 patients with non-alcoholic fatty liver disease and its combination with type 2 diabetes mellitus – with normal body weight and obesity, as well as 20 healthy individuals. The study was carried out using the following methods: clinical, laboratory and instrumental (including liver biopsy).

Results. It was inverse the relationship between the level of IGF-1, and the level of AST, ALT, AST/ALT, total and conjugated bilirubin, alkaline phosphatase in groups of patients with comorbid disorder. There was established the significant decrease of plasma level of IGF-1, and also impairment of liver function indices in all groups in comparison with the controls, and most pronounced changes in patients with comorbid disorders and obesity.

Conclusion. The established relationships suggests that the decrease of IGF-1 may represent the presence of syndromes of cytolysis and cholestasis in patients with NAFLD, type 2 DM and obesity. In order to determination the disorder of the reparative function of the liver is recommended to determine the level of IGF-1 in patients with combination of NAFLD and type 2 DM. Patients with the level of IGF-1 $< 143,9 \pm 4,92$ ng/ml should refer to the risk of progression of liver function disorders.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin-like growth factor-1

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вызывает особый интерес гепатологов, кардиологов, эндокринологов и является одной из наиболее важных медико-социальных проблем, поскольку приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и росту смертности этой категории больных [1–3].

НАЖБП выделена как самостоятельная нозологическая единица, поскольку существует ряд факторов, являющихся причиной или способствующих развитию данной патологии печени. К их числу относятся чрезмерное употребление углеводов, насыщенных жиров и холестерина, снижение физической активности, длительный прием определенных лекарственных препаратов, быстрое снижение веса, некоторые заболевания кишечника и хирургические вмешательства, неравномерное жирораспределение, а также нарушения регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени, в основе которых лежит генетическая предрасположенность [3].

По данным исследования DIREG_L_01903, которое было проведено в Российской Федерации с обследованием 30 787 терапевтических больных, НАЖБП была выявлена у 26,1 % пациентов, из них сахарный диабет (СД) 2-го типа встретился в 22,8 % случаев [1]. Также известно, что в западных странах НАЖБП диагностируется у 50–75 % больных СД 2-го типа [3], который является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. С повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности возрастает риск развития данной патологии [1, 3–5].

По мере накопления данных о патогенезе и диагностике НАЖБП растет количество маркеров, которые объясняют общие пути между развитием метаболических расстройств и формированием или прогрессированием данного поражения печени. Один из них – инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) (соматомедин С) – образуется преимущественно печенью в ответ на уровень соматотропного гормона и имеет потенцирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток всех тканей. ИФР-1 в организме проявляет инсулиноподобную активность: в мышцах стимулирует транспортировку аминокислот и глюкозы, повышает чувствительность клеток к инсулину; в жировой ткани – транспортировку глюкозы, обеспечивает ее окисление до CO_2 и включение в липиды, подавление липолиза висцерального жира, который сопровождается высвобождением огромного количества свободных жирных кислот (этот процесс является одним из важнейших звеньев формирования НАЖБП) [6–9]. Метаболические эффекты соматомедина С, аналогичные по механизму действия инсулину, реализуются через ингибирование активности фермента аденилатциклазы. Отмечено снижение этого показателя у пациентов наряду с повышением индекса массы тела (ИМТ) [8], а также корреляционная

связь его с показателями липидного обмена [8, 10]. Кроме того, ИФР-1 является ингибитором апоптоза гепатоцитов и рассматривается как маркер стеатоза и стеатогепатита [9, 11].

Поэтому перспективным направлением является тщательное исследование участия соматомедина С в патогенезе НАЖБП, в частности при сочетании с СД 2-го типа и ожирением. Своевременное выявление вышеуказанных нарушений способствует улучшению результатов диагностики данной патологии печени у больных как с изолированной НАЖБП, так и при коморбидной патологии.

Цель исследования – изучение взаимосвязей между плазменной концентрацией ИФР-1 и показателями функционального состояния печени у больных с НАЖБП и при ее сочетании с СД 2-го типа в зависимости от трофологического статуса.

Материалы и методы

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследовано 3 группы больных: 1-я – 20 больных с изолированной НАЖБП с нормальной массой тела, 2-я – 20 пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа и нормальной массой тела и 3-я – 50 больных НАЖБП с СД 2-го типа и ожирением. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Во время клинического исследования соблюдались меры по безопасности здоровья пациента, защите его прав, человеческого достоинства и морально-этические нормы соответственно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Конвенции о правах человека и биомедицине Совета Европы в соответствии с законами Украины.

Верификация патологических состояний осуществлялась согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (ВОЗ).

Постановка диагноза СД осуществлялась в соответствии с классификацией нарушений гликемии (ВОЗ, 1999 г.) на основании результатов комплексного клинико-лабораторного, биохимического обследования с помощью стандартных общепринятых методик.

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВОЗ (1997). Согласно индексу Кетле, нормальная масса тела была констатирована при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², диагноз «ожирение» выставлялся больным при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Диагноз НАЖБП формулировался согласно МКБ-10 (1998) (К 76.0 – жировая дегенерация печени). Установка и верификация диагноза НАЖБП проводилась на основании стандартов обследования больных с гастроэнтерологической патологией.

Для верификации диагноза НАЖБП применяли биохимические (с использованием наборов реактивов

DAC SpectroMed (Молдова)) и инструментальные методы исследования, которые позволили оценить функциональное состояние печени. Белоксинтезирующую функцию печени оценивали путем определения общего белка сыворотки спектрофотометрическим биуретовым методом, белковых фракций – турбометрическим методом. Для исследования ферментного обмена определяли уровень аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) сыворотки крови кинетическим ультрафиолетовым методом. Определяли соотношение активности АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса), которое является маркером повреждения и некроза гепатоцитов. Пигментный обмен (уровень содержания общего билирубина и его фракций) исследовали с помощью метода Йендрашика–Грофа с кофеиновым реагентом. Щелочную фосфатазу (ЩФ) в сыворотке крови определяли кинетическим методом с диэтаноломином.

Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Биопсия с последующим морфологическим исследованием биоптатов была проведена 8 больным. В биоптатах больных с коморбидной патологией наблюдалась переполненность желчных капилляров печеночных протоков желчью, что свидетельствовало о наличии холестаза.

Уровень ИФР-1 определялся иммуноферментным методом с помощью набора реактивов компании DRG (Германия).

Статистическую обработку результатов исследований при помощи пакетов программ BioStat 4.03 и Statistica 6.1 с использованием критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону. Были использованы стандартные методы описательной статистики, дисперсионного и корреляционного анализа. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$. Был использован t-критерий Стьюдента в независимых группах с учетом различия в количестве наблюдений.

Результаты и обсуждение

Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня ИФР-1 у всех обследованных больных по сравнению с группой контроля с наиболее низкими показателями в 3-й группе больных, которые значимо ($p < 0,001$) отличались от показателей ИФР-1 в 1-й и 2-й группах (табл. 1). Поскольку ИФР-1 продуцируется гепатоцитами, то снижение данного показателя может отражать снижение репаративной функции печени, что является дополнительным фактором прогрессирования НАЖБП. С другой стороны, у пациентов с НАЖБП существующее поражение печени может стать причиной снижения продукции ИФР-1. По данным Y. Colak et al., снижение концентрации ИФР-1 в сыворотке крови ассоциируется с выраженностью гистологических изменений в печени [11]. Ранее D. Garcia-Galiano et al. в своем исследовании до-

Таблица 1. Уровень ИФР-1 у больных НАЖБП и при ее сочетании с СД 2-го типа в зависимости от трофологического статуса

Группа	Уровень ИФР-1, нг/мл
Контрольная группа (n = 20)	275,3 ± 5,98
НАЖБП (n = 20)	150,5 ± 4,71*
НАЖБП + СД 2-го типа при нормальной массе тела (n = 20)	143,9 ± 2,58**.**
НАЖБП + СД 2-го типа при ожирении (n = 50)	130,9 ± 1,84*.***

Примечание. * – $p < 0,001$ при сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,001$ при сравнении с 1-й группой; *** – $p < 0,001$ при сравнении со 2-й группой.

казали независимую прогностическую роль снижения ИФР-1 в развитии стеатоза и стеатогепатита у больных с ожирением [9].

При оценке показателей пигментного и ферментного обмена (табл. 2) выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение всех показателей, отражающих данные виды обмена (кроме АСТ/АЛТ, где наблюдалось значимое снижение), а также значимое ($p < 0,001$) ухудшение этих показателей при сравнении 3-й группы с 1-й и 2-й группами (достоверность не была обнаружена между показателями АЛТ и конъюгированного билирубина при сравнении 1-й и 2-й групп между собой).

Повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови, снижение соотношения АСТ/АЛТ, тенденция к повышению билирубина, преимущественно с повышением прямой фракции, указывает на развитие синдрома цитолиза у обследованных больных. Повышение уровня экскреторного фермента – ЩФ – подтверждает наличие синдрома холестаза с нарушением желчевыделительной функции печени с повреждением мелких желчных ходов.

Анализ белкового обмена (см. табл. 2) обнаружил изменение показателей во всех группах тематических больных в виде статистически значимого ($p < 0,001$) снижения общего белка, альбуминов, альбумин-глобулинового коэффициента и увеличение альфа-1-, альфа-2-, бета- и гамма-глобулинов в сыворотке крови по сравнению с контролем, с наиболее выраженной диспротеинемией в 3-й группе – с коморбидной патологией и ожирением.

Таким образом, у обследованных больных с НАЖБП и при ее сочетании с СД 2-го типа с нормальной массой тела и с ожирением обнаружены нарушения пигментного, ферментного и белкового обмена, отражающие изменения функционального состояния печени. Контроль за данными видами обмена имеет важное значение для оценки состояния печени у больных НАЖБП и при ее сочетании с СД 2-го типа, особенно при наличии ожирения.

Таблица 2. Показатели ферментного, пигментного и белкового обмена у больных НАЖБП и при ее сочетании с СД 2-го типа в зависимости от трофологического статуса

Показатель	Контроль (n=20)	НАЖБП (n=20)	НАЖБП + СД 2-го типа при нормальной массе тела (n=20)	НАЖБП + СД 2-го типа при ожирении (n=50)
АЛТ, ммоль/л	0,46 ± 0,01	0,60 ± 0,01*	0,81 ± 0,01*	0,86 ± 0,01**†
АСТ, ммоль/л	0,41 ± 0,01	0,69 ± 0,01*	0,67 ± 0,01**	0,73 ± 0,01**†
АСТ/АЛТ	0,98 ± 0,01	0,79 ± 0,02*	0,76 ± 0,01**	0,72 ± 0,02**†
ЩФ, ед.	1,72 ± 0,06	3,45 ± 0,11*	4,79 ± 0,11*	6,50 ± 0,07**†
Билирубин общий, мкмоль/л	10,37 ± 0,15	12,5 ± 0,18*	14,19 ± 0,20*	16,12 ± 0,09**†
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	2,47 ± 0,09	5,75 ± 0,18*	6,05 ± 0,17*	7,94 ± 0,1**†
Общий белок, г/л	74,8 ± 0,62	64,5 ± 0,26*	63,21 ± 0,12**	61,94 ± 0,14**†
Альбумины, %	56,25 ± 0,47	53,2 ± 0,32*	50,78 ± 0,27**	50,48 ± 0,09**
Альфа-1-глобулины, %	7,81 ± 0,18	8,49 ± 0,14*	8,82 ± 0,13*	9,08 ± 0,06**
Альфа-2-глобулины, %	8,68 ± 0,21	9,04 ± 0,13*	9,22 ± 0,13*	9,35 ± 0,07**
Бета-глобулины, %	9,29 ± 0,09	9,98 ± 0,23*	11,14 ± 0,24**	11,37 ± 0,15**
Гамма-глобулины, %	16,38 ± 0,21	18,2 ± 0,25*	18,92 ± 0,19**	20,07 ± 0,09**†
Альбумин-глобулиновый коэффициент	1,26 ± 0,01	1,15 ± 0,1	1,03 ± 0,01**	1,02 ± 0,003**

Примечание. * – $p < 0,001$ при сравнении с группой контроля; * – $p < 0,001$ при сравнении с 1-й группой; † – $p < 0,001$ при сравнении со 2-й группой.

Отмечены корреляционные связи ИФР-1 с некоторыми показателями белкового, ферментного и пигментного обмена обследованных больных, в основном в 3-й группе. Корреляционный анализ выявил связь ИФР-1 с АСТ/АЛТ ($r = -0,49$, $p < 0,05$ – 3-я группа), АСТ ($r = -0,61$, $p < 0,05$ – 3-я группа), АЛТ ($r = -0,41$, $p < 0,05$ – 3-я группа), общим билирубином ($r = -0,57$, $p < 0,05$ – 3-я группа) и конъюгированным билирубином ($r = -0,46$, $p < 0,05$ – 2-я группа; $r = -0,71$, $p < 0,05$ – 3-я группа), ЩФ ($r = -0,81$, $p < 0,05$ – 3-я группа) и общим белком ($r = 0,68$, $p < 0,05$ – 3-я группа). Эти взаимосвязи подтверждают данные, полученные в исследовании Y. Colak et al., где была доказана взаимосвязь между уровнем ИФР-1 и степенью некрозовоспалительного процесса в печени, а также выраженностью холестатических признаков при исследовании гистологической картины в печени [11].

То, что корреляционные связи между исследуемыми показателями были достоверными преимущественно в 3-й группе – с коморбидной патологией и ожирением, дает повод считать, что при ожирении активируются и усиливаются механизмы влияния ИФР-1 на функцию печени.

Кроме того, ИФР-1 коррелировал с ИМТ ($r = -0,70$, $p < 0,05$ – 1-я группа; $r = -0,71$, $p < 0,05$ – 2-я группа;

$r = -0,82$, $p < 0,05$ – 3-я группа). Подобные результаты представлены в исследовании T.L. Alderete et al., где была показана статистически значимая обратная зависимость между уровнем ИФР-1 и ИМТ у больных с ожирением [8].

Заключение

Установлены корреляционные взаимосвязи между ИФР-1 и показателями АСТ, АЛТ, АСТ/АЛТ, общего и конъюгированного билирубина, ЩФ, которые свидетельствуют о том, что снижение данного показателя наблюдается при наличии синдромов цитолиза и холестаза у больных с НАЖБП, СД 2-го типа и ожирением.

Выраженное снижение уровня ИФР-1 в группе с коморбидной патологией и ожирением, а также обратная связь данного показателя с ИМТ во всех группах свидетельствуют о развитии дисфункции печени и жировой ткани, которая усиливается по мере роста ИМТ.

С целью определения нарушений репаративной функции печени рекомендуется определение уровня ИФР-1 у больных при сочетании НАЖБП и СД 2-го типа. Больных с показателями уровня ИФР-1 $< 143,9 \pm 4,92$ нг/мл следует относить к группе риска прогрессирования нарушений функционального состояния печени.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Драпкина О.М., Смирин В.А., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. РМЖ 2011;19(28):1717–21.
2. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Настоящее и будущее терапии НАЖБ. Врач 2011;(7):27–31.
3. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна Гастроентерологія 2010;54(4):8–16.
4. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни. Сучасна гастроентерологія 2009;49(5):5–11.
5. Шекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. Consilium medicum 2009;11(8):37–9.
6. Коваль С.Н., Масляева Л.В., Резник Л.А. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Внутренняя медицина 2009;15(3):23–7.
7. Nagymási K., Reismann P., Rác K., Tulassay Z. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Orv Hetil 2009;150(48):2173–81.
8. Alderete T.L., Byrd-Williams C.E., Toledo-Corral C.M. et al. Relationships between IGF-1 and IGFBP-1 and adiposity in obese African-American and Latino adolescents. Obesity (Silver Spring) 2011;19(5):933–8.
9. García-Galiano D., Sánchez-Garrido M.A., Espejo I. et al. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Obes Surg 2007;17(4):493–503.
10. Succurro E., Arturi F., Grembale A. et al. Positive association between plasma IGF1 and high-density lipoprotein cholesterol levels in adult nondiabetic subjects. Eur J Endocrinol 2010;163(1):75–80.
11. Colak Y., Senates E., Ozturk O. et al. Serum concentrations of human insulin-like growth factor-1 and levels of insulin-like growth factor-binding protein-5 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24(3):255–61.