

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ІЗ ПЛАЗМОВИМ РІВНЕМ ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ

Резюме. Було досліджено дані 50 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням і 20 практично здорових волонтерів. Встановлений зв'язок між рівнем лептину плазми крові та показниками вуглеводного, ліпідного обміну й індексом маси тіла. Відмічено вірогідне зростання плазмового рівня лептину в групі хворих із даною коморбідною патологією.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, інсулінорезистентність, лептин.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) може бути як проявом різних захворювань, так і самостійною патологією [3]. Із підвищенням ступеня ожиріння та тяжкості інсулінорезистентності (ІР) зростає ризик розвитку НАЖХП. У той самий час до 25 % хворих із НАЖХП можуть не страждати від ожиріння, але мати чіткі лабораторні докази ІР.

Наявність асоціацій між НАЖХП, ожирінням та ІР, що підтверджується як частотою їх одночасного існування, так і показниками, що характеризують ризик, дозволяє припускати єдність механізмів їх розвитку при метаболічному синдромі. Серед цих механізмів уже на ранніх стадіях органного ураження, вірогідно, особливе значення мають ефекти медіаторів, що продукуються клітинами жирової тканини (адипокіни), які індукують дезадаптивну тканинну гіпертрофію і фіброз [5]. При абдомінальному ожирінні спостерігається гіперпродукція лептину, що поєднується з резистентністю до нього периферичних тканин, зростанням обмінних розладів, зокрема ІР, прискорення органного ремоделювання [4, 8]. Також відзначена участь лептину в процесі активації клітин печінки, що мають фіброгенний потенціал [1].

Вивчення взаємозв'язків між плазмовою концентрацією лептину і формуванням НАЖХП при поєднанні з ЦД 2-го типу та ожирінням, може наблизити до розуміння механізмів розвитку ураження печінки при даній коморбідній патології та оптимізувати відповідні профілактичні стратегії [10].

Мета дослідження — вивчення взаємозв'язків між плазмовою концентрацією лептину та показниками вуглеводного, ліпідного обміну й індексом маси тіла (ІМТ) у хворих із НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

В умовах ендокринологічного відділення КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» було обстежено 50 хворих із НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та ожирінням віком від 44 до 62 років. Верифікація патологічних станів здійснювалася згідно з класифікаціями МКХ-10 та даними ВООЗ. У всіх хворих визначали стан вуглеводного, ліпідного обміну, ІМТ (за Кетле), окружність талії та стегон.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, що були порівнянні за віком.

Для верифікації діагнозу «цукровий діабет» проводилося визначення стану вуглеводного обміну — дослідження рівня глюкози в сироватці крові натще (глюкоза крові натще — ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) глюкозооксидантним методом за допомогою набору «Діабет-тест» (Росія), концентрації імунореактивного інсуліну твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом з використанням набору реактивів DRG (Німеччина). Розраховувався НОМА-ІР (Homeostasis model assessment), що є критерієм ІР, за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Визначення рівня ліпідів (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ)) у плазмі крові проводилося за допомогою набору реактивів Dac spectroMed (Молдова) ферментативно-фотометричним методом. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою Фрідвальда:

Таблиця 1. Показники вуглеводного, ліпідного обміну та плазмового рівня лептину у хворих із НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та ожирінням

Показники	Група контролю, n = 20	Група хворих, n = 50
Лептин, нг/мл	5,02 ± 0,16	21,02 ± 0,32*
Інсулін, мкОД/мл	8,71 ± 0,49	22,23 ± 0,17*
ГКН, ммоль/л	4,04 ± 0,08	10,34 ± 0,27*
HbA1c, %	4,66 ± 0,11	10,07 ± 0,27*
НОМА IR, мкОД/мл × ммоль/л	1,57 ± 0,09	10,25 ± 0,30*
ЗХС, ммоль/л	3,81 ± 0,09	7,05 ± 0,14*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,42 ± 0,04	1,07 ± 0,14*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,93 ± 0,11	4,56 ± 0,12*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,46 ± 0,03	1,42 ± 0,05*
ТГ, ммоль/л	1,04 ± 0,06	3,14 ± 0,11*

Примітка: * — $p < 0,001$ (статистично висока вірогідність).

$$ХС\ ЛПНП = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ - ТГ/2,2).$$

Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за допомогою формули:

$$ХС\ ЛПДНЩ = ТГ : 2,18.$$

Для верифікації діагнозу НАЖХП застосовували біохімічні та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан печінки за допомогою стандартних загальноприйнятих методик [2].

У всіх пацієнтів було констатовано абдомінальне ожиріння відповідно до загальноприйнятих критеріїв (окружність талії > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок). Згідно з індексом Кетле, діагноз «ожиріння» встановлювався хворим при $IMT \geq 30$ кг/м².

Рівень лептину визначався імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів DRG (Німеччина).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм Biostat, версія 4.03, і Statistica, версія 6.1.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з табл. 1, у хворих із НАЖХП та ЦД 2-го типу й ожирінням виявлено високо вірогідну ($p < 0,01$) різницю між показниками вуглеводного (підвищення ГКН, інсулін, HbA1c, НОМА-IR) та ліпідного (підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та зниження ХС ЛПВЩ) обміну порівняно з контрольною групою, але ці зміни були очікуваними у хворих на дану патологію. Важливо, що крім цього, у групі хворих вдалося констатувати високовірогідне ($p < 0,001$) підвищення плазмового рівня лептину порівняно з групою контролю.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 2) показав, що рівень лептину в плазмі крові прямо корелював з усіма дослідженими показниками вуглеводного та ліпідного обміну (окрім ХС ЛПВЩ, де була негативна кореляція) і ІМТ. В групі хворих існувала сильна пряма кореляційна залежність між рівнем лептину та рівнем імунореактивного інсуліну, НОМА-IR, ІМТ, а також

Таблиця 2. Кореляційні взаємозв'язки показників вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ з рівнем лептину у хворих із НАЖХП, ЦД 2-го типу і ожирінням (n = 50)

Показник	Лептин
ІМТ	$r = 0,88^*$
ОТ/ОС	$r = 0,60^*$
Інсулін	$r = 0,77^*$
ГКН	$r = 0,56^*$
HbA1c	$r = 0,51^*$
НОМА-IR	$r = 0,70^*$
ЗХС	$r = 0,61^*$
ХС ЛПВЩ	$r = -0,72^*$
ХС ЛПНЩ	$r = 0,48^*$
ХС ЛПДНЩ	$r = 0,64^*$
ТГ	$r = 0,64^*$

Примітки: 0,7–1,0 — сильна залежність; 0,30–0,69 — середня залежність; 0–0,29 — слабка залежність; * — $p < 0,05$.

сильна негативна кореляція між рівнем лептину та ХС ЛПВЩ. Важливо відзначити, що кореляційний зв'язок усіх показників вірогідно ($p < 0,05$) зростав у групі хворих із НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу та ожирінням. Зростання рівня лептину, що було продемонстроване, асоціювалося зі збільшенням кількості вісцерального жиру і вираженістю дисліпідемії та ІР [6, 7].

Отримані нами дані узгоджуються із загальноприйнятими уявленнями про атерогенні властивості лептину та його здатність посилювати наростання обмінних розладів, зокрема вуглеводного та ліпідного [9].

Висновки

Згідно з виконаним нами кореляційним аналізом, плазмова концентрація лептину підвищується у міру збільшення маси тіла; паралельно з гіперлептинемією зростає ІР і дисліпідемія.

Таким чином, прогресування НАЖХП при наявності у хворих ЦД 2-го типу та ожиріння багато в чому обумовлене фіброгенними ефектами лептину, надлишком інсуліну та порушенням обміну ліпідів, однак оцінка цих показників, імовірно, потребує розробки спеціальних лабораторних методів обстеження.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Роль адипокинов в розвитку фіброза печени при неалкогольной жировой болезни / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2009. — № 5(49). — С. 5-11.
2. Беркало Л.В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін. / За ред. І.П. Кайдашева. — Полтава, 2003. — С. 320.
3. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) / С.Д. Подымова // *Тер. арх.* — 2006. — № 4. — С. 32-38.
4. Anubhuti. Leptin and its metabolic interactions: an update / Anubhuti, S. Arora // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — № 10(11). — С. 973-993.

5. Antuna-Puente B. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity / B. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi // *Diabetes Metab.* — 2008. — № 34(1). — С. 2-11.
6. Gnacinska M. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska, S. Małgorzewicz, W. Lysiak-Szydlowska, K. Sworczak // *Endokrynol Pol.* — 2010. — № 61(1). — С. 36-41.
7. Oda N. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance / N. Oda, S. Imamura, T. Fujita et al. // *Metabolism.* — 2008. — № 57(2). — С. 268-273.
8. Pacifico L. Functional and morphologicalvascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico, C. Anania, F. Martino et al. // *Hepatology.* — 2010. — № 52(5). — С. 1643-1651.
9. Soderberg S. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males / S. Soderberg, B. Stegmayr, H. Stenlund, L.G. Sjostrom, A. Agren, L. Johansson, L. Weinehall, T. Olsson // *J. Intern. Med.* — 2004. — № 256. — С. 128-136.
10. Wieckowska A. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future / A. Wieckowska, A.J. McCullough, A.E. Feldstein // *Hepatology.* — 2007. — № 46(2). — С. 582-589.

Отримано 22.04.12 □

Огнева Е.В.

Харьковский национальный медицинский университет

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПЛАЗМЕННЫМ УРОВНЕМ ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. Были исследованы данные 50 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением и 20 практически здоровых добровольцев. Установлена связь между уровнем лептина плазмы крови и показателями углеводного, липидного обмена и индексом массы тела. Отмечено достоверное увеличение плазменного уровня лептина в группе больных с данной коморбидной патологией.

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

Ogneva O.V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv. Ukraine

CORRELATION OF METABOLIC INDICES WITH PLASMA LEPTIN LEVEL IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

Summary. There were examined 50 patients, suffering from nonalcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and obesity and 20 apparently healthy volunteers. Connection between plasma level of leptin and indices of carbohydrate, lipid metabolism and body mass index was established. Significant increase of plasma leptin level in patients with this comorbid pathology was detected.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, leptin.