

УДК 616.36-002-08+616-056.52-08

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Кехиопуло К.Ф.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

*Нарушение функции печени усугубляет инсулинорезистентность у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с ожирением. Цель работы - изучить особенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных СД 2-го типа с ожирением. Материалы и методы: под наблюдением находилось 52 больных с СД 2-го типа на фоне ожирения и НАЖБП. Определяли показатели ИР, липидного обмена, функционального состояния печени. Результаты исследований: подтверждена взаимосвязь НАЖБП с артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией, повышением общего холестерина, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности и высоким показателем НОМА-IR. Выводы: НАЖБП тесно взаимосвязана с гормональными и метаболическими факторами риска и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2-го типа.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска.

Достаточно быстрое увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения во многих странах мира естественным образом сопряжено с увеличением частоты сахарного диабета (СД), прежде всего, 2-го типа. Действительно, порядка 80–85% больных СД 2-го типа характеризуются повышенной корпулентностью, что привело к введению в обращение термина «diabesity» [4]. Целый ряд патофизиологических и иных особенностей, нередко имеющих единое происхождение и проявления, как полагают, объединяют эпидемию СД и ожирение с позиций предрасположенности к последующему росту онкологической заболеваемости и смертности [5, 6]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) также является распространенным хроническим заболеванием, распространенность которого составляет в среднем 20% [1].

Сочетание СД 2-го типа, ожирения и НАЖБП представляет научный интерес в ключе понимания патогенеза метаболического синдрома, поскольку нарушение функции печени усугубляет инсулинорезистентность, замыкая «порочный круг» [2, 7]. Как показали последние научные исследования, НАЖБП позиционируется как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3].

Несмотря на рост распространенности НАЖБП среди больных СД 2-го типа и ожирением, патогенетические механизмы, лежащие в ее основе, недостаточно изучены, а взаимосвязь НАЖБП с факторами риска ССЗ и СД 2-го типа остается предметом дискуссий. Все это свидетельствует об актуальности изучения НАЖБП среди больных СД 2-го типа и ожирением.

**Цель исследования** – изучить особенности НАЖБП у больных СД 2-го типа с ожирением и установить ее взаимосвязь с гормональными и метаболическими факторами риска ССЗ.

### Материалы и методы

На базе Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины под наблюдением находилось 52 больных с СД 2-го типа на фоне ожирения и НАЖБП. Проводился сбор жалоб, изучение анамнеза основного заболевания (СД 2-го типа, ожирения), жизни. При сборе анамнеза учитывались следующие данные: длительность СД 2-го типа, ожирения, характеристика

прибавки массы тела, динамика массы тела с 18-летнего возраста, наследственность по СД 2-го типа и ожирению, эффективность предшествующих эпизодов лечения ожирения, характер питания больных, физическая активность. Физикальное обследование включало в себя измерение антропометрических параметров (рост, масса тела, окружность талии (ОТ)), расчет индекса массы тела (ИМТ). Проводилось определение показателей гликемии, липидного спектра (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов), уровня инсулина. Косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) – рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)\*инсулин натощак (Ед/л)/22,5.

В качестве провоспалительного маркера исследовался уровень С-реактивного белка (СРБ). Определение уровня провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-б (ФНО-б), адипонектина и лептина проводилось иммуноферментным методом. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) печени с определением ее размеров, толщины долей, плотности, звукопроводимости, оценки структуры печени, состояния желчных протоков и сосудистого рисунка.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США). Характер распределения всех изучаемых признаков оценивался при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Ме [25; 75]). Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью U-теста Манна-Уитни, а двух зависимых групп – с помощью теста Вилкоксона. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

В результате однофакторного регрессионного анализа была установлена связь НАЖБП с наличием артериальной гипертензии (АГ) ( $p < 0,001$ ), повышенным уровнем ОХС ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ), сниженным уровнем ХС ЛПВП ( $p < 0,05$ ) и гипертриглицеридемией ( $p < 0,001$ ) и высоким показателем НОМА-IR ( $p < 0,001$ ) (таблица 1). Взаимосвязи НАЖБП с возрастом больных выявлено не было.

**Таблица 1** - Результаты однофакторного регрессионного анализа взаимосвязи НАЖБП и СД 2-го типа с ожирением

Факторы	ОШ (Отношение шансов)	95,0% ДИ для ОШ	p
Артериальная гипертензия	6,91	4,12-9,86	< 0,001
Повышение уровня ОХС	2,3	1,8-2,5	< 0,05
Гипертриглицеридемия	6,7	4,1-10,5	< 0,0001
Повышение уровня ХС ЛПНП	1,78	1,08-2,55	< 0,05
Снижение уровня ХС ЛПВП	3,31	2,17-5,84	< 0,05
Инсулинорезистентность (по индексу НОМА-IR)	17,6	10,4-28,2	< 0,001

На втором этапе в многофакторную модель были включены факторы, регрессионные коэффициенты при которых оказались статистически значимыми на первом этапе (таблица 2).

**Таблица 2** - Результаты многофакторного регрессионного анализа взаимосвязи НАЖБП и СД 2-го типа с ожирением

Факторы	ОШ (Отношение шансов)	95,0% ДИ для ОШ	p
Артериальная гипертензия	3,04	1,64-5,68	< 0,001
Повышение уровня ОХС	1,4	1,2-2,3	< 0,05
Гипертриглицеридемия	2,69	1,43-5,15	< 0,05
Повышение уровня ХС ЛПНП	0,62	0,32-1,32	=0,168
Снижение уровня ХС ЛПВП	2,74	1,36-5,38	< 0,001
Инсулинорезистентность (по индексу НОМА-IR)	8,14	4,65-14,37	< 0,001

Как видно из таблицы 2, в результате многофакторного анализа была подтверждена взаимосвязь НАЖБП с факторами риска ССЗ, такими как АГ, гипертриглицеридемия, повышение ОХС, снижение ХС ЛПВП и высокий показатель НОМА-IR. Поэтому можно утверждать, что НАЖБП привносит дополнительный вклад в повышение сердечно-сосудистого риска у больных СД 2-го типа и ожирением, что диктует необходимость более тщательного обследования таких пациентов с целью раннего выявления и коррекции имеющихся гормональных и метаболических нарушений.

Для оценки выраженности абдоминального ожирения в рутинной практике используется измерение ОТ, однако для более точного предсказания риска, связанного с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани, целесообразно проведение МРТ брюшной полости [7]. Площадь висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у больных с СД 2-го типа, ожирением и НАЖБП мы определяли с помощью МРТ абдоминальной области на уровне L4. Отсутствуют единые стандарты определения ВЖТ и критериев выраженности абдоминального ожирения. Поэтому площадь висцерального жира более 130 см свидетельствует об увеличении риска ССЗ [8]. В проведенном нами исследовании

была отмечена значимая взаимосвязь площади ВЖТ с ОТ ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ), уровнем гликемии ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), НОМА-IR ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), СРБ ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ) и уровнем лептина ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ). Взаимосвязи площади ВЖТ с размерами печени (по данным УЗИ печени) и уровнями АЛТ, АСТ выявлено не было.

В качестве маркера воспаления был исследован уровень СРБ как важный и независимый предиктором развития ССЗ. У 19,2% обследованных нами пациентов было выявлено повышение концентрации СРБ выше верхней границы референсного интервала. Эти данные свидетельствуют о наличии у больных с СД 2-го типа и НАЖБП системного воспаления как дополнительного фактора риска развития ССЗ. Кроме того, уровень СРБ был положительно взаимосвязан с ИМТ и площадью ВЖТ, что говорит об усугублении хронического воспалительного процесса по мере выраженности висцерального ожирения.

Нами было выявлено повышение уровня лептина у 96,2% больных с СД 2-го типа и НАЖБП. Ожидаемая положительная корреляционная связь уровня лептина с ИМТ ( $r=0,48$ ,  $p<0,001$ ) и степенью ожирения ( $r=0,37$ ,  $p<0,0001$ ) сохраняется у больных с СД 2-го типа и НАЖБП, но не выявлено достоверных взаимосвязей между уровнем лептина, размерами печени и уровнями печеночных трансаминаз, инсулином и показателем НОМА.

Низкий уровень адипонектина наблюдался у 90,4% обследованных больных. Нами выявлена значимая отрицательная ассоциация уровня адипонектина с массой тела ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ), ИМТ ( $r=-0,38$ ,  $p<0,005$ ), ОТ ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ), ИР ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ) и положительная – с уровнем антиатерогенных липопротеинов “ХС ЛПВП” ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), что указывает на снижение антиатерогенных факторов при наличии СД 2-го типа, ожирения и НАЖБП. Так как низкий уровень адипонектина является предиктором ИБС, гипоадипонектиемия у больных с СД 2-го типа и НАЖБП вносит свой вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у этой группы пациентов.

### Выводы

Неалкогольная жировая болезнь печени тесно взаимосвязана с гормональными и метаболическими факторами риска и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени характерно повышение содержания в крови маркера воспаления СРБ, лептина, а также низкий уровень адипонектина.

**Заключение.** Наличие НАЖБП у больных СД 2-го типа повышает сердечно-сосудистый риск, что обуславливает необходимость тщательного обследования таких пациентов с целью ранней диагностики и последующей коррекции гормональных и метаболических нарушений.

### Литература

1. Звенигородская Л.А. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности / Л.А. Звенигородская, С.Г. Хомерики, Е.Г. Егорова // Рус. мед. журн. – 2008. – №4. – С. 161–165.
2. Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: возможные риски, механизмы развития и способы коррекции / Е.В. Колесникова // Consilium medicum. – 2010. – Т. 4, №3. – С. 12–15.
3. Мельниченко Г.А. Распространенность неалкогольной

жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Елисеева, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т.21, №2. – С.45-53.

4. Colagiuri S. Diabesity: therapeutic options / S. Colagiuri // Diabetes Obes.Metab. – 2010. – Vol.12, №6. – P.463-473.

5. Hjartaker A. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions / A. Hjartaker, H. Langseth, E. Weiderpass // Adv. Exp.

Med. Biol. – 2008. – Vol.630. – P.72-93.

6. Lazo M. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes / M. Lazo, S.F. Solga, A. Horskay [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, №10. – P. 2156–2163.

7. Musso G. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // Diabetes Care. – 2010. – Vol.33, №10. – P. 2277-2284.

## RELATIONSHIP BETWEEN HORMONAL AND METABOLIC FACTORS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH OBESITY AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

*Kekhiopulo K.F.*

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev

*Introduction. Liver dysfunction aggravates insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity. Aim of investigation: to study the features of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 DM and obesity. Materials and methods: 52 patients with type 2 DM, obesity and non-alcoholic fatty liver disease were observed. The indexes of insulin resistance, lipid metabolism, hepatic functional state were determined. Results: Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension, hypertriglyceridemia, increase of cholesterol, decline of cholesterol of high-density lipoproteins and high index of HOMA-IR was confirmed. Conclusions: Non-alcoholic fatty liver disease closely associates with hormonal and metabolic risk factors and markers of cardiovascular diseases in patients with type 2 DM.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, risk factors.

Адрес для корреспонденции: e-mail: vipankiv@mail.ru

Поступила 16.06.2013