

МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЯК ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ

О. С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет

METABOLIC ASPECTS OF INSULIN RESISTANCE SYNDROME AS PRE-CONDITIONS OF NONALCOHOLIC LIVER STEATOSIS DEVELOPMENT

Abstract

In the article were considered the metabolic pre-conditions and risk factors of development and progression of nonalcoholic liver steatosis, the most meaningful from which are: postprandial hyperglycemia, increase the degree of glycosylated transporting proteins, hyperinsulinemia, decrease of peripheral tissue insulin sensitiveness, hypertriglyceridemia general and in composition of very low density lipoproteins, deficit of high density lipoproteins and hyperleptinemia.

Вступ

На початку XXI століття особливої актуальності в медицині набула проблема інсулінорезистентності, яка причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) типу 2, гіпер- та дисліпідемією, атеросклерозом, артеріальною гіпертензією [1, 2]. Інсулінорезистентність (ІР) — це патологічний стан, який характеризується нормальним або підвищеним синтезом інсуліну одночасно з порушенням біологічної чутливості периферійних тканин до його ефектів внаслідок десенситизації інсулінових рецепторів [3, 4]. Під ІР розуміють первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням утилізації глюкози, хронічною гіперглікемією та компенсаторною гіперінсулінемією [1]. Інсулінорезистентність є основною складовою метаболічного синдрому, який, крім ІР, включає гіперінсулінемію, абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози (ЦД типу 2), артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, порушення гемостазу, гіперурікемію, мікроальбумінурію [5, 6]. Ймовірно печінковою маніфестацією метаболічного синдрому є розвиток неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) [7].

Мета дослідження — вивчення особливостей глікемічного та ліпідного профілю крові у

хворих на неалкогольний стеатоз печінки та встановлення вірогідних факторів ризику його розвитку та прогресування.

Матеріали та методи

Обстежено 170 хворих віком від 35 до 63 років, у тому числі: 50 хворих на неалкогольний стеатоз печінки із супровідним ЦД типу 2 (1 група), 50 хворих на неалкогольний стеатоз печінки із супровідним ожирінням I–III ступеня (2 група), 20 хворих на НАСП на тлі порушення толерантності до глюкози (ПТГ) без клінічних ознак ЦД та ожиріння (3 група), 50 хворих на алкогольний стеатоз печінки (4 група). Чоловіків було 76, жінок — 94. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Діагноз НАСП встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, результатів ультразвукового та морфологічного дослідження печінки [7]. Хворі на хронічний стеатоз та стеатогепатит вірусної та алкогольної етіології в дослідження не включалися.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаженням глюкозою (глюкозотолерантний тест (ГТТ)), рівнем інсуліну та С-пептиду в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System), вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), інтенсивністю депонування інсуліну в еритроцитах (ІДФЕ) (за Л. І. Сандуляком), індексами інсулінорезистентності: індексом маси тіла (ІМТ), співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС), індексом Саго: співвідношенням глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом НОМА-ІР та показником чутливості периферійних тканин до інсуліну (S) [8], які обчислювалися з викори-

станням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та дуже низької густини (ЛПДНГ), ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) вивчали за допомогою стандартних наборів фірми «Simko Ltd.» (м. Львів). Гормональну регуляцію ліпідного обміну оцінювали за вмістом у крові лептину (DRG System) методом імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв.

Результати та їх обговорення

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих 1 групи встановлено істотне вірогідне підвищення рівня натщесерцевої глікемії в середньому в 2,0 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю, тобто мала місце субкомпенсація та декомпенсація вуглеводного обміну. Водночас, у хворих 2 групи було зареєстровано вірогідне зростання глікемії натще, що перевищувало показники в ПЗО в 1,3 рази ($p < 0,05$), у той час як у хворих 3 та 4 груп зміни показників базальної глікемії перевищували ПЗО на 22,2 % ($p < 0,05$) та 20,3 % відповідно ($p < 0,05$). Аналіз глікемічної кривої, отриманої при проведенні ГТТ у хворих 1 групи із субкомпенсованим ЦД, показав істотне зростання вмісту глюкози через 30, 60, 90 та 120 хв відповідно в 1,5, 1,8, 2,0 та 2,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками у групі ПЗО (табл. 1). Причому показник через 120 хв після навантаження глюкозою перевищував рівень натщесерцевої глікемії в 1,8 рази ($p < 0,05$), у той час як у групі контролю це співвідношення становило 1,4 ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У хворих 2 групи виявлено надмірне підвищення вмісту глюкози в крові через 30, 60 та 90 хв після глюкозного навантаження ($p < 0,05$). Через 120 хв середній вміст глюкози в плазмі крові хворих на НАСП із ожирінням був більший від показника до навантаження в 1,8 рази ($p < 0,05$), що у 1,6 рази перевищувало показник у групі контролю ($p < 0,05$). ПТГ встановлено у 48 хворих на ожиріння I–III ст. із НАСП, що склало 96 %. У хворих на АСП встановлено вірогідне підвищення рівня глікемії через 90 та 120 хв після навантаження глюкозою в середньому в 1,3 та 1,6 рази відповідно ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО. Водночас, показник після ГТТ

перевищував рівень натщесерцевої глікемії в 1,8 рази ($p < 0,05$). ПТГ встановлено у 31 хворого на АСП, що склало 62,0 %. У хворих на НАСП 3 групи не було встановлено будь-яких ознак ЦД та ожиріння, водночас ГТТ був позитивний ($p < 0,05$). Дослідження вмісту інсуліну в крові натщесерце виявило вірогідну гіперінсулінемію в усіх групах порівняння ($p < 0,05$), яка у хворих 1 групи перевищувала показник у групі ПЗО в 4,1 рази ($p < 0,05$), у той час як у хворих 2, 3 та 4 груп вміст інсуліну натще перевищував норму відповідно в 2,5 ($p < 0,05$), 2,3 ($p < 0,05$) та 2,0 ($p < 0,05$) рази. Аналогічні зміни було зареєстровано в обстежених хворих відносно показників вмісту інсуліну в крові після навантаження глюкозою, які перевищували нормативні показники у хворих 1 групи в 2,6 рази ($p < 0,05$), 2 групи — у 2,0 рази ($p < 0,05$), у хворих 3 групи — в 1,9 рази ($p < 0,05$), 4 групи — у 1,4 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). На істотний дисбаланс процесів базальної та стимульованої секреції інсуліну у хворих на НАСП на тлі ЦД типу 2 указує вірогідне зниження показника співвідношення вмісту в крові інсуліну після навантаження глюкозою до натщесерцевого вмісту в крові інсуліну (1,4 проти 2,2 ($p < 0,05$)). В інших групах порівняння показники даного співвідношення відповідно склали: в 2, 3 групах — 1,7, у 4 групі — 1,5, що вірогідно відрізняється від контролю ($p < 0,05$) і вказує на декомпенсацію процесів регульованої секреції інсуліну при НАСП та АСП. Аналогічна тенденція змін спостерігалася й у відношенні вмісту в крові С-пептиду (табл. 1). Зокрема, у хворих 1 групи вміст у крові С-пептиду перевищував нормативні значення в 4,2 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи — у 2,2 рази ($p < 0,05$), 3 групи — у 2,1 рази ($p < 0,05$), 4 групи — в 1,8 рази ($p < 0,05$), що в щільній взаємозалежності корелює з показниками вмісту інсуліну в крові натще ($r = 0,858 - 0,912$, ($p < 0,05$)) і вказує на ІР.

Аналіз результатів обчислення ІМТ указує на наявність істотної ІР у хворих 1 та 2 груп: показник перевищував контроль відповідно на 39,8 % ($p < 0,05$) та 50,3 % ($p < 0,05$), у той час як у хворих 3 та 4 груп зміни були невірогідними, хоча і перевищували ПЗО на 19,2 % та 27,1 % ($p > 0,05$). При обчисленні співвідношення Саго (глюкоза/інсулін) (табл. 1) було встановлено найбільш істотний ступінь ІР у хворих на НАСП на тлі ЦД: індекс ІР був нижчий за показник у ПЗО на 53,6 % ($p < 0,05$), у той час як у хворих на НАСП на тлі ожиріння — на 48,2 % ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ПТГ — на 50,9 % ($p < 0,05$), у хворих на АСП — на

30,4 % ($p < 0,05$). Ці дані вказують на те, що у хворих на НАСП, що розвинувся на тлі ІД типу 2, ожиріння та ПТГ, синдром ІР є первинним і саме його присутність є під ґрунтам щодо розвитку НАСП. У хворих на АСП встановлено латентний, а в деяких хворих — маніфестований (у 23 % випадків) синдром печінкової ІР, який, ймовірно, формується вторинно на тлі жирового переродження печінки. Даними, що підтверджують це припущення, є вірогідне зростання індекса НОМА ІР у всіх групах спостереження (табл. 1). Зокрема, у хворих 1 групи індекс НОМА ІР перевищував нормативні в 4,5 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 групи — у 2,5 рази ($p < 0,05$), 3 групи — у 2,4 рази ($p < 0,05$), у хворих 4 групи — у 1,7 рази ($p < 0,05$). Однак вірогідна міжгрупова різниця була встановлена лише між показниками в групах 1 і 4, 2 і 4, 3 і 4, 1 і 3 ($p < 0,05$). Таким чином, вірогідно зменшувалась і величина похідної показника НОМА ІР, а саме індекс чутливості периферійних тканин до інсуліну (S), який більш точно вказує на ступінь ІР: у хворих 1 групи — у 4,5 рази ($p < 0,05$), 2 групи — в 2,4 рази ($p < 0,05$), 3 групи — у 2,3 рази ($p < 0,05$), 4 групи — у 1,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між показниками в групах 1, 2, 3 та 4 ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження ступеня глікозилювання гемоглобіну як маркера тривалості персистування гіперглікемії показав вірогідне збільшення відносного вмісту HbA_{1c} у хворих 1 групи на 77,6 % у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). У хворих 2 і 3 груп спостерігався також вірогідно вищий рівень глікозилювання транспортних білків, який переважав нормативні показники на 24,4 % ($p < 0,05$) та 23,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1) відповідно, що вказує на наявність тривалих періодів латентної гіперглікемії. Вміст HbA_{1c} у хворих 4 групи вірогідно не відрізнявся від показника в групі ПЗО ($p > 0,05$), хоча і мав тенденцію до збільшення. Клінічним підтвердженням наявності синдрому периферійної тканинної ІР у хворих на НАСП 1, 2, 3 груп порівняння є вірогідне зниження ІДФЕ (табл. 1). Зокрема, у хворих 1 групи відносна кількість еритроцитів периферичної крові, здатних депонувати інсулін, була меншою за показник у ПЗО на 38,3 % ($p < 0,05$), у хворих 2 групи — на 31,7 % ($p < 0,05$), 3 групи — на 27,5 % ($p < 0,05$) із відсутністю вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). У хворих на АСП також було зареєстровано вірогідне зниження даного показника (на 17,0 %, ($p < 0,05$)), однак із вірогідно нижчим ступенем зниження в порівнянні з 1, 2, 3 групами

($p < 0,05$), що свідчить про формування вторинної ІР у даного контингенту хворих.

Аналіз ліпідного спектру крові у хворих на НАСП усіх груп спостереження вказує на істотну гіпер- та дисліпідемію, яка передбачає гіпертриацилгліцеролемію ($p < 0,05$) та підвищення вмісту в крові ЛПДНГ у межах 1,9–2,0 рази ($p < 0,05$), які складають безпосередню патоморфологічну основу стеатозу печінки. Порушення процесів в-окиснення ЖК та ліпогенезу за умов ІР, а також підсилений ліполіз депонованих ліпідів у вісцеральних жирових депо призводять до підвищеного надходження неестерифікованих ЖК до печінки з метою використання їх як енергетичного матеріалу, біосинтезу ТГ, ЛПДНГ, утворення сполук ЖК з гліцеролом та відкладання у вигляді нейтральних жирів у цитоплазмі гепатоцитів [7]. Пряма, високої сили кореляційна залежність між показниками вмісту в крові ТГ, ЛПДНГ та площею гепатоцитів, уражених стеатозом, у гістологічних препаратах біоптатів печінкової тканини вказує на щільну взаємозалежність зазначених процесів ($p < 0,05$). Другим патогенетичним напрямком встановленої дисліпідемії при НАСП є встановлена загальна гіперліпідемія в межах 60–80 % від належних ($p < 0,05$), істотна загальна гіперхолестеролемія в межах 50–80 % від належних ($p < 0,05$), а також істотне зростання вмісту в крові ЛПНГ в межах 2,0–2,5 рази в порівнянні з нормативними показниками ($p < 0,05$). Зростання вмісту в крові ХС та основного класу атерогенних ліпопротеїнів — ЛПНГ у хворих на НАСП на тлі ІР сприяє прогресуючому атеросклеротичному ураженню судин, у тому числі загальної печінкової та селезінкової артерій, про що ми повідомляли в попередніх публікаціях [9]. Високий ступінь щільності кореляційного взаємозв'язку між показниками ІР та вмістом у крові ХС, ЛПНГ вказує на метаболічну взаємозалежність розвитку діабетичних мікро- та макроангіопатій із розвитком та прогресуванням НАСП. Виявлена метаболічна ситуація є найбільш агресивним фактором ризику як прогресування дрібнокраплиного стеатозу печінки, так і загрози розвитку атеросклеротичного ураження судин печінки, розвитку тканинної гіпоксії, ішемії гепатоцитів та каскаду вторинних метаболічних розладів. Істотним компонентом дисліпідемії при НАСП є вірогідне зниження вмісту в крові єдиного класу протиатерогенних ліпопротеїнів — ЛПВГ в межах 35–60 % від належних ($p < 0,05$), що сприяло істотному зростанню індексу атерогенності в межах 2,6–3,3 рази від нормативних величин ($p < 0,05$). Виявлення істотної персистуючої гіперліпопротеїнемії ІІБ та ІV типів у хво-

ня ішемічного компоненту до відомих ланок патогенезу НАЖХП. Відсутність статистично значимої різниці показників ліпідного спектру крові між 1, 2 та 3 групами хворих ($p < 0,05$), а також поглиблення дисліпідемії за мірою зростання ступеня ІР указують на те, що встановлена метаболічна ситуація є істотним патогенетичним підґрунтям щодо розвитку та прогресування НАСП. Цей висновок підтверджує проведений кореляційно-регресійний аналіз результатів досліджень, який вказує на наявність прямого сильного сумарного взаємозв'язку показників вуглеводного обміну та ІР із маркерами дисліпідемії ($r = 0,734 - 0,831$, $p < 0,05$). Важливим фактором розвитку дисліпідемії є встановлена нами лептинорезистентність, на що вказує істотне підвищення вмісту в крові хворих 1, 2 та 3 груп лептину — одного з адипокінів, пептидних гормонів жирової тканини ($p < 0,05$), а також зростання ліпідрегулювального індексу (лептин/ТГ) ($p < 0,05$) у межах 6,2–7,2 проти 2,3 у ПЗО. Саме периферійна тканинна лептинорезистентність зумовлює встановлений ліпідний дисбаланс, розлади регуляції постпрандіальної ліпемії, процесів ана- та катаболізму ліпідів як енергетичної субстанції, сприяє виходу ВЖК із жирових депо та відкладанню їх у вигляді ТГ у паренхіматозних органах, зокрема в печінці [10] із розвитком її стеатозу.

На основі проведеного багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу встановлено, що найбільш значущими вірогідними маркерами та абсолютними факторами ризику розвитку та прогресування НАСП є рівень постпрандіальної гіперглікемії вище 9 ммоль/л, вміст інсуліну в крові натще — вище 20 мкОД/л, С-пептиду в крові натще — вище 2,2 нмоль/л, показник НОМА ІР — вище 2, S — нижче 35 %, відносний вміст HbA_{1c} — вище 6,2 %, вміст ТГ — вище 2,4 ммоль/л, вміст у крові ЛПДНГ — вище 1,2 ммоль/л, вміст у крові загального холестеролу — вище 6,4 ммоль/л; зниження вмісту ЛПВГ — нижче 0,95 ммоль/л, індексу дисліпідемії ЛПНГ/ЛПВГ — вище 4, індексу атерогенності — вище 4.

Висновки

Таким чином, метаболічними передумовами розвитку та прогресування неалкогольного стеатозу печінки є постпрандіальна гіперглікемія з реалізацією феномену глюкозотоксичності, підвищення ступеня глікозилювання транспортних білків (гемоглобіну), гіперінсу-

лінемія, зростання порогу чутливості периферійних тканин до інсуліну, гіпертриацилгліцеролемія загальна та у складі ліпопротеїнів дуже низької густини, дефіцит ліпопротеїнів високої густини, а також гіперлептинемія.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є патогенетичне обґрунтування, розробка та вивчення ефективності медикаментозного лікування, яке б коригувало процеси вуглеводного, ліпідного обміну, усувало прояви ІР та сприяло зворотному розвитку неалкогольного стеатозу печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тронько М. Д., Лучицький Є. В., Паньків В. І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: Навчальний посібник. — Київ-Чернівці: Поліграфіст, 2005. — 185 с.
2. Кондрацька І. М., Маньковський Б. М., Наумчук Н. С. Стан чутливості до інсуліну у хворих з порушеним вуглеводним обміном і артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії//Ендокринологія. — 2005. — Т. 10, № 1. — С. 22–27.
3. Соколова Л. К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии//Журнал практического врача. — 2005. — № 1. — С. 44–47.
4. Старкова Н. Т., Дворяшина И. В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствия (обзор)//Тер. архив. — 2004. — Т. 76, № 10. — С. 54–58.
5. Cefalu W. T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts//Exper. Biol. Med. — 2001. — Vol. 226, N 1. — P. 13–26.
6. Fernandez-Real J.-M., Broch M. Vendrell J. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition//Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 5. — P. 1362–1368.
7. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение//Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 9–17.
8. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S., et al. Homeostasis model assessment insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man//Diabetologia. — 1995. — N 28. — P. 412–419.
9. Хухліна О. С., Андрусак О. В., Антофійчук М. П., Гайдичук В. С. Терапевтична корекція розладів печінкового кровообігу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом інсулінорезистентності//Бук. мед. вісник. — 2005. — № 4. — С. 77–80.
10. Benoit S. C., Clegg D. J., Seeley R. J., et al. Insulin and leptin as adiposity signals//Recent Prog. Horm. Res. — 2004. — Vol. 59, N 1. — P. 267–285.