

УДК 616.36-003.826+616.379-008.64]-008.9:577.112.5

*Л.В. Журавльова, О.В. Огнєва***ЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ З РІВНЕМ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРУ РОСТУ-1 У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Харківський національний медичний університет

Резюме. Обстежено 70 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу з нормальною масою тіла та ожирінням та 20 практично здорових осіб. Встановлений зв'язок між рівнем інсуліноподібного фактору росту-1 і показниками вуглеводного, ліпідного обміну та індексом маси тіла. Відмічено вірогідне зниження плазмового

рівня інсуліноподібного фактору росту-1 у пацієнтів з даною коморбідною патологією.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, інсуліноподібний фактор росту-1.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є загальним терміном, що охоплює широкий спектр клінічних та патологічних змін, починаючи з простого стеатозу, який зазвичай проходить доброякісно, до неалкогольного стеатогепатиту, що потенційно може прогресувати в цироз печінки, печінкову недостатність та гепатоцелюлярну карциному [5, 10]. НАЖХП може бути самостійним захворюванням, але, частіше за все, вона діагностується в людей із метаболічними порушеннями [5, 9]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – компонент метаболічного синдрому, що асоційований з ожирінням та розглядається як чинник ризику НАЖХП [5, 9].

З накопиченням даних про патогенез та діагностику НАЖХП зростає кількість маркерів, які пояснюють спільні шляхи між розвитком метаболічних розладів та формуванням чи прогресуванням даного ураження печінки. Одним із них є інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) – соматомедин С, що утворюється переважно печінкою у відповідь на рівень соматотропного гормону та виявляє потенціюючий вплив на проліферацію та диференціювання клітин всіх тканин. Встановлено, що інсулін є стимулятором синтезу ІФР-1 [3], а порушення чутливості периферійних тканин (м'язової, жирової, печінки), що розвивається в умовах гіперглікемії у хворих на ЦД 2-го типу, призводить до зниження концентрації зазначеного цитокіну в крові [1, 6]. В організмі ІФР-1 проявляє інсуліноподібну активність: у м'язах – стимулює транспорт амінокислот та глюкози, підвищує чутливість клітин до інсуліну, у жировій тканині – стимулює транспорт глюкози, окиснення глюкози до CO_2 , включення глюкози в ліпіди, пригнічення ліполізу вісцерального жиру, який супроводжується вивільненням величезної кількості ВЖК – процесом, що є однією із найважливіших ланок формування НАЖХП [1, 6, 8, 9]. Метаболічні ефекти соматомедину С, аналогічні за механізмом дії до інсуліну, реалізуються через пригнічення активності аденілатциклази. Відмічено зниження цього показника в пацієнтів поряд із підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) [6], а також кореляційний зв'язок його з показниками

ліпідного обміну [6, 11]. Крім того, що ІФР-1 є інгібітором апоптозу гепатоцитів, його розглядають як маркер стеатозу та стеатогепатиту [7, 8].

Отже, вивчення ролі ІФР-1 у розвитку НАЖХП, особливо за наявності ЦД 2-го типу та ожиріння, є актуальним.

Мета дослідження. Вивчити взаємозв'язки між концентрацією ІФР-1 у плазмі крові та показниками вуглеводного, ліпідного обміну у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з різним фенотипом.

Матеріал і методи. В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного відділень КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» м. Харкова обстежено 70 хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу віком від 40 до 62 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1-шу групу склали 20 осіб з НАЖХП, ЦД 2-го типу та нормальною масою тіла, 2-гу групу – 50 хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу з ожирінням. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Групи були репрезентативні за віковим та статевим складом.

Діагноз «ЦД» формулювався відповідно до класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999) [4]. Для верифікації діагнозу проводилося визначення стану вуглеводного обміну: дослідження рівня глюкози в сироватці крові натще (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – глюкозооксидантним методом за допомогою набору «Діабет-тест» (Росія), концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ) – твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом із використанням набору реактивів «DRG» (Німеччина). Розраховувався НОМА-ІР (Homeostasis model assessment), що є критерієм інсулінорезистентності, за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$.

Діагноз НАЖХП формулювався відповідно до класифікації МКХ-10, 1998 р. (К 76.0. Жирова дегенерація печінки). Встановлення та верифікація діагнозу НАЖХП проводилися на підставі результатів комплексного клінічно-лабораторного, біохімічного та інструментального обстеження відповідно до стандартів обстеження осіб із гастроентерологічною патологією [2].

Оцінку трофологічного стану проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997). Ожиріння діагностовано при $ІМТ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$.

Визначення рівня ліпідів (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ)) у плазмі крові проводилося за допомогою набору реактивів «Das spectroMed» (Молдова) ферментативно-фотометричним методом. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою Фрідвальда: $ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,2)$. Рівень ХС ЛПДНЩ визначали за допомогою формули: $ХС ЛПДНЩ = ТГ : 2,18$.

Плазмовий рівень ІФР-1 визначався імуноферментним 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 таблиці 1, хворі на НАЖХП з ЦД 2-го типу та ожирінням продемонстрували вірогідну різницю між показниками вуглеводного (підвищення ГКН, ІРІ, HbA1c, НОМА-ІR) та ліпідного (підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС

Таблиця 1

Показники вуглеводного, ліпідного обміну та плазмовий рівень інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипу

Показник	Група контролю (n=20)	1-ша група (n=20)	2-га група (n=50)
ІФР-1 (нг/мл)	275,3±5,98	143,9±2,58 *	130,9±1,89 */**
ІРІ (мкОД/мл)	8,71±0,49	13,07±0,24*	22,23±0,17*/**
ГКН (ммоль/л)	4,04±0,08	9,17±0,30*	10,34±0,27*/**
HbA1c (%)	4,66±0,11	9,56±0,42*	10,07±0,27*/**
НОМА IR (мкОД/мл×ммоль/л)	1,57±0,09	5,37±0,26*	10,25±0,30*/**
ЗХС (ммоль/л)	3,81±0,09	6,70±0,22*	7,05±0,14*/**
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,42±0,04	1,09±0,01*	1,07±0,14*/**
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	1,93±0,11	4,34±0,22*	4,56±0,12*/**
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,46±0,03	1,26±0,05*	1,42±0,05*/**
ТГ (ммоль/л)	1,04±0,06	2,79±0,10*	3,14±0,11**/*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з групою контролю; ** – $p < 0,001$ при порівнянні 1-ї та 2-ї підгруп; *) – $p < 0,05$ при порівнянні 1-ї та 2-ї підгруп

Таблиця 2

Кореляція показників вуглеводного, ліпідного обмінів та індексу маси тіла з рівнем інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2-го типу з різним фенотипом

Показник	Групи	
	1-ша група	2-га група
ІМТ	-0,71	-0,82*
ІРІ	0,39	0,80*
ГКН	-0,12	-0,52*
HbA1c	-0,11	-0,50*
НОМА-IR	-0,15	-0,68*
ЗХС	-0,26	-0,42*
ХС ЛПВЩ	0,20	0,43*
ХС ЛПНЩ	-0,24	-0,39*
ХС ЛПДНЩ	-0,17	-0,68*
ТГ	-0,17	0,68*

Примітка. 0,7-1 – сильна залежність, 0,3-0,69 – середня залежність, 0-0,29 – слабка залежність; * – $p < 0,05$ при порівнянні 1-ї та 2-ї підгруп

ЛПДНЩ, ТГ та зниження ХС ЛПВЩ) обміну порівняно між обома підгрупами (найгірші показники спостерігалися в 2-й групі) та з контрольною групою, ці зміни були очікуваними в пацієнтів з даною патологією. Рівень ІФР-1 значно знижувався у хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу і був максимально низьким в осіб за наявності ожиріння. Дисперсійний аналіз виявив вірогідність різниці між показниками соматомеду-С між усіма дослідженими групами.

Виявлена зворотна кореляція (табл. 2) між рівнем ІФР-1 у плазмі крові та усіма дослідженими показниками вуглеводного та ліпідного обміну (окрім ІРІ та ХС ЛПВЩ, де була пряма кореляція), а також з ІМТ. Слід відзначити, що кореляційний зв'язок між усіма показниками вірогідно ($p < 0,05$) зростає за наявності ожиріння, що підтверджує важливу роль ожиріння в молекулярно-клітинних механізмах взаємодії імунних та метаболічних процесів у хворих на ЦД 2-го типу [1, 8]. Продемонстроване зниження рівня ІФР-1 асоційоване зі збільшенням ІМТ та погіршенням метаболічних показників.

Це підтверджує існуючі дані про здатність ІФР-1 регулювати обмінні процеси, виявляючи ендокринну, пара- та автокринну дію [3].

Висновки

1. Порушення вуглеводного, ліпідного обміну та зниження рівня інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, тісно корелюють, що впливає на перебіг та прогресування патологічних змін у печінці, особливо за наявності ожиріння. Крім того, самі по собі функціональні зміни в печінці при неалкогольну жирову хворобу печінки можуть погіршувати показники вуглеводного та ліпідного метаболізму.

2. Вивчення додаткових шляхів, завдяки яким інсуліноподібний фактор росту-1 здійснює свій вплив, та дослідження цього показника сприяє повнішому розкриттю механізмів формування та перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Перспективи подальших досліджень. В умовах підвищення розповсюдженості НАЖХП, що пов'язано зі збільшенням кількості хворих на ЦД 2-го типу та ожиріння, перспективним напрямком є вивчення нових аспектів патогенезу та способів діагностики цього захворювання в комбінації з метаболічними порушеннями.

Література

1. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика

и коррекция при сахарном диабете тип 2: Пособие для врачей / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов, Е.М.Клебанова [и др.]. – М., 2007. – С. 28-29.

2. 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. Коваль С.Н. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертоической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / С.Н. Коваль, Л.В. Масляева, Л.А. Резник // Внутр. мед. – 2009. – № 3 (15). – С. 23-27.
4. Тронько Н.Д. Современная классификация сахарного диабета / Н.Д. Тронько, А.С. Ефимов, Б.Н. Маньковский // Эндокринология. – 2001. – № 1 (6) – С. 128-131.
5. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени / М.И. Щекина // Consilium medicum. – 2009. – № 8 (11). – С. 37-39.
6. Relationships Between IGF-1 and IGFBP-1 and Adiposity in Obese African-American and Latino Adolescents / Tanya L. Alderete, Courtney E. Byrd-Williams, Claudia M. Toledo-Corral [et al.] // J. Obesity. – 2010. – № 5. – P. 1-6.
7. 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 / V. Colak, S. Yasar; Senates, R. Ebubekir [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2012. – Vol. 24 (3). – P. 255-261.
8. IL-6 and IGF-1 are Independent Prognostic Factors of Liver Steatosis and Non-Alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients / D. Garcia-Galiano, I. Espejo, J.L. Montero [et al.] // Obesity Surgery. – 2007. – Vol. 17 (4). – P. 493-503.
9. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi, P. Reismann, K. Racz [et al.] // Orv. Hetil. – 2009. – № 150 (48). – P. 2173-2181.
10. Functional and morphological changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico, C. Anania, F. Martino [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 52 (5). – P. 1643-1651.
11. Positive association between plasma IGF1 and high-density lipoprotein cholesterol levels in adult nondiabetic subjects / E. Succurro, F. Arturi, A. Grembiale [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 163. – P. 75-80.

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С УРОВНЕМ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л.В. Журавлева, Е.В. Огнева

Резюме. Обследовано 70 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела и ожирением и 20 практически здоровых лиц. Установлена связь между

уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 и показателями углеводного, липидного обмена и индексом массы тела. Отмечено достоверное снижение плазменного уровня инсулиноподобного фактора роста-1 у больных с данной коморбидной патологией.

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

RELATIONSHIP OF METABOLIC INDICATORS WITH THE LEVEL OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.V. Zhuravliova, O.V. Ognieva

Abstract. The authors have examined 70 patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus with the normal body weight and obesity and 20 healthy individuals. An interrelationship between the level of insulin-like growth factor-1 and the indicators of carbohydrate and lipid metabolism and the body mass index has been established. A significant reduction of the plasma insulin-like growth factor-1 level in patients with this particular comorbid disorder has been marked.

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

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 4 (64). – P. 68-71

Надійшла до редакції 09.10.2012 року

© Л.В. Журавльова, О.В. Огнєва, 2012

УДК 616.832.91-008.6-02:616.831-001-036.869]-073

Б.В. Задорожна

ГЕМОДИНАМІЧНІ РОЗЛАДИ ПРИ ЛІКВОРОДИНАМІЧНОМУ СИНДРОМІ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Наведені результати доплерографічного дослідження магістральних артерій голови (МАГ) хворих у зіставленні з клінічною симптоматикою домінуючого ліквородинамічного синдрому віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Ключові слова: віддалений період ЧМТ, ліквородинамічний синдром, транскраніальна доплерографія судин голови.

Вступ. Епідеміологічні дослідження засвідчують високий ріст частоти ЧМТ [1, 2, 3, 7]. Відповідно зростає кількість її віддалених наслідків, визначаючи соціальну дезадаптацію потерпілих [8, 9].

Згідно з даними літератури, ліквородинамічні порушення в осіб у віддаленому періоді ЧМТ траплялися в 34,7-42 %, а при тяжких поєднаних травмах головного мозку сягали до 84,6 % [6]. Проте питання вивчення гемодинамічних порушень у даного контингенту післятравматичних хворих висвітлені недостатньо.

Мета дослідження. Вивчити особливості церебральної гемодинаміки при ліквородинамічному синдромі у віддаленому періоді ЧМТ.

Матеріал і методи. Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 40 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, в яких у клінічній картині ТХГМ домінував ліквородинамічний синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкість та характер

визначали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де хворі перебували на лікуванні в гострому періоді травми. Тяжкість травми визначалася відповідно до прийнятої в нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [10]. Середній вік пацієнтів склав 40,00±0,64 року. Групу контролю склали 22 практично здорові особи середнього віку 38,27±1,81 року. Хворі обстежувалися через шість місяців із моменту отримання травми до 20 і більше років, що дозволило охопити практично увесь резидуальний період перебігу ТХГМ.

Обстеження МАГ проводилося транскраніальним лінійним доплерографом Multigon 500 М виробництва американської фірми «Multigon Industries» (Inc. USA) ультразвуковим датчиком пульсуючого режиму з частотою випромінювання 2 МГц. Ефективність методу транскраніальної доплерографії (ТКД) визначається неінвазивністю, інформативністю, можливістю використання як на амбулаторному етапі, так і в стаціонарі в

© Б.В. Задорожна, 2012