

УДК 616.36 – 003.826: 616.379 – 008.64: 577.175.8

**Адипокины и функция печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом 2 типа и при их сочетании**

**Журавлева Л.В., Огнева Е.В.**

*Кафедра внутренней медицины № 3*

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Введение**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр печеночных расстройств, таких как простой стеатоз («жирная печень», жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени), неалкогольный стеатогепатит (характеризующееся повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печени) и цирроз печени [1]. НАЖБП может быть самостоятельной патологией, но, в большинстве случаев, это заболевание ассоциировано с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР) [2,3].

В последнее время изучаются новые аспекты патогенеза НАЖБП на фоне метаболических нарушений, особенно сахарного диабета (СД) 2 типа и ожирения. Активно рассматривается эндокринная функция жировой ткани, а именно, система гормонов - адипоцитокинов (адипокинов), которые она вырабатывает [2,4]. Гормоны жировой ткани, такие как лептин, резистин, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) обладают многими эффектами, оказывающими влияние на формирование метаболических расстройств в организме, а, кроме этого, они могут ухудшать морфо-функциональное состояние печени [4,5,6]. Например, лептин - один из наиболее изученных адипокинов, является продуктом нормально функционирующей жировой ткани, однако при ожирении развивается ИР и происходит формирование компенсаторной лептинорезистентности, что усиливает метаболические нарушения [2,6]. Многочисленные научные данные подтверждают его участие в процессах ангиогенеза в печени и в активации клеток печени, имеющих профиброгенный потенциал [2]. Резистин рассматривается в литературе как

патогенный фактор для развития ожирения и ИР, он функционирует как сигнал к снижению инсулинстимулированного захвата глюкозы [7], а также упоминается как «внутрипеченочный цитокин» [5], который влияет на функцию и создает провоспалительное действие в звездчатых клетках печени, ключевых модуляторах фиброза [5,6]. Существуют подтверждения того, что ИР и ФНО- $\alpha$  являются компонентами воспалительного процесса, связывает ожирение с СД [6,8]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что этот адипокин участвует в регуляции обмена углеводов и липидов, индуцирует ИР в жировой ткани и мышцах, в жировой ткани ФНО- $\alpha$  подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования неэстерифицированных жирных кислот и глюкозы и повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо - и адипогенеза [8,9]. Влияние ФНО- $\alpha$  на функцию печени осуществляется за счет его способности проявлять цитотоксическое действие и стимулировать процессы апоптоза [10,11].

Поиск общих механизмов между развитием НАЖБП и метаболическими расстройствами позволит выявить дополнительные источники для диагностики данной коморбидной патологии.

**Цель работы** - оценить взаимосвязь лептина, резистина и ФНО- $\alpha$  с показателями функционального состояния печени у больных НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетанном течении.

#### **Материалы и методы**

В условиях гастроэнтерологического и эндокринологического отделений КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследовано 110 больных. Из них 20 больных НАЖБП – 1-ая группа, 20 больных с СД 2 типа – 2-ая группа и 70 больных с сочетанием этих нозологий, которые были распределены на 2 подгруппы - 3-А (20 больных с нормальной массой тела) и 3-Б (50 больных ожирением). Группы состояли из больных в возрасте от 36 до 62 лет, среди которых 44 (40%) мужчин и 66 (60%) женщин.

Верификация диагнозов осуществлялась согласно классификациям МКБ-

10 и ВОЗ. У всех больных определяли показатели функционального состояния печени, индекс массы тела (ИМТ).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, которые были репрезентативны по возрасту и половому составу.

Для верификации диагноза СД применяли биохимические методы исследования, которые позволили оценить состояние углеводного обмена с помощью стандартных общепринятых методик [12].

Согласно индексу Кетле, нормальная масса тела была констатирована при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, диагноз «ожирение» выставлялся больным при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Диагноз НАЖБП формулировался согласно классификации МКБ-10, 1998 г. (К 76.0 - Жировая дегенерация печени). Верификация диагноза НАЖБП проводилось на основании результатов комплексного клиничко-лабораторного, биохимического (с применением наборов реактивов «Das spectroMed» (Молдова)) и инструментального (ультразвуковое исследование печени) обследования в соответствии со стандартами обследования больных с гастроэнтерологической патологией. Для уточнения характера и степени поражения печени проводили выборочно пункционную биопсию (ПБ) печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов у 8 больных. Все обследованные больные не имели перенесенных ранее вирусных гепатитов, было исключено наличие алкоголизма.

Уровень лептина определялся иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов «DRG» (Германия), резистина - иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов «BioVendor» (Чехия), ФНО- $\alpha$  - иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализа с использованием пакетов программ BIOSTAT версия 4.03 и Statistica версия 6.1. Был использован t-критерий Стьюдента в независимых группах с учетом различия в количестве

наблюдений.

## **Результаты**

В целях данного научного исследования у всех тематических больных исследовали плазменный уровень лептина, резистина и ФНО- $\alpha$ .

Отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение адипокинов у всех обследованных больных в сравнении с группой контроля. При сравнении 1-ой и 2-ой группы показатели были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше в 1-ой группе (с НАЖБП без СД) и 3-А и были максимально высокими при наличии ожирения в подгруппе 3-Б (таблица 1).

Тот факт, что показатели всех изучаемых адипокинов были выше в 1-ой группе с НАЖБП без СД 2 типа, чем во 2-ой группе с СД 2 типа без НАЖБП, говорит о НАЖБП как о самостоятельном факторе нарушений эндокринной функции жировой ткани.

Биохимические исследования, которые в наиболее полной мере отражают функциональные нарушения состояния печени, включали определение показателей белкового, пигментного и ферментного обменов.

У всех тематических больных ухудшались показатели данных видов обмена, при дисперсионном анализе была выявлена высоко достоверная разница между исследованными показателями при сравнении с группой контроля (таблица 2).

Оценивая показатели пигментного и ферментного обмена, помимо обнаруженного достоверного ( $p < 0,001$ ) повышения всех показателей, отражающих эти виды обмена (кроме АСТ/АЛТ, где наблюдалось достоверное снижение), выявлено достоверное ухудшение этих показателей при сравнении 3-б подгруппы с 1-ой, 2-ой группами, а также 3-А подгруппой, достоверность не была выявлена между показателями АЛТ и общего билирубина при сравнении 1-ой группы (НАЖБП) с 3-А подгруппой (НАЖБП и СД 2 типа с нормальной массой тела).

Анализ белкового обмена (таблица 2) выявил достоверное ( $p < 0,001$ ) изменение показателей в тематических больных в виде достоверного снижения

общего белка, альбуминов, А/Г коэффициента и увеличение  $\alpha_1$ - ,  $\alpha_2$ - ,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови.

У обследованных пациентов с НАЖБП, СД 2 типа без НАЖБП, НАЖБП в сочетании с СД 2 типа с нормальной массой тела, НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением установлена тенденция к снижению общего белка и альбуминов. Показатели общего белка были достоверно ( $p < 0,05$ ) снижены во всех группах при сравнении с контролем, и снижены ( $p < 0,05$ ) в 3-А и 3-Б подгруппах по сравнению с показателями 1-ой и 2-ой группы.

Диспротеинемия во всех группах больных характеризовалась достоверной ( $p < 0,001$ ) гипоальбуминемией у больных 1-ой и 2-ой группы при сравнении с показателями контрольной группы и достоверным ( $p < 0,001$ ) снижением показателей альбумина в обеих подгруппах 3-ей группы по сравнению с контролем, 1-ой и 2-ой группами, а также достоверным ( $p < 0,05$ ) повышением  $\beta$ -глобулинов в 1-ой, 2-ой группе по сравнению с контролем и достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокими показателями в 3-ей группе при сравнении с контролем, 1-ой, 2-ой группами, с наиболее высокими показателями в 3-Б подгруппе в сравнении с контролем, 1-ой, 2-ой группой и 3-А подгруппой. Также наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение  $\gamma$ -глобулинов в 1-ой и 2-ой группе по сравнению с контролем, отмечены достоверно ( $p < 0,05$ ) высокие показатели в 3-ей группе, а именно, в 3-Б группе при сравнении с контролем, 1-ой и 2-ой группами. Прогрессирующее достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение А/Г коэффициента зафиксировано в 1-ой, 2-ой группах и 3-А и 3-Б подгруппах при сравнении с контролем.

Изучены корреляции между исследуемыми адипокинами и некоторыми показателями белкового, ферментного и пигментного обмена у обследованных больных, преимущественно в 3-Б группе.

Корреляционный анализ выявил связь лептина с общим белком ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$  - 3-А подгруппа;  $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$  - 3-Б подгруппа), АСТ/АЛТ ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$  - 3-Б подгруппа), с АСТ ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$  - 3-Б подгруппа), АЛТ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$  - 3-Б подгруппа), общим билирубином ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$  - 3-Б подгруппа)

и конъюгованным билирубином ( $r=0,50$ ,  $p<0,05$  - 3-А подгруппа;  $r=0,68$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), с ЩФ ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа).

Обнаружена корреляционная зависимость между ФНО- $\alpha$  и общим белком ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$  – 1-ая группа;  $r = 0,39$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), с АСТ/АЛТ ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$  - 3-А подгруппа;  $r=-0,42$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), АСТ ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), АЛТ ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), общим билирубином ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа) и конъюгированным билирубином ( $r=0,50$ ,  $p<0,05$  - 3-А подгруппа;  $r=0,59$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), ЩФ ( $r = 0,77$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа).

Исследованы корреляции между резистином и общим белком ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), АСТ/АЛТ ( $r = -0,32$ ,  $p<0,05$  - 3-А подгруппа;  $r=-0,39$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), АСТ ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), АЛТ ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), общим билирубином ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа), конъюгированным билирубином ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$  - 3-А подгруппа;  $r=0,71$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа) и ЩФ ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$  - 3-Б подгруппа).

Корреляционные связи между этими показателями присутствовали и были достоверными преимущественно в 3-Б подгруппе. В других группах эти взаимосвязи имели такую же направленность, но были слабыми.

В рамках данного исследования 8 обследованным больным была проведена ПБ печени с последующей гистологической оценкой биоптатов, а именно, двум больным 1-ой группы, трем больным 3-А подгруппы и трем больным 3-Б подгруппы.

У обследованных пациентов 1-ой группы (больных НАЖБП без СД 2 типа) отмечалась крупнокапельная жировая дистрофия единичных гепатоцитов, также отмечена картина диффузной крупно-мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов с некоторым преобладанием процесса в центральных отделах, была отмечена крупнокапельная жировая дистрофия единичных гепатоцитов (рис. 1, 2).

У больных 3-А подгруппы с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и нормальной массой тела имела место картина очаговой крупнокапельной

жировой дистрофии гепатоцитов перипоральных зон (рис. 5). Внимание обращалось на наличие « полых » ядер гепатоцитов на фоне гепатоза (рис. 4), а также переполненность желчью желчных капилляров (признак стеатогепатита), (рис. 3).

У пациентов 3-Б подгруппы, больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением, были обнаружены признаки очаговой крупно-мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно центральных отделов печеночных долек, портальные тракты были значительно склерозированы с наличием диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации, в частности на фоне очагового стеатоза - признаки фиброза печени (рис. 7, 8). Наблюдалось очаговое полнокровие печеночной паренхимы на фоне полной дезорганизации ее балочного строения - признак стеатогепатита (рис. 6).

### **Обсуждение**

Повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови, снижение коэффициента соотношения АСТ/АЛТ, указывает на развитие синдрома цитолиза у обследованных больных.

Тенденция к повышению билирубина, повышению уровня экскреторного фермента - ЩФ - подтверждает развитие синдрома холестаза с нарушением желчевыделительной функции печени с нарушением образования желчной мицеллы и повреждением мелких желчных ходов.

Повышение биохимических маркеров повреждения печеночной ткани на фоне ИР свидетельствует о наличии структурно - функциональных изменений гепатоцитов с развитием синдромов цитолиза и холестаза, развивающихся у больных НАЖБП и при коморбидной патологии.

Изменения белкового обмена наблюдались у больных с НАЖБП, а также у больных с СД 2 типа и были более выраженными при сочетании НАЖБП с СД 2 типа. Это может быть предвестником развития белково-энергетического синдрома с нарастающими изменениями метаболических процессов, протекающих с угнетением синтеза и усвоения белков. Контроль за состоянием данных видов обмена имеет прогностическое значение для диагностики

состояния печени у больных НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетании, особенно при наличии ожирения.

Повышение уровня адипокинов преимущественно в группах больных с коморбидной патологией демонстрирует взаимосвязь метаболических и гормональных изменений у больных НАЖБП с наличием СД 2 типа, которая достоверно усиливается при ожирении. Тот факт, что показатели всех изучаемых адипокинов были выше в 1-ой группе с НАЖБП без СД 2 типа, чем во 2-ой группе с СД 2 типа без НАЖБП, говорит о НАЖБП как о самостоятельном факторе нарушений эндокринной функции жировой ткани, которые усугубляются при наличии метаболических нарушений и ожирения.

Доказано, что при ожирении усиливается влияние адипокины и инсулиноподобного фактора роста-1 на показатели изучаемых видов обмена у больных неалкогольная жировую болезнь печени и сахарный диабет 2 типа. Это указывает на роль ожирения в прогрессировании синдромов цитолиза, холестаза, а также инсулинорезистентности и дислипидемии.

Наличие достоверных корреляций между исследуемыми адипокинами и некоторыми показателями функционального состояния печени исследованных больных, в основном, в группе с НАЖБП, СД 2 типа и ожирением, указывает на участие жировой ткани в расстройствах функционального состояния печени.

Таким образом, у больных НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетании, особенно с сопутствующим ожирением, наблюдается дисбаланс продуктов жировой ткани, признаком которого является повышение уровня лептина, резистина и ФНО- $\alpha$ .

Достоверные связи между лептином, резистин, ФНО- $\alpha$  и показателями функционального состояния печени преимущественно в 3-Б подгруппе дают повод считать, что при ожирении активируются и углубляются механизмы влияния изучаемых адипокинов на функцию печени.



**Баланс адипокинов ( $M \pm t$ ) у больных с НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетании в зависимости от ИМТ**

Группа	Уровень нг/мл	Уровень нг/мл	Уровень ФНО- $\alpha$ , пкг/мл
Контрольная группа n=20	5,02 $\pm$ 0,16	4,87 $\pm$ 0,11	24,19 $\pm$ 1,06
1 группа НАЖБП n=20	10,25 $\pm$ 0,23	7,56 $\pm$ 0,21	66,18 $\pm$ 1,07
2 группа СД 2 типа n=20	7,30 $\pm$ 0,18	5,93 $\pm$ 0,34	41,4 $\pm$ 1,38
3-А подгруппа НАЖБП+СД 2 типа n=20	12,76 $\pm$ 0,51*	8,06 $\pm$ 0,23*	86,4 $\pm$ 1,21*
3-Б подгруппа НАЖБП+СД 2 типа с ожирением	21,02 $\pm$ 0,32*/**	10,00 $\pm$ 0,11*/**	96,65 $\pm$ 0,72*/**

Примечание:

\* - $p < 0,001$  при сравнении с группой контроля

\*\* - $p < 0,001$  при сравнении с 1-ой, 2-ой и 3-А группами

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СД – сахарный диабет

ФНО-  $\alpha$  – фактор некроза опухолей-альфа

**Состояние показателей ферментного, пигментного и белкового обменов  
(M ± m) у больных НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетании у больных с  
различным трофологическим статусом**

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа НАЖБП (n=20)	2 группа ЦД 2 типа (n=20)	3-А подгруппа НАЖБП+СД 2 типа (n=20)	3-Б подгруппа НАЖБП+ СД 2 типа с ожирением (n=50)
АЛТ, ммоль/л/ч	0,46± 0,01	0,60±0,01 *	0,55±0,0 2*	0,81±0,01* *)))	0,86±0,01*/*/*/* /*)))))
АСТ, ммоль/л/ч	0,41± 0,01	0,79±0,01 *	0,72±0,0 2*	0,67±0,01*/ *)))	0,73±0,01*/*/*/* /*)))))
АСТ/АЛТ	0,98±0,01	0,79±0,02 *	0,84±0,0 3*	0,76±0,01*/ *)))	0,72±0,02*/*/*/* /*)))))
ЩФ, Ед	1,72± 0,06	3,45±0,11 *	3,3±0,14 *	4,79±0,11*/ *)))	6,50±0,07*/*/*/* /*)))))
Билирубин общий, мкмоль/л	10,37± 0,15	12,5±0,18 *	11,26±0, 19*	14,19±0,20* *)))	16,12±0,09*/*/*/* ))/*)))))
Билирубин конъюгиго	2,47±	5,75±0,18	4,94±0,1	6,05±0,17*/ *)))	7,94±0,1*/*/*/* ))/*)))))

ванный, мкмоль/л	0,09	*	4*	*)))	*)))
Общий белок, г/л	74,8±0,62	64,5±0,26 *	65,33±0, 27*	63,21±0,12*/ *)))	61,94±0,14*/**/* ))/*)
Альбумин, %	56,25±0,4 7	53,2±0,32 *	54,3±0,3 7*	50,78±0,27*/ *)))	50,48±0,09*/**
α-1- глобулин, %	7,81±0,18	8,49±0,14 *	8,23±0,1 8*	8,82±0,13*	9,08±0,06*/**
α-2- глобулин, %	8,68±0,21	9,04±0,13 *	9,13±0,1 2*	9,22±0,13*)/ *)))	9,35±0,07*/**
β-глобулин, %	9,29±0,09	9,98±0,23 *	10,79±0, 18	11,14±0,24*/ *)))	11,37±0,15*/**
γ-глобулин, %	16,38±0,2 1	18,2±0,25 *	17,38±0, 19*	18,92±0,19*/ *)))	20,07±0,09*/**/* ))/*)
Коэффи- циент А/Г	1,26±0,01	1,15±0,1	1,18±0,0 2*	1,03±0,01*/ *)))	1,02±0,003*/**

Примечание:

\* - $p < 0,001$  - при сравнении с группой контроля

\*\* - $p < 0,001$  при сравнении с 1 и 2 группой

\* ) - $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля

\*)) - $p < 0,05$  при сравнении с 3-А подгруппой

\*)) ) - $p < 0,001$  при сравнении между 3-А и 3-Б подгруппами

\*)) )) - $p < 0,001$  при сравнении между 1 группой и 3-Б подгруппой

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СД – сахарный диабет

ФНО-  $\alpha$  –фактор некроза опухолей-альфа

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЛТ - аланинаминотрансфераза

А/Г – альбумин/глобулин

ЩФ – щелочная фосфатаза

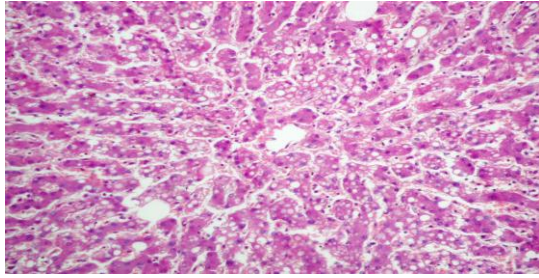


Рис. 1

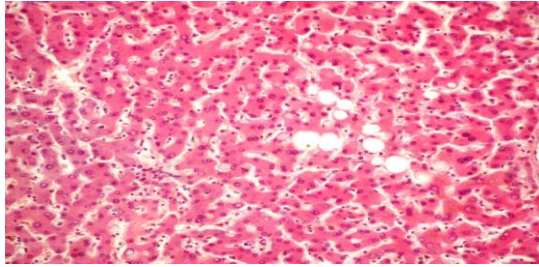


Рис. 2

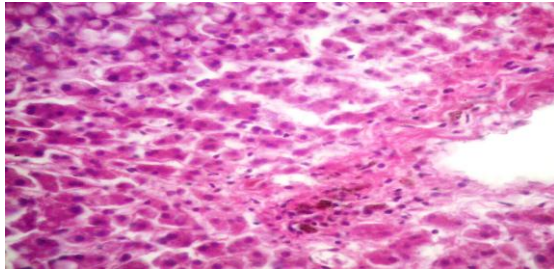


Рис. 3

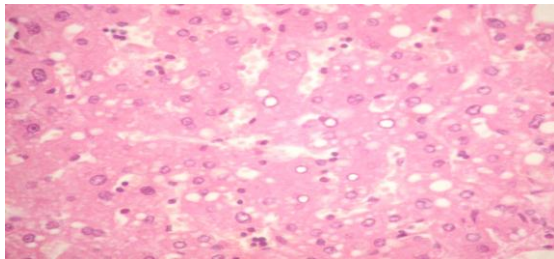


Рис. 4

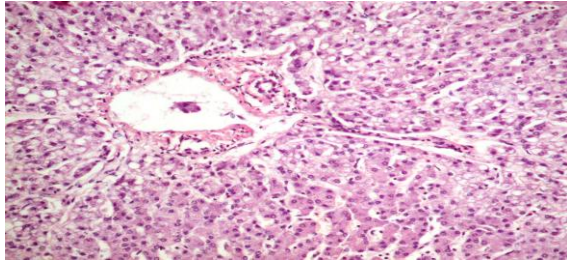


Рис . 5

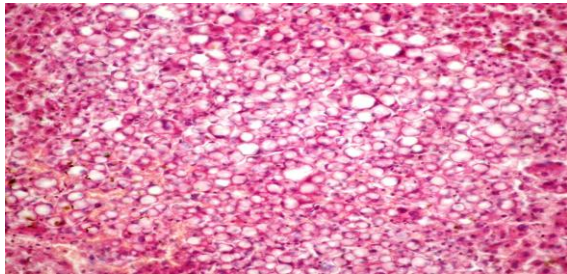


Рис. 6

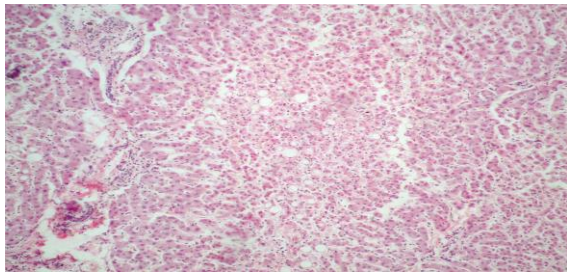


Рис. 7

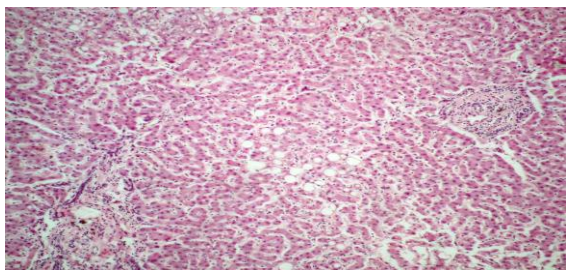


Рис. 8

Рис. 1 Диффузная крупно-мелкокапельная жировая дистрофия печеночной долики с некоторым преобладанием процесса в ее центральных отделах. Гематоксилин и эозин,  $\times 200$ .

Рис. 2. Крупнокапельная жировая дистрофия единичных гепатоцитов. В отдельных гепатоцитах выявляются крупные «полые» ядра. Гематоксилин и эозин,  $\times 200$ .

Рис. 3. Мелко-крупнокапельная жировая дистрофия перипортально расположенных гепатоцитов. Желчные капилляры портальных трактов переполнены желчью. Гематоксилин и эозин,  $\times 400$ .

Рис. 4. «Полые» ядра гепатоцитов на фоне гепатоза. Гематоксилин и эозин,  $\times 400$ .

Рис. 5. Очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов перипоральных зон. Гематоксилин и эозин,  $\times 200$ .

Рис. 6. Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Очаговое полнокровие печеночной паренхимы на фоне полной дезорганизации ее балочной строения. Гематоксилин и эозин,  $\times 200$ .

Рис. 7. Очаговая крупно-мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов преимущественно центральных отделов печеночных долек. Портальные тракты значительно склерозированы с наличием диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Гематоксилин и эозин,  $\times 100$ .

Рис. 8. Склероз портальных трактов с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне очагового стеатоза. Гипертрофия стенок печеночных артерий с некоторым сужением их просвета. Гематоксилин и эозин,  $\times 100$ .

## Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клинич. персп. гастроэнтерол. и гепатол*, 2009, №1, сс. 3-8.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни. *Сучасна гастроентерологія*, 2009, т. 49, № 5, сс. 5-11.
3. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины. *Новости медицины и фармации*, 2011, т. 354, № 4, сс. 12-17.
4. Argentou M., Tiniakos D.G., Karanikolas M. et al. Adipokine Serum Levels Are Related to Liver Histology in Severely Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, 2009, vol. 19, no. 9, pp. 1313-1323.
5. Bertolani C., Bataller R., Aleffi S. et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol.*, 2006, vol. 169, no. 6., pp. 2042-53.
6. Gnacinska M., Malgorzewicz S., Lysiak-Szydłowska W., Sworczak K. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome. *Endokrynol. Pol.*, 2010, vol. 61, no. 1, pp. 36-41.
7. Lemoine M., Capeau J., Bastard J.P., Serfaty L. Adipokines and nonalcoholic fatty liver disease: authors' reply. *Liver Int.*, 2010, vol. 25, pp. 213-229.
8. Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S. et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor -α with insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 2008, vol. 93, pp. 3165-3172.
9. Chen F.L., Yang Z.H., Wang X.C. et al. Adipophilin affects the expression of TNF-α, MCP-I, and IL-6 in THP-1 macrophages. *Mol. Cell. Biochem.* 2010, vol. 337, no. 12, pp. 193-199.
10. Endo M., Masaki T., Seike M., Yoshimatsu H. TNF-α induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element



binding protein-1c (SREBP-1c). *Exp. Biol. Med.*, 2007, vol. 232, no. 5, pp. 614-621.

11. Ramesh K, Shyam P., Shruti C. et al. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease. *Indian. J. Med. Res.*, 2012, vol. 136, no. 2, pp. 229-236.

12. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва И.О. та соавт. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині // За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003.- С. – 320.

Адипокины и функция печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом 2 типа и при их сочетании

Adipokines and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus and its combination

Журавлева Л.В, Харьковский национальный медицинский университет, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины №3

Огнева Е.В., Харьковский национальный медицинский университет, ассистент кафедры внутренней медицины №3

Zhuravlyova L.V., Kharkiv National Medical University, MD, professor, chief of the Department of Internal Medicine №3

Ogneva E.V., Kharkiv National Medical University, assistant of the Department of Internal Medicine №3

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №3

Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine №3

Журавлева Лариса Владимировна, почтовый адрес: г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХНМУ, кафедра внутренней медицины №3; e-mail: [l.zhuravlyova@mail.ru](mailto:l.zhuravlyova@mail.ru), тел.

**Адипокины и функция печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом 2 типа и при их сочетании**

**Журавлева Л.В., Огнева Е.В.**

*Кафедра внутренней медицины № 3*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Целью работы было оценить взаимосвязь лептина, резистина и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-а) с показателями функционального состояния печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), сахарным диабетом (СД) 2 типа и при их сочетанном течении.

Материалы и методы. Было обследовано 110 больных. Из них 20 больных НАЖБП, 20 больных с СД 2 типа и 70 больных с коморбидной патологией (НАЖБП+СД 2 типа), которые были разделены на 2 подгруппы - 20 больных с нормальной массой тела и 50 больных с ожирением (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Было проведено комплексное клиническое, лабораторное (с определением показателей белкового, пигментного, ферментного и углеводного обменов, уровня адипокинов) и инструментальное (ультразвуковое исследование печени и биопсия печени (8 больным)) обследование.

Результаты. Отмечено достоверное увеличение плазменного уровня лептина, резистина, ФНО-а у больных с данной коморбидной патологией.

Установлены достоверные связи уровней лептина, резистина и ФНО-а с показателями функционального состояния печени у данных больных.

**Заключение.** У больных НАЖБП, СД 2 типа и при их сочетании, особенно с сопутствующим ожирением, наблюдается дисбаланс продуктов жировой ткани, признаком которого является увеличение уровня лептина, резистина и ФНО-а. Взаимосвязи между лептином, резистином, ФНО-а и показателями функционального состояния печени преимущественно в 3-б группе дают повод считать, что при ожирении активируются и углубляются гормонально-метаболические нарушения, негативно влияющих на функцию печени.

**Ключевые слова:** Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, ожирение, лептин, резистин, фактор некроза опухолей-альфа.

**Adipokines and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus and its combination**

**Zhuravlyova L., Ogneva O.**

*Department of internal medicine №3*

*Kharkiv National Medical University*

The aim of the study was to assess the links between leptin, resistin and tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) and indexes of the functional liver condition in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), type 2 diabetes mellitus (DM 2) and with its combination.

Materials and methods. It were examined 110 patients: 20 of them were with NAFLD, 20 patients with DM 2 and 70 patients with combined disorders (NAFLD+DM 2), which were divided into 2 subgroups –20 patients with normal body weight and 50 patients with obesity (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). The control group included 20 healthy individuals. It was a complex clinical, laboratory (with definition of indexes of protein, pigment, enzyme and carbohydrate metabolism, levels of adipokines) and instrumental (ultrasound of the liver and liver biopsy (for 8 patients)) investigation.

Results. It was shown a significant increase of plasma levels of leptin, resistin, TNF-a in patients with this combined pathology. It was established the significant correlations between leptin, resistin, TNF-a and indexes of functional liver condition in these patients.

Conclusion. In patients with NAFLD, DM 2 and with its combination, particularly with concomitant obesity, there is an imbalance of the products of adipose tissue, which sign is increasing of leptin, resistin and TNF-a. Relationships between leptin, resistin, TNF -a and indexes of the functional liver condition mainly in subgroup 3-b would give a reason to believe that obesity is activated and compounded te hormone-metabolic disorders that affect liver function.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, leptin, resistin, tumor necrosis factor-alpha.