

УДК 616-056.527

DOI: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140187

Яринич Ю.М.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Роль адипоцитокінів у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(4):339-343. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140187

Резюме. Актуальність. На сьогодні поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) зростає у всьому світі паралельно з епідемією ожиріння й цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. **Мета:** проаналізувати рівні лептину, адипонектину й наявність лептинорезистентності у хворих із НАЖХП та ожирінням (ОЖ).

Матеріали та методи. Обстежено 96 хворих на НАЖХП. Середній вік пацієнтів становив 53,70 ± 5,34 року. Компенсований ЦД 2-го типу виявлено в 44 хворих. 50 практично здорових осіб, порівнянних за віком та статтю (60 % жінок, 40 % чоловіків), становили групу контролю. Рівні лептину, адипонектину вивчали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** Рівень лептину вірогідно вищий у жінок загалом, ніж у чоловіків, незалежно від виду НАЖХП (стеатоз (НАСП) чи стеатогепатит (НАСГ)) та ступенів ОЖ у 1,74–2,39 рази ($p < 0,001$). У чоловіків із стеатогепатозом концентрація лептину перевищувала відповідний показник у чоловіків із стеатогепатитом на 25,39 % ($p_{\text{НАСГ}} < 0,05$). Окрім того, за наявності ОЖ III ступеня вміст лептину був вищим, ніж при ОЖ I і II ступенів, незалежно від статі. Встановлено збільшення показника лептинорезистентності, що був вищим при НАСП на 22,22 % ($p < 0,05$) і при НАЖХП загалом та ОЖ III ступеня — на 46,15 % ($p = 0,035$) і 42,79 % ($p = 0,044$) відповідно. Натомість концентрація протизапальної адипонектину при ОЖ II і III ступенів, навпаки, була нижчою, ніж при ОЖ I ступеня, на 5,73 і 5,91 % ($p < 0,05$). **Висновки.** Перебіг НАЖХП супроводжується порушенням секреторної функції адипозної тканини, гіперлептинемією, більш вираженими в жінок, без чіткої залежності НАСП або НАСГ і ступеня ОЖ. Ожиріння II і III ступенів асоціюється з нижчим вмістом адипонектину ($p < 0,05$).

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; ожиріння; лептин; адипонектин; лептинорезистентність

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) вважається складовою метаболічного синдрому або інсулінорезистентності (ІР); її поширеність зростає у всьому світі паралельно з епідемією ожиріння й зростанням поширеності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [1]. Клінічна картина НАЖХП може бути представлена як неалкогольним простим стеатозом (НАСП), так і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). НАЖХП на сьогодні є глобальною проблемою громадського здоров'я, яка, крім печінкових наслідків (цироз печінки та/або гепатоцелюлярна карцинома), має системні

ускладнення, пов'язані з ІР та розвитком серцево-судинних захворювань [2].

ІР та адипокіни відіграють безпосередню роль у патогенезі НАСП і розвитку в подальшому НАСГ [3]. Проте конкретні механізми та їх роль залишаються ще не з'ясованими, і роль лептину в патогенезі й прогресуванні НАЖХП не встановлено. Раніше існувала гіпотеза, що лептин має антистеатозний ефект, але надмірні його рівні можуть призвести до запалення печінки й розвитку фіброзу [4]. Експериментальними дослідженнями на мишах показано, що, хоча дефіцит лептину може призвести до стеатозу печінки, надлишок лептину сприяє за-

паленню печінки й фіброзу [5]. У зв'язку з цим його потенційне використання у пацієнтів із НАЖХП і НАСП потребує додаткового розуміння ролі лептину в ліпідному обміні, запаленні печінки й розвитку фіброзу.

Клінічні дані про рівень циркулюючого лептину в пацієнтів із НАЖХП є суперечливими, а деякі автори повідомляють про вищий його рівень у даних пацієнтів, ніж у контролі [6]. Висвітлення ролі лептину в патогенезі НАЖХП як неінвазивного біохімічного маркера може мати велике клінічне значення при терапії НАЖХП і НАСП [7, 8].

Жирова тканина є основним місцем виробництва ендогенного адипонектину, хоча також були виявлені інші потенційні джерела, такі як м'язові клітини, міоцити серця або ендотеліальні клітини [9].

Рівень адипонектину помітно знижується при ендогенному ожирінні та ІР, а також при НАЖХП, атеросклерозі й ЦД 2-го типу [10, 11]. У більш ранніх дослідженнях показано зниження експресії адипонектину в пацієнтів із НАСП і підвищення його рівня після успішного схуднення [12]. Гіпоадипонектинемія була ключовою особливістю пацієнтів із НАЖХП. Досі незрозуміло, чому перехід від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту приводить до подальшого зниження рівня адипонектину [13]. Питання, пов'язані з гендерними ознаками, також становлять інтерес: у дослідженні RAINE, проведеному в Західній Австралії, показано гендерні відмінності рівня адипонектину. Так, у чоловіків концентрація адипонектину в сироватці крові порівняно з жінками була меншою [14].

Однак справжня роль адипокінів як секреторних месенджерів жирової тканини вивчена недостатньо, у тому числі при НАЖХП у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням [8].

Тому метою нашого дослідження було проаналізувати рівні лептину, адипонектину й наявності лептинорезистентності (ЛР) у хворих на НАЖХП, есенційну АГ та ОЖ.

Матеріали та методи

Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини з підписанням інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженнях. Обстежено 96 хворих на НАЖХП, які проходили обстеження й лікування на базі комунальних медичних установ міських поліклінік № 1 та № 3 м. Чернівців, а також амбулаторій загальної практики — сімейної медицини Вижицького району Чернівецької області. Серед обстежених переважали жінки — 58,33 % (56), чоловіків було 41,67 % (40). Середній вік пацієнтів становив $53,70 \pm 5,34$ року. Компенсований ЦД 2-го типу тривалістю від двох до семи років був у 45,83 % (44) хворих. 50 практично здорових людей, порівнянних за віком ($47,99 \pm 8,46$ року) та статтю (60 % жінок, 40 % чоловіків), становили групу контролю.

Діагноз НАЖХП виставляли відповідно до Наказу № 826 МОЗ України від 06.11.2014 [15]. Ступінь ожиріння визначали за індексом маси тіла (ІМТ) (відношення маси тіла до зросту, піднесеного до квадрата). При $ІМТ \geq 30$ кг/м² виставляли діагноз ожиріння [15]. Досліджувані заперечували вживання алкоголю в дозах: для чоловіків — > 50 г етанолу/тиждень, для жінок — > 30 г етанолу/тиждень упродовж останнього року.

Функцію печінки вивчали за активністю показників дезінтоксикаційної й білково-синтетичної функції гепатоцитів, наявністю або відсутністю ознак цитолізу, мезенхімально-запального синдрому або синдрому холестазу. Кількісний вміст лептину й адипонектину в плазмі вивчали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Leptin (Sandwich) ELISA (DRG, Німеччина) і Adiponectin ELISA (Mediagnost, Німеччина). Лептинорезистентність визначали за формулою:

$$ЛР = \frac{\text{лептин (нг/мл)}}{\text{тригліцериди}}.$$

За референтні значення адипонектину приймали дані практично здорових осіб — > 75 нг/мл, лептину для жінок — < 21 нг/мл, для чоловіків — < 14 нг/мл (відповідно до інструкції виробника).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2010™, Primer of Biostatistics® 6.05 і Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Активність жирової тканини за вмістом адипоцитокінів у плазмі залежно від виду НАЖХП (НАСГ, НАСП) та ступенів ОЖ наведено на рис. 1, 2. Рівень лептину вірогідно вищий у жінок загалом, ніж у чоловіків, незалежно від НАСГ чи НАСП і ступенів ОЖ у 1,74–2,39 раза ($p < 0,001$). Однак у чоловіків із стеатогепатозом концентрація лептину перевищувала показник у чоловіків із стеатогепатитом на $25,39$ % ($40,72 \pm 2,06$ нг/мл проти $30,38 \pm 3,92$ нг/мл ($p_{\text{НАСГ}} < 0,05$)). Окрім того, за наявності ОЖ III ступеня вміст лептину був вищим (чоловіки — $43,58 \pm 7,66$ нг/мл, жінки — $104,30 \pm 9,25$ нг/мл), ніж при ОЖ I і II ступенів, незалежно від статі: у чоловіків — на $48,99$ % ($22,23 \pm 3,77$ нг/мл) ($p_{\text{ОЖ1}} = 0,022$) і $43,55$ % ($24,60 \pm 5,59$ нг/мл) ($p_{\text{ОЖ2}} = 0,034$), у жінок — на $53,34$ % ($48,67 \pm 7,38$ нг/мл) ($p_{\text{ОЖ1}} < 0,001$) і $50,98$ % ($51,13 \pm 6,44$ нг/мл) ($p_{\text{ОЖ2}} = 0,002$) відповідно.

Також встановили збільшення показника лептинорезистентності, який був вищим при НАСП на $22,22$ % (НАСГ — $20,09 \pm 2,37$ ум.од, НАСП — $25,83 \pm 0,88$ ум.од) ($p < 0,05$), при НАЖХП загалом і ОЖ III ступеня ($33,28 \pm 6,07$ ум.од.) — на $46,15$ % ($17,92 \pm 2,31$ ум.од.) ($p = 0,035$) і $42,79$ % ($19,04 \pm 3,15$ ум.од.) ($p = 0,044$) відповідно. Натомість концентрація протизапального адипонектину при ОЖ II ($73,88 \pm 2,05$ нг/мл) і III ($73,28 \pm 2,53$ нг/мл) ступенів, навпаки, була нижчою, ніж при ОЖ I ступеня ($77,88 \pm 1,81$ нг/мл), на $5,73$ і $5,91$ % ($p < 0,05$).

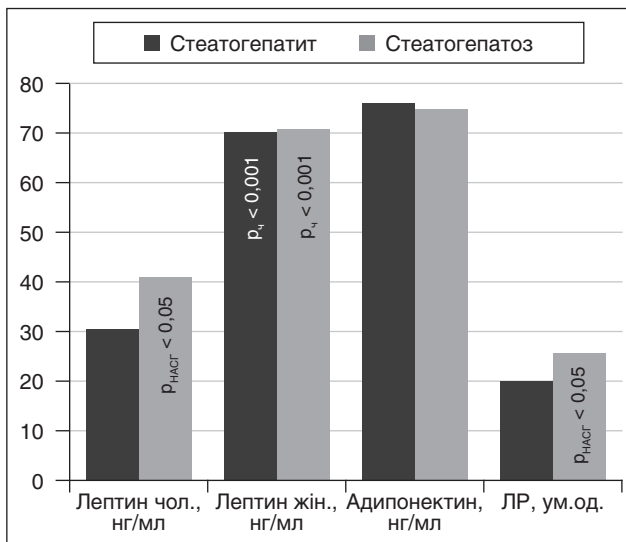


Рисунок 1. Уміст адипоцитокінів у хворих з урахуванням наявного стеатогепатиту чи стеатогепатозу

Примітки: $p_{НАСГ}$ — вірогідність різниці показників щодо осіб із НАСГ за кожним показником окремо; $p_{ч}$ — вірогідність різниці показника відносно чоловіків.

Обговорення

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію НАЖХП із високим вмістом лептину в чоловіків ($F = 236,86, p < 0,001$) і показником ЛР ($F = 283,94, p < 0,001$) (рис. 1), що збігається з даними літератури [17].

Підвищений рівень у сироватці крові лептину прямо пропорційно співвідноситься з тяжкістю захворювання печінки, тобто переходом запальних процесів у фіброз [18]. Також гіперлептинемія, поєднана із НАЖХП, незалежно від статі є чинником ризику розвитку ЦД 2-го типу. Ця асоціація опосередкована секреторною дисфункцією й резистентністю до інсуліну [19].

S.A. Polyzos, J. Kountouras, C.S. Mantzoros стверджують, що використання рекомбінантного лептину може позитивно впливати при неалкогольному стеатозі печінки у пацієнтів НАЖХП із наявною гіполептинемією. Якщо у пацієнтів із НАЖХП виявлено нормолептинемію або гіперлептинемію, використання лептину не рекомендується [6].

Для діагностики й прогнозування важливий рівень адипонектину. У плазмі крові рівень його вірогідно знижується при вісцеральному ожирінні й патологічних станах, для яких характерна інсуліно-резистентність. Гіпоадипонектинемія характерна для неалкогольного стеатогепатиту. Адипонектин проявляє виражену протизапальну дію в печінці, сприяє зменшенню стеатозу, гепатомегалії й запальних проявів на тваринних моделях експериментальної алкогольної й неалкогольної жирової хвороби печінки за рахунок зменшення експресії TNF- α в печінці й зниження синтезу жирних кислот (\downarrow АСС, FAS) і підвищення PPAR- α індукованого β -окислення в мітохондріях (\uparrow СТР-I) [16]. Але

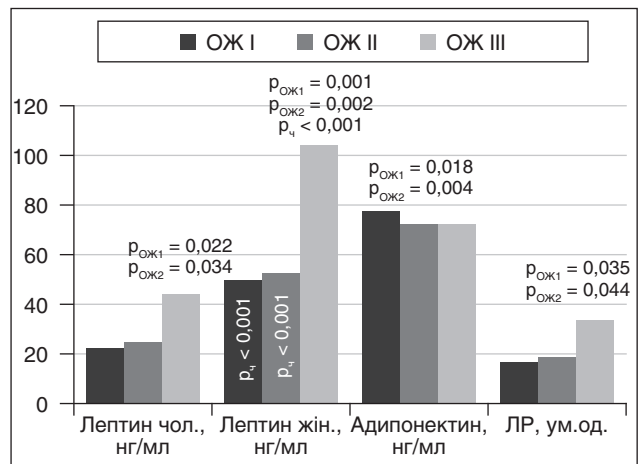


Рисунок 2. Уміст адипоцитокінів у хворих із різними ступенями ожиріння

Примітки: $p_{ОЖ1}$ — вірогідність різниці показників відносно осіб з ОЖ I ступеня за кожним показником окремо (у тому числі з урахуванням статі за вмістом лептину); $p_{ОЖ2}$ — вірогідність різниці показників відносно осіб з ОЖ II ступеня за кожним показником окремо; $p_{ч}$ — вірогідність різниці показника відносно чоловіків.

деякі дослідження вказують, що за умови високого рівня адипонектину в сироватці крові у хворих із НАЖХП можна прогнозувати погіршення стану й виникнення ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [20].

У нашому дослідженні ожиріння асоціювалося із підвищеним вмістом лептину в чоловіків ($F = 77,95, p < 0,001$) і високим його рівнем у жінок ($F = 341,43, p < 0,001$), високим показником ЛР ($F = 103,17, p < 0,001$) і зниженням протизапального адипонектину ($F = 44,84, p < 0,001$) (рис. 2).

Висновки

Перебіг НАЖХП супроводжується порушенням секреторної функції адипозної тканини, гіперлептинемією, вагоміше в жінок, без чіткої залежності НАСП чи НАСГ і ступеня ОЖ.

ОЖ II і III ступенів асоціюється з нижчим вмістом адипонектину ($p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun; 64(6): 1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug; 34(3): 274-85. doi: 10.1111/j.1365-

2036.2011.04724.x.

3. Ding Y, Li S, Ma RL, et al. Association of homeostasis model assessment of insulin resistance, adiponectin, and low-grade inflammation with the course of the metabolic syndrome. *Clin Biochem*. 2015 May;48(7-8):503-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.005.

4. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of literature. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Jan;45(1):50-4. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ec5c66.

5. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signalling. *Cell Metab*. 2012 Jul 3;16(1):44-54. doi: 10.1016/j.cmet.2012.05.012.

6. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):60-78. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.012.

7. Polyzos SA, Mantzoros CS. Necessity for timely noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014 Feb;63(2):161-7. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.010.

8. Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin in health and disease: facts and expectations at its twentieth anniversary. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):5-12. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.017.

9. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995 Nov 10;270(45):26746-9.

10. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 2;257(1):79-83.

11. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in nash: TNF- α or adiponectin? *Hepatology*. 2004 Jul;40(1):46-54. doi: 10.1002/hep.20280.

12. Moschen AR, Molnar C, Wolf AM, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):765-77. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.016.

13. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011 Mar;60(3):313-26. doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.003.

14. Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ, et al. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):800-9. doi: 10.1002/hep.24097.

15. Ministry of Health of Ukraine. Oder No 862, dated Nov 06, 2014: On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic non-infectious hepatitis. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141106_0826.html. (in Ukrainian).

16. Kobylyak NM, Savchenyuk OA, Virchenko O, Falalyeyeva TM. Physiopathology role of adiponectin in the development of obesity and associated diseases. *World of Medicine and Biology*. 2013;(40):81-87. (in Ukrainian).

17. Sadik NA, Ahmed A, Ahmed S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hum Exp Toxicol*. 2012 Apr;31(4):311-21. doi: 10.1177/0960327111431091.

18. Hossain IA, Akter S, Rahman MK, Ali L. Gender specific association of serum leptin and insulinemic indices with nonalcoholic fatty liver disease in prediabetic subjects. *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11):e0142165. doi: 10.1371/journal.pone.0142165.

19. An BQ, Lu LL, Yuan C, Xin YN, Xuan SY. Leptin receptor gene polymorphisms and the risk of non-alcoholic fatty liver disease and coronary atherosclerosis in the Chinese Han population. *Hepat Mon*. 2016 Apr 27;16(4):e35055. doi: 10.5812/hepatmon.35055.

20. Arano T, Nakagawa H, Tateishi R, et al. Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *Int J Cancer*. 2011 Nov 1;129(9):2226-35. doi: 10.1002/ijc.25861.

Отримано 21.04.2018 ■

Яринич Ю.М.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Роль адипоцитокинов у больных неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением

Резюме. Актуальность. На сегодня распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) растет во всем мире параллельно с эпидемией ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа. **Цель:** проанализировать уровни лептина, адипонектина и наличие лептинорезистентности у больных НАЖБП и ожирением (ОЖ). **Материалы и методы.** Обследовано 96 больных НАЖБП. Средний возраст пациентов составил $53,70 \pm 5,34$ года. Компенсированный СД 2-го типа выявлен у 44 больных. 50 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу (60 % женщин, 40 % мужчин), составили группу контроля. Уровни лептина, адипонектина изучали методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлено, что уровень лептина достоверно выше у женщин в целом, чем у мужчин, независимо от вида НАЖБП (стеатоз (НАСП) или стеатогепатит (НАСГ)) и степеней ОЖ в 1,74–2,39 раза ($p_1 < 0,001$). У мужчин со стеатогепатозом концентрация лептина была больше, чем у мужчин с

стеатогепатитом, на 25,39 % ($p_{\text{НАСП}} < 0,05$). Кроме того, при наличии ОЖ III степени содержание лептина было выше, чем при ОЖ I и II степеней, независимо от пола. Установлено увеличение показателя лептинорезистентности, который был выше при НАСП на 22,22 % ($p < 0,05$) и при НАЖБП в целом и ОЖ III степени — на 46,15 % ($p = 0,035$) и 42,79 % ($p = 0,044$) соответственно. Зато концентрация противовоспалительного адипонектина при ОЖ II и III степеней, наоборот, была ниже, чем при ОЖ I степени, на 5,73 и 5,91 % ($p < 0,05$). **Выводы.** Течение НАЖБП сопровождается нарушением секреторной функции адипозной ткани, гиперлептинемией, более выраженными у женщин, без четкой зависимости НАСП или НАСГ и степени ОЖ. Ожирение II и III степеней ассоциируется с низким содержанием адипонектина ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; ожирение; лептин; адипонектин; лептинорезистентность

Yu.M. Yarynych

State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

The role of adipocytokines in the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension and obesity

Abstract. Background. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing throughout the world along with epidemic of obesity (OB) and type 2 diabetes mellitus. The purpose of the study was to analyze the levels of leptin, adiponectin and leptin resistance in patients with NAFLD and OB. **Materials and methods.** The study involved 96 patients with NAFLD. The average age of patients was 53.70 ± 5.34 years. Compensated type 2 diabetes mellitus was diagnosed in 44 individuals. Fifty apparently healthy people matched by age and sex (60 % — women, 40 % — men) were included into the control group. Levels of leptin, adiponectin were studied by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** It was found that leptin levels are much higher (1.74–2.39 times; $p < 0.001$) in women than in men, regardless of the type of NAFLD (steatosis or non-alcoholic steatohepatitis (NASH)) and the degrees of OB. In men with steatohepatitis, the concentration of leptin prevailed over

that of men with steatohepatitis — by 25.39 % ($p_{\text{NASH}} < 0.05$). Additionally, in the presence of OB degree III, the content of leptin was higher than in OB degrees I and II, regardless of sex. There was an increase in the rate of leptin resistance by 22.22 % ($p < 0.05$) in steatosis, and by 46.15 % ($p = 0.035$) and 42.79 % ($p = 0.044$), respectively, in patients with NAFLD in general and with OB degree III. On the contrary, the concentration of anti-inflammatory adiponectin in OB degrees II and III was lower than in OB degree I by 5.73 and 5.91 % ($p < 0.05$). **Conclusions.** The course of NAFLD is accompanied by disorders in the secretory function of adipose tissue, hyperleptinemia, more severe in women, without a clear dependence of steatosis or NASH and the degree of obesity. OB degrees II and III is associated with lower content of adiponectin ($p < 0.05$). **Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; obesity; leptin; adiponectin; leptin resistance