



УДК:616.36-003.826:616.379-008.64:577.175.8

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

**А.К. ЖУРАВЛЁВА***Харьковский национальный  
медицинский университет**e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*

Проанализированы потенциальные причины прогрессирования метаболических нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД 2 типа, из которых наиболее значимыми были инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, повышения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенная дислипидемия, системное воспаление, гиперкоагуляция и гипофибринолиз, что способствует раннему формированию метаболического синдрома и активации процессов фиброгенеза в печени.

Ключевые слова: сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, патогенетические взаимосвязи

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время признана во всем мире распространенным хроническим заболеванием печени, которое также может являться компонентом других заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, таких как метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД), ожирение [2]. Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, следовательно, могут сочетаться и потенцировать развитие друг друга [2]. Сочетание СД 2 типа с НАЖБП в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и занимает 4-е место среди причин летальности СД. Частота НАЖБП при СД 2 типа колеблется от 34 до 74%, а при сочетании с ожирением достигает 100%. Основная роль в патогенезе неалкогольного стеатоза печени отводится инсулинорезистентности, способствующей липолизу висцерального жира, высвобождению свободных жирных кислот и повышению их окисления печенью, что, в свою очередь, ведет к активации глюконеогенеза и жировой инфильтрации гепатоцитов [3, 4, 6, 8]. Центральную роль в механизмах развития стеатогепатита играет индукция оксидативного стресса. Наличие в печени повышенного количества окисляемого жира запускает каскад перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7]. В результате ПОЛ вырабатывается большое количество свободных радикалов, которые индуцируют повышенный синтез провоспалительных цитокинов – важных медиаторов воспаления [11, 12]. Гиперпродукция цитокинов способна приводить к возникновению воспалительных изменений в печени [6, 13]. Прогрессирование НАЖБП зависит от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброза в печеночной ткани, однако причины и взаимосвязи между прогрессированием фиброза печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП представляют интерес для их уточнения.

**Цель исследования** – изучить антропометрические данные, нарушения углеводного и липидного обменов, функционального состояния печени, цитокинового профиля и их взаимосвязи у пациентов с сочетанным течением сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 85 пациентов с СД 2 типа (субкомпесированным) и НАЖБП, которые были распределены на три группы в зависимости от варианта течения: 1-ю группу составили 36 больных с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП, 2-ю группу – 27 пациентов с НАЖБП, 3-ю группу – 22 пациента с СД 2 типа. Средний возраст больных составил  $56,4 \pm 4,6$  лет. Контрольная группа ( $n=20$ ) была максимально сопоставима по возрасту и полу к обследуемым больным. Диагностику СД 2 типа и МС проводили согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). Определение трофологического статуса по индексу массы тела (ИМТ) проводилось согласно рекомендациям ВОЗ (1998). Тип распределения жировой ткани определяли путем измерения окружности талии и соотношения окружности талии к окружности бедер (индекс ОТ/ОБ). Для верификации диагноза НАЖБП и оценки функционального состояния печени использовали биохимические и инструментальные методы исследова-



ний. Исследование гепатобилиарной системы выполнено по стандартной методике (В.В. Митьков, 1996) на ультразвуковой диагностической системе «Philips HDI-11». Достоверными критериями жировой инфильтрации печени при УЗ-исследовании были гепатомегалия, средне-зернистая трансформация структуры, гиперэхогенность паренхимы и дорзальное затухание эхо-сигнала. Для характеристики функционального состояния печени в сыворотке крови определяли: билирубин и его фракции (метод Ендрашика – Клеггорна – Гроффа), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (метод Райтмана – Френзеля),  $\gamma$  – глутаматтранспептидазы (ГГТП) (унифицированная методика с использованием стандартного набора реактивов). Определяли соотношение АСТ/АЛТ, что является показателем прогрессирования фиброза печени. Для оценки наличия и активности воспалительного процесса в печени определяли уровень С-реактивного пептида (С-РП) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (анализатор АИФ-Ц-01С) с использованием наборов “Протеиновый контур” (С.Петербург). Концентрацию фибронектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («НВО Иммунотех», Москва). Уровень тромбоцитов в сыворотке крови с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2. Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica – 6.0. с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке трофологического статуса у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП преобладало ожирение 2-й степени по абдоминальному типу (54,3% пациентов). Индекс массы тела у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП в 1,2 раза превышал аналогичный показатель больных с СД ( $p < 0,05$ ), а индекс ОТ/ОБ - в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) У пациентов с изолированным течением СД 2 типа нарушения массы тела наблюдались в 1,2 раза чаще, чем у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ) (табл.1).

Таблица 1

**Особенности клинико-биохимических показателей сыворотки крови обследованных пациентов (M $\pm$ m)**

Показатель, ед. измерения	Контроль-ная группа (n=20)	СД+НАЖБП (n=36)	НАЖБП (n=27)	СД (n=22)
ИМТ	24,3 $\pm$ 1,8	36,28 $\pm$ 4,6 <sup>*/## / ###</sup>	25,7 $\pm$ 3,7 <sup>*/# / ###</sup>	30,2 $\pm$ 4,2 <sup>*/# / ##</sup>
ОТ/ОБ	0,84 $\pm$ 0,01	1,64 $\pm$ 0,03 <sup>*/## / ###</sup>	0,92 $\pm$ 0,04 <sup>*/#</sup>	0,96 $\pm$ 0,04 <sup>*/#</sup>
ГКН, ммоль/л	4,01 $\pm$ 0,7	7,8 $\pm$ 1,4 <sup>*/##</sup>	6,19 $\pm$ 1,2 <sup>*/#</sup>	7,6 $\pm$ 1,3 <sup>*/##</sup>
ГГТ, ммоль/л	5,26 $\pm$ 0,2	6,4 $\pm$ 0,2 <sup>*</sup>	6,1 $\pm$ 0,3 <sup>*</sup>	6,3 $\pm$ 0,3 <sup>*</sup>
НbA1c, %	4,8 $\pm$ 0,6	7,9 $\pm$ 1,4 <sup>*/## / ###</sup>	5,1 $\pm$ 0,9 <sup>*</sup>	6,9 $\pm$ 1,2 <sup>*</sup> #
НОМА-IR	1,6 $\pm$ 1,3	5,1 $\pm$ 2,6 <sup>*/## / ###</sup>	3,6 $\pm$ 1,8 <sup>*/# / ###</sup>	3,5 $\pm$ 1,8 <sup>*/#</sup>
СРП, нмоль/л	0,83 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 1,2 <sup>*/## / ###</sup>	2,4 $\pm$ 0,9 <sup>*/# / ###</sup>	2,6 $\pm$ 1,1 <sup>*/# / ##</sup>
АСТ, ммоль/л	0,44 $\pm$ 0,03	1,4 $\pm$ 0,12 <sup>*/## / ###</sup>	0,86 $\pm$ 0,08 <sup>*/#</sup>	0,82 $\pm$ 0,08 <sup>*/#</sup>
АЛТ, ммоль/л	0,53 $\pm$ 0,07	1,53 $\pm$ 0,5 <sup>*/## / ###</sup>	0,96 $\pm$ 0,07 <sup>*/#</sup>	0,96 $\pm$ 0,07 <sup>*/#</sup>
АСТ/АЛТ	0,63 $\pm$ 0,3	0,97 $\pm$ 0,9 <sup>*/## / ###</sup>	0,76 $\pm$ 0,7 <sup>*/# / ###</sup>	0,65 $\pm$ 0,5 <sup>*/# / ##</sup>
ГГТП, МЕ/л	42,78 $\pm$ 12,7	61,8 $\pm$ 18,6 <sup>*/## / ###</sup>	57,1 $\pm$ 15,2 <sup>*/# / ###</sup>	43,1 $\pm$ 13,1 <sup>*/# / ##</sup>
ТГ, ммоль/л	1,5 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 1,8 <sup>*/## / ###</sup>	4,1 $\pm$ 1,2 <sup>*/#</sup>	3,9 $\pm$ 1,1 <sup>*/#</sup>
ОХС, ммоль/л	4,2 $\pm$ 0,8	5,64 $\pm$ 1,4 <sup>*/## / ###</sup>	4,91 $\pm$ 0,9 <sup>*/#</sup>	5,1 $\pm$ 1,1 <sup>*/#</sup>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	226,0 $\pm$ 23	202,0 $\pm$ 44 <sup>*/## / ###</sup>	212,0 $\pm$ 38 <sup>*/#</sup>	210,0 $\pm$ 37 <sup>*/#</sup>
Фибронектин, кг/мл	340,5 $\pm$ 8,0	486,0 $\pm$ 10,2 <sup>*/## / ###</sup>	395,0 $\pm$ 8,2 <sup>*/# / ###</sup>	397,0 $\pm$ 8,1 <sup>*/#</sup>



\*  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с группой контроля;

#  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами первой группы;

##  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами второй группы;

###  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами третьей группы

Повышение ИМТ у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП согласуется с литературными данными о большем удельном весе неалкогольного стеатоза печени у пациентов с избыточной массой тела. В этом случае в печень поступает избыточное количество жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов, накапливающихся в гепатоцитах [1, 12]. Это согласуется с данными, согласно которым существует слабая, но достоверная корреляция уровня ИМТ с содержанием жира в печени, рассчитанного по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии [10].

У больных 1-й и 3-й групп имело место достоверное повышение уровня содержания глюкозы сыворотки крови натощак (ГКН) относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить наличием у них абдоминального ожирения, наибольший уровень наблюдался у больных с СД 2 типа в сочетании с НАЖБП – в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у пациентов с изолированным течением НАЖБП было выявлено у 9,4% пациентов ( $p < 0,05$ ). Установлено достоверное повышение показателя HbA1c у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП и пациентов 3-й группы, что свидетельствовало о негативном влиянии избыточного веса на углеводный обмен ( $p < 0,05$ ).

Снижение чувствительности тканей к инсулину по критерию HOMA-IR наблюдалось у 100% больных 1-й группы ( $p < 0,05$ ), в 87,1 % больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ) и в 95,0 % больных 3-й группы ( $p < 0,05$ ). Установлено, что уровень инсулинорезистентности коррелировал с содержанием в сыворотке крови АСТ ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ), что подтверждает гипотезу о том, что одним из факторов развития и прогрессирования воспаления в печени является инсулинорезистентность. Корреляционный анализ выявил положительные связи между показателем инсулинорезистентности HOMA-IR и ИМТ ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем ТГ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ). Установленные закономерности при сочетанном течении СД 2 типа и НАЖБП дополнительно подчеркивают системность и закономерность метаболических нарушений. При гипергликемии свободные радикалы кислорода образуются непосредственно из глюкозы, что запускает каскад реакций перекисного окисления липидов и белков с развитием гипоксии и приводит к увеличению модифицированной атерогенной фракции липопротеинов, ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты, что приводит к нарушению процессов апоптоза и развитию системных метаболических изменений [8]. Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения во всех группах обследованных больных ( $p < 0,05$ ). Наибольшее увеличение (в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП ( $p < 0,05$ ) и коррелировал с ИМТ ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем ГКН ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ), АЛТ ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ , уровнем ТГ ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,04$ ), глюкозы ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ), индексом инсулинорезистентности HOMA-IR ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ). Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая усиливает процессы липолиза в жировых депо и выброса в кровоток большого количества свободных жирных кислот, вследствие чего усиливается синтез ТГ [7]. При изучении функционального состояния печени (табл.2) показатели активности АЛТ, АСТ и ГГТП у пациентов 1-й группы были существенно выше в сравнении с показателями больных 2-й группы и контролем ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об активности воспалительного процесса в печени. Соотношение АСТ/АЛТ было достоверно выше у пациентов 1-й группы в сравнении с показателями пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о взаимоотношающемся характере метаболических нарушений при сочетанном течении заболевания и высоком риске формирования фибротических изменений в печени.

При оценке показателей липидного спектра нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались у больных с сочетанным течением заболевания, в сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп (91,4%, 46,20%, 54,8% соответственно;  $p < 0,05$ ). При этом у 76,2% больных с сочетанным течением заболевания СД 2 типа и НАЖБП была выявлена гиперхолестеринемия ( $p < 0,05$ ). Уровень ОХС у больных с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП был достоверно выше, чем в группах сравнения и контроле ( $p < 0,05$ ). Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) превышал показатели пациентов 2-й группы и в 2,4 раза – показатели группы контроля ( $p < 0,05$ ), что связано с развитием так называемого порочного круга, когда жировая печень усиленно синтезирует триглицериды и липопротеиды очень низкой плотности. Из последних, благодаря повышению активности триглицеридсинтетазы и триглицеридлипазы, синтезируются  $\beta$ -липопротеиды [1]. Повышение концентрации ОХС и ТГ в 1-й группе пациентов прямо зависело от ИМТ ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$  соответственно), что связано с прогрессированием метаболических нарушений в печени, в частности, с избыточным поступлением в пе-



чень жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов, которые и накапливаются в гепатоцитах что подтверждает теорию в отношении влияния дислипидемии на прогрессирование НАЖБП [1, 12]. Анализируя показатели коагуляционного гомеостаза установлено повышение содержания в сыворотке крови уровня фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением СД 2 типа и НАЖБП в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Известно, что фибронектин является белком экстрацеллюлярного матрикса и является маркером выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома. Установленные изменения свидетельствуют о наличии гиперкоагуляционного синдрома, который способствует прогрессированию апоптоза печеночных клеток, усилению инсулинорезистентности, развитию и углублению гипоксии, активации свободнорадикального окисления липидов, деструкции клеточных мембран и замыканию порочного круга патогенеза НАЖБП. Отмечено снижение содержания тромбоцитов в сыворотке крови, наиболее выраженное у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), что опосредованно указывало на процесс фиброобразования в печени.

При анализе иммунометаболических показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Наибольшее увеличение показателя в 4,1 раза ( $p < 0,05$ ) наблюдалось при сочетании СД и НАЖБП (табл.2).

Таблица 2

**Показатели иммуно-метаболического профиля обследованных пациентов (M $\pm$ m)**

Показатели, ед. измерения	Контроль (n=20)	СД+НАЖБП (n=36)	НАЖБП (n=27)	СД (n=22)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	40,7 $\pm$ 4,0	106,2 $\pm$ 3,2* /## /###	88,2 $\pm$ 2,2* /#	86,7 $\pm$ 2,3* /#
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	38,2 $\pm$ 5,8	92,2 $\pm$ 9,3* /## /###	85,2 $\pm$ 6,1* /# /###	67,0 $\pm$ 6,2* /##
ИЛ-6, пг/мл	19,0 $\pm$ 1,1	36,1 $\pm$ 4,2* /## /###	32,6 $\pm$ 3,8* /#	33,1 $\pm$ 3,7* /#
ИЛ-4, пг/мл	43,2 $\pm$ 2,5	79,1 $\pm$ 2,3* /## /###	68,2 $\pm$ 3,8* /#	66,1 $\pm$ 3,6* /#

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с группой контроля;

#  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами первой группы;

##  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами второй группы;

###  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с пациентами третьей группы.

У всех обследованных больных имело место достоверное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ), наиболее выражено у пациентов с сочетанным течением СД и НАЖБП (4,8 раза;  $p < 0,05$ ), что связано со стимуляцией синтеза белков острой фазы, синтеза коллагена и развития воспалительного процесса в печени. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  на 46,0 % ( $p < 0,01$ ), прямая ассоциация его уровня с ОХС ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и триглицеридов ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ) у пациентов с сочетанным течением СД и НАЖБП указывает на метаболическую обусловленность гиперактивности цитокинового звена иммунорегуляции. Повышение активности ИЛ-4, на 21,4 % ( $p < 0,001$ ) и прямая взаимосвязь ИЛ-4 с ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ) и ИЛ-6 ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ) указывала на компенсаторный, саморегулирующий характер активности ИЛ-4, направленный на стабилизацию воспалительного процесса. Установленные закономерности при сочетанном течении СД и НАЖБП дополнительно подчеркивают системность и закономерность метаболических нарушений.

**Выводы.**

1. Течение НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа сопровождается более выраженными нарушениями углеводного, липидного обменов, диетаболитические нарушения усугубляются при наличии избыточной массы тела у данных больных.

2. Хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность осуществляют влияние на функциональное состояние печени с нарушением метаболизма углеводов и липидов, которое возрастает при сочетанном течении НАЖБП с СД 2-го типа. Выявлены корреляционные связи между НОМА-IR и ИМТ ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ) НОМА-IR и ТГ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ).

3. При изучении функционального состояния печени показатели активности были выше у больных с сочетанной патологией, что свидетельствовало о взаимоотношающемся характере метаболических нарушений при сочетанном течении заболевания и высоком риске формирования фибротических изменений в печени.

4. Повышение уровня ФНО- $\alpha$ , прямая ассоциация его уровня с ОХС ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и ТГ ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ), повышение активности ИЛ-4 и прямая взаимосвязь ИЛ-4 с ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,42$ ,



$p < 0,01$ ) и ИЛ -6 ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ) у пациентов с сочетанным течением СД и НАЖБП указывает на метаболическую обусловленность гиперактивности цитокинового звена иммунорегуляции.

5. Данные проведенного комплексного обследования дают возможность утверждать, что НАЖБП является самостоятельным, независимым, дополнительным фактором, который оказывает содействие прогрессированию нарушений обмена веществ в организме.

#### Литература

1. Бабак О.Я. Стан сироваткових маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3 (41). – С. 9–13.
2. Мельниченко Г.А. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и её связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Елисеєва, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т.21.- № 2. – С.45-53.
3. Звенигородская Л.А. Клинико-лабораторные изменения печени у больных с инсулинорезистентностью / Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 10, №1. – С. 15–22.
4. Катеренчук В.І. Цукровий діабет типу 2. Діагностика та лікування на стадії предіабету / В.І. Катеренчук // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 2 (8). – С. 52-58.
5. Мамаев С.Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н.Мамаев, Н.В. Багомедова, П.О. Богомолов и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т.17, №4. – С. 35-39.
6. Chen X. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator / X. Chen, K. Xun, L. Chen, Y. Wang // Cell Biochem. Funct. – 2009. – Vol.27(7). – P. 407–416.
7. Cheung O. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / O. Cheung, A. Kapoor, P. Puri et al. // Hepatology. – 2007. – Vol.46. – P. 1091–1100.
8. Hagymasi K. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi, P. Reismann, K. Racz, Z. Tulassay // Orv. Hetil. – 2009. – Vol.150 (48). – P. 2173–2181.
9. Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // QJM. – 2010.- Vol.103. – P. 71–83.
10. Lewis J. R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update / J.R. Lewis, S.R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – Vol.55. – P. 560-578.
11. Trombini P. Metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons / P. Trombini, P.A. Ferritin // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46(4). – P. 549–552.
12. Yamaguchi K. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall et al. // Hepatology. – 2007. – Vol.45. – P. 1366–1374.

## THE PATHOGENETIC INTERRELATIONS OF METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 ASSOCIATED WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

**A.K.ZHURAVLYOVA**

*Kharkov National Medical University*

*e-mail: garjazij@ukr.net*

The potential reasons for progressing of metabolic disorders in liver of patients with diabetes mellitus type 2 associated with non-alcoholic fatty liver disease were analyzed. The most significant of them were the following: insulin resistance, abdominal obesity, derangements of carbohydrate metabolism, increase of pro-inflammatory cytokines pool, pro-atherogenic dislipidemia, system inflammation, hypercoagulation and hypofibrinolysis. All these factors favor the early formation of metabolic syndrome and activation of fibrogenetic processes in liver.

Keywords: diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, pathogenetic correlation