

Липидный состав крови и желчи и риск развития желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр»

Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН),

«Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Российская Федерация

Blood and bile lipid composition and the risk of gallstones at diabetes mellitus of the 1st and 2nd type

V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin

Federal state government-financed scientific institution «Federal Research Center «Krasnoyarsk scientific Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», «Scientific Research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, Russian Federation

Цель исследования. Изучить липидный состав крови и желчи у больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа.

Материал и методы. Обследованы 70 больных СД 1-го типа, 67 пациентов с СД 2-го типа, 44 человека в контрольной группе 1 и 43 — в контрольной группе 2. У всех пациентов проводили диагностику СД и холелитиаза, определяли содержание и соотношение липидов в крови и дуоденальной желчи биохимическими методами.

Результаты. У пациентов с СД 2-го типа и холелитиазом уровень общего холестерина в сыворотке

Aim of investigation. To study lipid composition of blood and bile at diabetes mellitus (DM) of the 1st and 2nd type.

Material and methods. Overall 70 patients with the first type DM, 67 patients with the second type DM, 44 patients of the control group #1 and 43 patients of the control group #2 were investigated. All patients underwent diagnostics for the presence of DM and cholelithiasis, blood lipid levels and blood-to-duodenal bile ratio was assessed by biochemical methods.

Results. Patients with type II DM and cholelithiasis had total cholesterol level in blood serum 25% higher,

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы. Контактная информация: gastro@imprn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

Tsukanov Vladislav V. — MD, PhD, professor, federal research center «Krasnoyarsk scientific Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, scientific research institute of medical problems of the North, head of digestive diseases department. Contact information: gastro@imprn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3-g

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы. Контактная информация: tjulia@bk.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

Tonkikh Yuliya L. — MD, federal research center «Krasnoyarsk scientific Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, scientific research institute of medical problems of the North, chief research associate, digestive diseases department. Contact information: tjulia@bk.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3-g

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы. Контактная информация: alexander@kraslan.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

Vasyutin Alexander V. — MD, federal research center «Krasnoyarsk scientific Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, scientific research institute of medical problems of the North, chief research associate, digestive diseases department. Contact information: alexander@kraslan.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3-g

Поступила: 14.03.2017 / Received: 14.03.2017

крови был на 25% выше, концентрация триглицеридов — на 80% выше, а индекс Томаса–Хофманна в порции В дуоденальной желчи — на 20% выше, чем у больных с желчнокаменной болезнью и СД 1-го типа.

Выводы. СД 2-го типа сопровождается более выраженными проявлениями гиперлипидемии и увеличением насыщения желчи холестерином, чем СД 1-го типа, но СД 1-го типа также ассоциирован с нарушением липидного метаболизма и вероятностью образования желчных камней.

Ключевые слова: холелитиаз, сахарный диабет, липиды, желчь.

triglyceride level — 80% higher and Thomas-Hofmann index in duodenal bile portion B 20% higher, than patients with gallstone disease and type I DM.

Conclusions. Type II DM is followed by more pronounced lipidemia and increase in bile cholesterol saturation, type I DM, but the latter is also associated with lipid metabolism disorders and the risk of gallstone disease development.

Key words: cholelithiasis, diabetes mellitus, lipids, bile.

Для цитирования: Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Липидный состав крови и желчи и риск развития холелитиаза у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):36–40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-36-40

For citation: Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Vasyutin A.V. Blood and bile lipid composition and the risk of gallstones at diabetes mellitus of the 1st and 2nd type. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):36–40.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-36-40

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее важных проблем современной гастроэнтерологии [1]. Распространенность ЖКБ составляет от 10 до 15% в различных странах мира [2]. Доказана основная роль нарушений метаболизма липидов в образовании холестериновых желчных камней [3]. Установленным фактом является взаимосвязь ЖКБ и *сахарного диабета* (СД) [4, 5]. Однако исследования, в которых бы изучали ассоциацию с билиарной патологией дифференцированно для СД 1-го и 2-го типа, практически отсутствуют. Этот вопрос представляет значительный интерес, так как есть предположение, что СД 2-го типа сопровождается более выраженными изменениями липидного метаболизма, чем СД 1-го типа [6].

Материал и методы исследования

Обследованы 70 больных СД 1-го типа (37 мужчин и 33 женщины, средний возраст $35,6 \pm 1,6$ года), 67 пациентов с СД 2-го типа (32 мужчины и 35 женщин, средний возраст $47,2 \pm 1,8$ года). С учетом различий среднего возраста больных СД 1-го и 2-го типа в исследование были включены две контрольные группы. Первая контрольная группа (группа 1) была предназначена для сравнения с группой больных СД 1-го типа и состояла из 44 человек (23 мужчины и 21 женщина, средний возраст $36,0 \pm 1,7$ года). Вторая контрольная группа (группа 2), служившая для сравнения с группой больных СД 2-го типа, включала 43 человека (20 мужчин и 23 женщины, средний возраст $46,9 \pm 1,6$ года). Контрольные группы были представлены практически здоровыми лицами, у которых не было СД и ЖКБ.

У всех пациентов основных и контрольных групп в крови определяли уровень глюкозы (натощак и через 2 ч после проведения перорального глюкозотолерантного теста) и гликированного гемоглобина (HbA1c), выполняли ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны и дуоденальное зондирование, определяли содержание липидов в сыворотке крови и желчи биохимическими методами.

Обследование пациентов осуществляли после подписания ими добровольного информированного согласия, согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ МПС (протокол № 2 от 13 февраля 2012 г.).

Диагностику СД осуществляли на основании рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов [7]. Диагноз ЖКБ выставляли при визуализации в желчном пузыре или протоках акустических теней конкрементов, дающих типичную эхогенную «дорожку».

Концентрацию липидов определяли в сыворотке крови, полученной из кубитальной вены после 12-часового голодания. Содержание *общего холестерина* (ОХС) измеряли по методу L.L. Abel и соавт. [8], содержание ХС *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП) — по методу В.Н. Титова и соавт. [9], концентрацию *триглицеридов* (ТГ) — по методу D.R. Sullivan и соавт. [10]. Анализ биохимического состава желчи включал определение концентрации ОХС и общих желчных кислот с помощью реакции Либермана–Бурхарда в описании В.П. Мирошниченко и соавт. [11] и общих фосфолипидов [12]. Степень насыщения желчи ХС оценивали по индексу литогенности Томаса–Хофманна [13], который

Таблица 1

Содержание липидов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом и обследованных из контрольных групп ($M \pm m$), ммоль/л

Диагноз	ХС ЛПВП	ОХС	ТГ
1. СД 1-го типа ($n=70$)	$1,33 \pm 0,07$	$4,86 \pm 0,24$	$1,13 \pm 0,11$
2. СД 2-го типа ($n=67$)	$0,90 \pm 0,05$	$5,78 \pm 0,31$	$1,92 \pm 0,16$
3. Контрольная группа 1 ($n=44$)	$1,28 \pm 0,09$	$3,99 \pm 0,15$	$1,33 \pm 0,12$
4. Контрольная группа 2 ($n=43$)	$1,24 \pm 0,08$	$4,32 \pm 0,36$	$1,45 \pm 0,14$
P_{1-2}	$<0,001$	0,02	0,003
P_{1-3}	0,7	0,002	0,2
P_{2-4}	$<0,001$	0,002	0,03

Таблица 2

Соотношение биохимических показателей насыщения пузырной порции желчи холестерином у больных сахарным диабетом и обследованных из контрольных групп ($M \pm m$)

Диагноз	ФЛ/ХСв	ХХКв	Ив
1. СД 1-го типа ($n=70$)	$1,86 \pm 0,12$	$10,84 \pm 0,60$	$0,86 \pm 0,04$
2. СД 2-го типа ($n=67$)	$1,72 \pm 0,1$	$10,64 \pm 0,96$	$0,96 \pm 0,07$
3. Контрольная группа 1 ($n=44$)	$2,20 \pm 0,24$	$11,32 \pm 1,10$	$0,70 \pm 0,05$
4. Контрольная группа 2 ($n=43$)	$2,00 \pm 0,19$	$9,94 \pm 0,87$	$0,76 \pm 0,06$
P_{1-2}	0,4	0,9	0,2
P_{1-3}	0,2	0,7	0,01
P_{2-4}	0,2	0,6	0,03

Условные обозначения. ФЛ/ХСв — соотношение фосфолипидов и ХС в порции В дуоденальной желчи, ХХКв — холохолестериновый коэффициент в порции В дуоденальной желчи, Ив — индекс Томаса—Хофманна в порции В дуоденальной желчи

Таблица 3

Содержание липидов в сыворотке крови у больных холелитиазом и сахарным диабетом ($M \pm m$), ммоль/л

Диагноз	ХС ЛПВП	ОХС	ТГ
1. ЖКБ + СД 1-го типа ($n=12$)	$1,01 \pm 0,13$	$5,24 \pm 0,49$	$1,36 \pm 0,14$
2. ЖКБ + СД 2-го типа ($n=15$)	$0,78 \pm 0,08$	$6,58 \pm 0,53$	$2,47 \pm 0,25$
3. Контрольная группа 1 ($n=44$)	$1,28 \pm 0,09$	$3,99 \pm 0,35$	$1,33 \pm 0,12$
4. Контрольная группа 2 ($n=43$)	$1,24 \pm 0,08$	$4,32 \pm 0,36$	$1,45 \pm 0,14$
P_{1-2}	0,1	0,06	$<0,001$
P_{1-3}	0,09	0,04	0,9
P_{2-4}	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

позволяет определить соотношение трех основных липидов желчи путем математического расчета.

Математическую обработку результатов биохимического исследования пузырной и печеночной желчи, сыворотки крови производили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0 for Windows». Данные в тексте и таблицах приведены в виде среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$). Достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента—Фишера в доверительном интервале

более 95% при нормальном распределении вариационного ряда. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование липидного спектра сыворотки крови позволило выявить более выраженные изменения у пациентов с СД 2-го типа в сравне-

Таблица 4

Соотношение биохимических показателей насыщения желчи холестерином у больных холелитиазом и сахарным диабетом ($M \pm m$)

Диагноз	ФЛ/ХСв	ХХКв	Ів
1. ЖКБ + СД 1-го типа ($n=12$)	$1,71 \pm 0,12$	$8,02 \pm 0,79$	$1,01 \pm 0,05$
2. ЖКБ + СД 2-го типа ($n=15$)	$1,44 \pm 0,11$	$6,58 \pm 0,58$	$1,22 \pm 0,08$
3. Контрольная группа 1 ($n=44$)	$2,20 \pm 0,24$	$11,32 \pm 1,10$	$0,70 \pm 0,05$
4. Контрольная группа 2 ($n=43$)	$2,00 \pm 0,19$	$9,94 \pm 0,87$	$0,82 \pm 0,06$
P_{1-2}	0,1	0,1	0,03
P_{1-3}	0,07	0,01	<0,001
P_{2-4}	0,04	0,001	<0,001

нии с больными СД 1-го типа. Содержание ОХС и ТГ у больных СД 2-го типа было значительно больше, а концентрация ХС ЛПВП отчетливо более низкой, чем аналогичные показатели у лиц в контрольной группе 2. У пациентов с СД 1-го типа столь выраженных различий с показателями в контрольной группе 1 не зарегистрировано (табл. 1).

Значительных различий в насыщении дуоденальной желчи ХС у пациентов с СД 1-го и 2-го типа не отмечено. Однако индекс Томаса—Хофманна в пузырной порции желчи в обеих группах больных СД был достоверно более высоким, чем в контрольных группах, а у больных СД 2-го типа приближался к единице, т.е. создавалась реальная вероятность инициации холелитогенеза (табл. 2).

Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови у пациентов с холелитиазом и СД 2-го типа было значительно увеличено, а концентрация ХС ЛПВП снижена в сравнении с таковой у лиц из контрольной группы 2. У больных с холелитиазом и СД 1-го типа эта закономерность определялась только для концентрации ХС. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с холелитиазом и СД 2-го типа содержание ОХС в сыворотке было на 25% больше, а концентрация ТГ — на 80% выше, чем в аналогичной группе больных СД 1-го типа (табл. 3).

Изучение липидного состава дуоденальной желчи позволило обнаружить значительное повышение насыщения желчи ХС у пациентов с холелитиазом и СД 2-го типа как в сравнении с контрольной группой 2, так и при сопоставле-

нии с показателями у лиц с холелитиазом и СД 1-го типа. В то же время у больных холелитиазом и СД 1-го типа индекс Томаса—Хофманна в пузырной порции желчи был на 44% выше, чем у лиц из контрольной группы 1 (табл. 4).

Ассоциация СД и холелитиаза известна в течение длительного времени [14, 15]. В большей степени изучены изменения липидного метаболизма, связанные с инсулинорезистентностью, при наличии которых повышается вероятность развития сопутствующих заболеваний при СД 2-го типа [16]. Так, при диабетической дислипидемии значительно увеличивается кардиоваскулярный риск [17]. Одним из возможных механизмов, обуславливающих ассоциацию углеводного и липидного обмена, может являться функционирование *фарнезоидных X-рецепторов* (FXR), которые являются основным регулятором ключевых механизмов и этапов транспорта желчных кислот [18]. В настоящее время установлено, что FXR также контролируют метаболизм ТГ с помощью регулирования печеночного липогенеза и активации окислации жирных кислот и играют ключевую роль в обеспечении гомеостаза глюкозы [19].

Заключение

Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови и насыщение желчи ХС у больных холелитиазом и СД 2-го типа повышены в большей степени, чем у пациентов с ЖКБ и СД 1-го типа. Вместе с тем СД 1-го типа также ассоциирован с нарушениями липидного метаболизма и вероятностью образования желчных камней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Lammert F., Acalovschi M., Ercolani G. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016;65(1):146-81.
2. Portincasa P., Di Ciaula A., de Bari O. et al. Management of gallstones and its related complications. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(1):93-112.
3. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39(2):171-83.
4. Wang W., Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J* 2014;35(9):1005-12.
5. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(31):4215-20.
6. Erion D.M., Park H.J., Lee H.Y. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities. *BMB Rep* 2016; 49(3):139-48.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет 2015;18(1S):1-112 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharniy diabet* 2015; 18 (1S): 1-112].
8. Abel L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952;195(1):357-66.
9. Тутов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в липопротеидах. Лаб дело 1979;(1):36-41 [Titov V.N., Brenner Ye.D., Khaltayev N.G. The method and diagnostic significance of the study of the content of cholesterol in lipoproteins. *Lab delo* 1979;(1):36-41].
10. Sullivan D.R., Kruijswijk Z., West C.E. et al. Determination of serum triglycerides by an accurate enzymatic method not affected by free glycerol. *Clin Chem* 1985;31(7):1227-8.
11. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина желчи. Лаб дело 1978;(3):149-53 [Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.L., Kasatkina M.G. Determination of the content of bile acids and bile cholesterol. *Lab delo* 1978;(3):149-53].
12. Muraca M., Vilei M.T., Miconi L. et al. A simple method for the determination of lipid composition of human bile. *J Lipid Res* 1991;32(2):371-4.
13. Thomas P.J., Hofmann A.F. A simple calculation of the lithogenic index of bile: expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterology* 1973;65(4):698-700.
14. Григорьева И.Н., Ямлиханова А.Ю. Частота сочетания желчнокаменной болезни и сахарного диабета. Экспер и клин гастроэнтерол 2011;(4):99-102 [Grigor'yeva I.N., Yamlikhanova A.Y. Frequency of combination of cholelithiasis and diabetes mellitus. *Ekspert i klin gastroenterol* 2011;(4):99-102].
15. Liu C.M., Hsu C.T., Li C.Y. et al. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. *World J Gastroenterol* 2012;18(14):1652-9.
16. Erion D.M., Park H.J., Lee H.Y. et al. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities. *BMB Rep* 2016;49(3):139-48.
17. Filippatos T., Tsimihodimos V., Pappa E., Elisaf M. et al. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2017. doi: 10.2174/1570161155666170201105425. [Epub ahead of print].
18. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013;(5):32-45 [Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Nuclear receptors in regulation of transport and metabolism of bile acids. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; (5):32-45].
19. Jiao Y., Lu Y., Li X.Y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36(1):44-50.