



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-75-79

## Повышение уровня аммиака и его связь с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью

Шавкута Г.В., Шнюкова Т.В., Колесникова Е.С., Кручинин В.В., Лютова А.К., Тимченко А.С.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

## Increased ammonia levels and its association with visceral obesity and insulin resistance

G. V. Shavkuta, T. V. Shnyukova, E. S. Kolesnikova, V. V. Kruchinin, A. K. Lyutova, A. S. Timchenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Russia

**Для цитирования:** Шавкута Г.В., Шнюкова Т.В., Колесникова Е.С., Кручинин В.В., Лютова А.К., Тимченко А.С. Повышение уровня аммиака и его связь с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;169(9): 75–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-75-79

**For citation:** Shavkuta G. V., Shnyukova T. V., Kolesnikova E. S., Kruchinin V. V., Lyutova A. K., Timchenko A. S. Increased ammonia levels and its association with visceral obesity and insulin resistance. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 75–79. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-75-79

### Резюме

Гипераммониемия рассматривается как значимый триггерный фактор прогрессирования болезней печени, начиная со стадии стеатоза. Также имеется связь между высоким уровнем аммиака и метаболическим синдромом. В статье обсуждается связь гипераммониемии с нарушением углеводного обмена. Вероятно, что повышение аммиака ассоциируется с увеличением количества висцерального жира и может быть предиктором развития инсулинорезистентности как ключевого фактора нарушений углеводного обмена

✉ *Corresponding author:*

**Шавкута  
Галина Владимировна**  
Galina V. Shavkuta  
semmed@mail.ru

### Summary

Hyperammonemia is considered as a significant trigger factor in the progression of liver diseases, starting from the stage of steatosis. There is also a link between high levels of ammonia and metabolic syndrome. The article discusses the relationship of hyperammonemia with a violation of carbohydrate metabolism. It is likely that an increase in ammonia is associated with an increase in visceral fat and may be a predictor of the development of insulin resistance as a key factor in carbohydrate metabolism disorders

**Keywords:** hyperammonemia, visceral fat, insulin resistance, prediabetes, diabetes mellitus, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, numerical relationship test.

В настоящее время в медицинской литературе большое внимание уделяется аммиаку, а его повышение рассматривается в качестве значимого триггерного фактора развития и прогрессирования болезней печени. Аммиак является важным источником азота, который участвует в метаболизме аминокислот, синтезе белка и гомеостазе рН. Аммиак является токсичным соединением и в организме присутствует преимущественно в ионизированной форме в виде аммония (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) с небольшой газообразной

фракции (NH<sub>3</sub>) [1]. Повышение уровня аммиака выше 60 мкмоль/л расценивается как гипераммониемия. Доказано, что гипераммониемия приводит к высоким уровням аммиака в мозге, следствием чего является набухание астроцитов, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение мозгового обмена, нейротрансмиссии, как следствие, развитие отека мозга [2,7].

Если в более ранних источниках гипераммониемия рассматривалась только как триггерный

фактор конечной стадии хронической печеночной недостаточности, то в настоящее время доказано, что повышение уровня аммиака наблюдается уже на ранних стадиях хронических заболеваний печени. Это связывают со способностью аммиака активировать звездчатые клетки печени, снижать клеточный метаболизм, активировать профиброгенный, провоспалительный профиль звездчатых клеток, нарушать внутривнутрипеченочную гемодинамику, стимулировать эндоретикулярный стресс и индуцировать образование активных форм кислорода [3,4]. Больше всего работ посвящено изучению роли аммиака у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [5,6]. В некоторых исследованиях упоминается о возможности развития гипераммониемии у лиц с метаболическим синдромом (МС). Однако, мы не встретили работ, посвященных роли аммиака в генезе нарушений углеводного обмена (у лиц с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа).

Цель исследования: оценить риск развития гипераммониемии у лиц с комбинированными нарушениями жирового и углеводного обмена (предиабетом и сахарным диабетом 2 типа) и определить возможный вклад гипераммониемии в развитие нарушений углеводного обмена. Планировалось разделить пациентов на следующие группы: 1

пациенты с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> (с НАЖБП); 2 группа пациенты с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> (с НАЖБП без признаков нарушения углеводного обмена); 3 группа пациенты с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и предиабетом; 4 группа пациенты с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и сахарным диабетом 2 типа; 5 группа контрольная – без нарушений жирового и углеводного обмена. В ходе исследования не удалось выделить группу с нормальным индексом массы тела и НАЖБП.

Проведено одномоментное контролируемое исследование с включением 154 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с индексом массы тела выше 25 кг/м<sup>2</sup>. Средний возраст 61±8 лет. Преобладали женщины – 131 (85,06%).

В зависимости от полученных в ходе исследования результатов, все пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа – 87 пациентов с избыточной массой тела или ожирением, без нарушения углеводного обмена;

2 группа – 12 пациентов с избыточной массой тела или ожирением и предиабетом,

3 группа – 43 пациента с избыточной массой тела или ожирением и сахарным диабетом 2 типа,

4 группа – 22 пациента контрольной группы без нарушения жирового и углеводного обмена.

## Методы исследования

Клинико-физикальное обследование, биоимпедансометрия, тест связи чисел, исследование уровня аммиака в крови. Данные лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, липидограмма, С-пептид, гликированный гемоглобин) и инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) получали из амбулаторных историй болезни. Биоимпедансометрию проводили на мониторе состава массы тела Tanita InnerScan. Оценивали следующие показатели: вес, индекс массы тела, уровень висцерального жира (за норму принимали значение от 1 до 12%). Определение

уровня аммиака в крови производили с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA – 4140 (Япония). Для анализа использовалась капиллярная кровь. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3. Применяли параметрические (тест Тьюки, t-критерий Стьюдента) и непараметрические методы (критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для изучения связи между количественными переменными рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты исследования

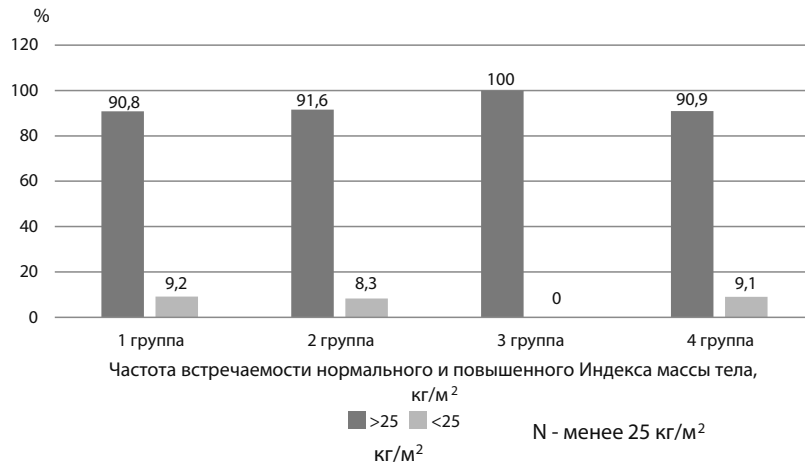
Полученные в ходе исследования результаты показывают, что во всех исследуемых группах преобладали пациенты с избыточной массой тела или ожирением, а в 3 группе (больные с сахарным диабетом 2 типа) их было 100%. Среднее значение (M-среднее) ИМТ у всех пациентов составило  $33,97 \pm 5,22$  кг/м<sup>2</sup> (диаграмма 1).

Самый высокий показатель висцерального жира выявлялся во 2 группе (диаграмма 2), то есть у пациентов с предиабетом. Объяснить полученный результат сложно, в связи с тем, что количество больных в этой группе небольшое. Мы проанализировали амбулаторные истории и оказалось, что все они имели повышенный уровень глюкозы крови натощак (до 6,9 ммоль/л) или показатели гликированного гемоглобина от 5,7 до 6,4%. Но либо они не были осведомлены о необходимости коррекции образа жизни, либо не выполняли указания врача

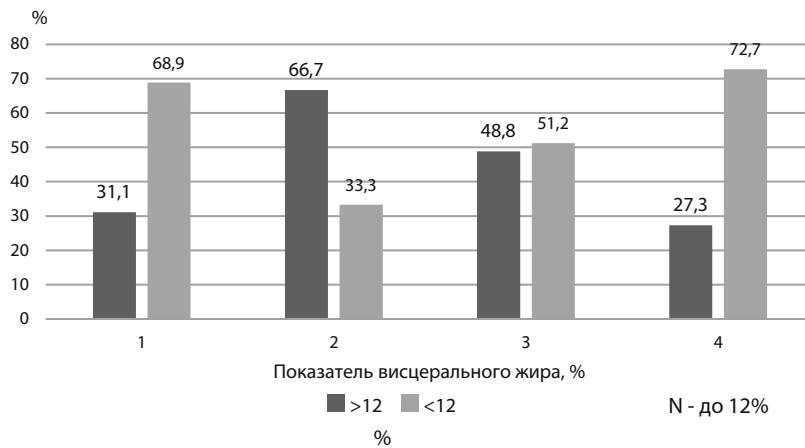
по снижению калорийности пищи и увеличению физической нагрузки, а также не получали метформин, снижающий процент висцерального жира.

Следует также отметить, что наличие висцерального жира четко коррелировало с различными нарушениями углеводного обмена как при предиабете, так и у больных с сахарным диабетом 2 типа.

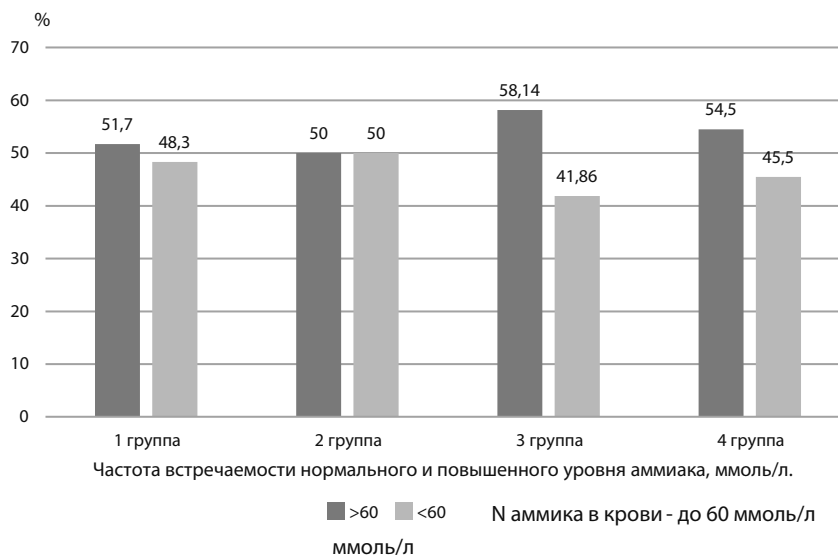
Определение аммиака в крови у пациентов во всех исследуемых группах (диаграмма 3) показало, что более подвержены риску развития гипераммониемии коморбидные пациенты, страдающие как нарушением жирового, так и нарушением углеводного обмена. А самый высокий риск развития гипераммониемии имеют пациенты, имеющие висцеральное ожирение (количество висцерального жира по результатам биоимпедансометрии более 12%, ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), НАЖБП и сахарный диабет 2 типа. По



**Диаграмма 1.**  
Частота встречаемости нормального и повышенного ИМТ у пациентов различных групп.



**Диаграмма 2.**  
Содержание висцерального жира у пациентов различных групп.



**Диаграмма 3.**  
Уровень аммиака у пациентов различных групп.

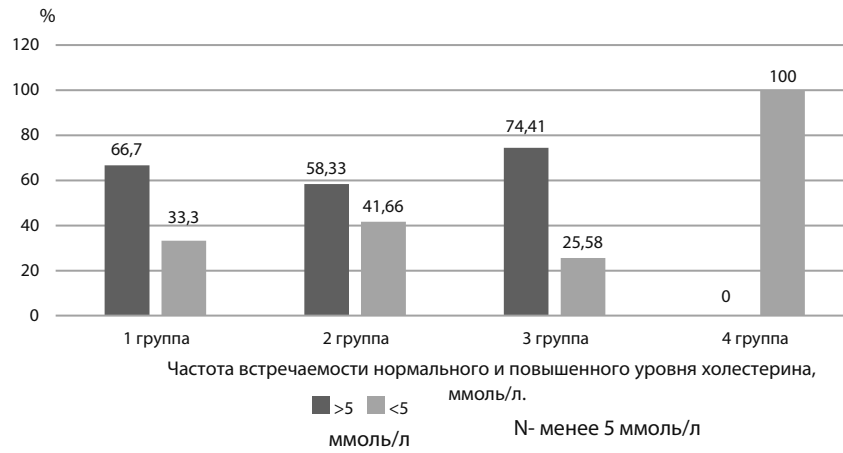
результатам проведенного исследования оказалось, что висцеральное ожирение коррелирует с повышением ( $rs\ 0,2419$ ,  $p<0,05$ ) уровня аммиака в крови. В связи с этим можно предположить взаимосвязь гипераммониемии и инсулинорезистентности, которая напрямую ассоциирована с висцеральным ожирением. Не исключена роль гипераммониемии как одного из триггерных факторов инсулинорезистентности (можно предположить, что появление висцерального жира само по себе

приводит к развитию гипераммониемии и только потом к развитию НАЖБП). Эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

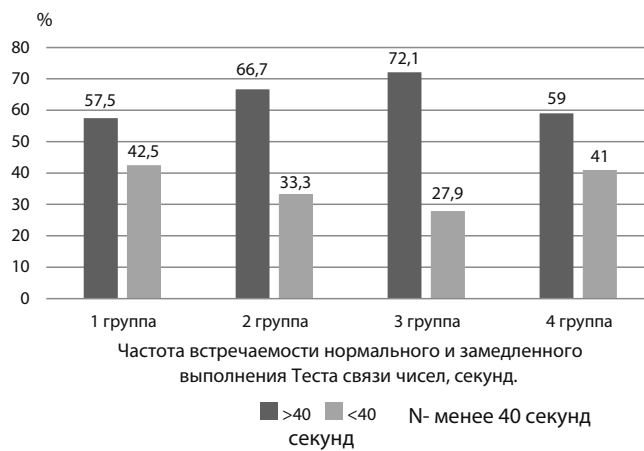
Гиперхолестеринемия коррелировала как с гипераммониемией, так и с гиперинсулинемией (диаграмма 4).

Пациентам во всех исследуемых группах проводили тест связи чисел (ТСЧ, диаграмма 5). Тестирование подтвердило наличие корреляции между гипераммониемией и нарушением

**Диаграмма 4.**  
Уровень холестерина у пациентов различных групп.



**Диаграмма 5.**  
Время выполнения теста связи чисел у пациентов различных групп.



углеводного обмена. 72,1% пациентов с сахарным диабетом 2 типа имели результаты тестирования более 40 сек.

Результаты показали наличие корреляции между уровнем аммиака и скоростью выполнения ТСЧ ( $r_s=0,39$ ,  $p=0,016$ ).

## Выводы

1. Риск развития гипераммониемии коррелирует как с нарушениями жирового, так и углеводного обмена.
2. Наибольший риск гипераммониемии имеют пациенты с высоким уровнем висцерального жира (более 12% по результатам биоимпедансометрии).
3. Требуется дальнейшего изучения влияния гипераммониемии на инсулинорезистентность у пациентов с висцеральным жиром более 12%.
4. Необходимо изучить действие на инсулинорезистентность комбинации немедикаментозных (диета, физическая активность) и медикаментозных средств, обладающих гипоаммониемическим действием (L-орнитин-L-аспартат).
5. LOLA может быть включен в состав комбинированного лечения пациентов, имеющих висцеральное ожирение, как снижающий риск развития инсулинорезистентности.

## Литература | References

1. *Matoori, S., & Leroux, J.-C.* (2015). Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 90, 55–68. doi:10.1016/j.addr.2015.04.009
2. *Hadjihambi, A., Khetan, V., & Jalan, R.* (2014). Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(12), 1685–1695. doi: 10.1517/14656566.2014.931372
3. *R.Jalan, F. De Chiara et al.* “Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension”, *Journal of hepatology*, 4, vol.64 April 2016, 823–833.
4. *Lindquist, J.N., Parsons, C.J., Stefanovic, B., and Brenner D.A.* 2004. Regulation of alpha1(I)
5. *Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г.* Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: Клиническая реальность? *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(3): 186–193. DOI: 10.20514/2226–6704–2018–8–3–186–193
6. *Ilchenko L. Y., Nikitin I. G.* Hyperammonium in patients with precirrhosis stage: clinical reality? *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(3):186–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226–6704–2018–8–3–186–193>
7. *De Chiara, F; Habtension, A; Davies, N; Andreola, F; Rombouts, K; Arias, N; Thomsen, KL; De Chiara, F; Habtension, A; Davies, N; Andreola, F; Rombouts, K; Arias, N; Thomsen, KL; Jalan, R; – view fewer* (2017). Presented at: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver, Amsterdam, NETHERLANDS.
8. *Wang, W., Gu, L., Verkhatsky, A., & Peng, L.* (2016). Ammonium Increases TRPC1 Expression Via Cav-1/PTEN/AKT/GSK3 $\beta$  Pathway. *Neurochemical Research*, 42(3), 762–776. doi:10.1007/s11064–016–2004-z
9. *Peacock J. L.* Oxford Handbook of Medical Statistics / J.L. Peacock, P.J. Peacock / Oxford University Press, 2011.