



О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, І.В. Шуть

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої  
АМН України», Харків

## Вплив сироваткового рівня адипонектину на вираженість неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла

### Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, адипонектин, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність.

Нині неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним з найпоширеніших захворювань в гепатології, яке призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і смерті. Це зумовлено насамперед високим ризиком прогресування НАЖХП та розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), печінкової недостатності і гепатоцелюлярної карциноми. Загальна поширеність НАЖХП у популяції становить від 10 до 40 %, тоді як частота НАСГ — 2–4 % [6, 9]. Максимальний ризик розвитку НАЖХП відмічено в групі осіб з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2), ожирінням, гіпертригліцеридемією. За даними різних авторів, частота НАЖХП у хворих ЦД-2 і ожирінням варіює від 70 до 100 %. При цьому ЦД-2 або порушення толерантності до глюкози мають місце у 10–75 %, ожиріння — у 30–100 %, гіпертригліцеридемія — у 20–92 % пацієнтів з НАЖХП. В останні десятиліття спостерігається неухильне зростання захворюваності на НАЖХП, зокрема серед дітей [3, 4].

Відомо, що понад 80 % пацієнтів з ЦД-2 мають надлишкову масу тіла. Вісцеральний компонент абдомінального жиру пов'язаний з метаболічними розладами і несприятливим прогнозом [7]. Непрямим доказом того, що вісцеральний жир є тканиною, яка володіє прозапальною активністю, стало виявлення підвищення рівня циркулюючих цитокінів і білків гострої фази запалення у хворих із вісцеральним ожирінням [6]. Згідно з

сучасними уявленнями жирова тканина (ЖТ) розглядається як компонент сполучної тканини, яка екстенсивно навантажена адипоцитокинами — клітинами з гормональними властивостями [7]. Серед адипоцитокінів, які секретуються жировою тканиною і впливають на розвиток НАЖХП, найбільшої уваги заслуговує адипонектин. Відомо, що зниження рівня адипонектину спостерігається при різних станах, пов'язаних з інсулінорезистентністю, таких як атеросклероз, метаболічний синдром тощо. При ожирінні і ЦД-2 знижується експресія рецепторів адипонектину [10–12]. Проте залишається спірним питання щодо рівня адипонектину у хворих з різним ступенем стеатозу печінки. Триває пошук нових предикторів прогнозу перебігу неалкогольного стеатозу печінки для запобігання прогресуванню захворювання.

Мета дослідження — оцінка впливу рівня сироваткового адипонектину у розвитку неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були 78 хворих на неалкогольний стеатоз печінки з ознаками ЦД-2, які було підтверджено клініко-біохімічними та інструментальними методами дослідження. Хворі перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України».

До групи обстеження не включали пацієнтів, які зловживали алкоголем (споживання понад 50 г етанолу/тиж для чоловіків, понад 30 г етанолу/тиж для жінок протягом останнього року); мали ознаки хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією, а також автоімунного та медикаментозного гепатиту; ознаки хвороби Коновалова — Вільсона, ідіопатичного гемохроматозу, природженої недосаттності  $\alpha_1$ -антитрипсину.

Контрольну групу склали 30 здорових донорів аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі. Середній вік обстежених хворих на НАЖХП на тлі ЦД-2 —  $(46,2 \pm 3,4)$  року. Групи були реципрокні за віком (20–60 років), кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі, а також наявністю жирової інфільтрації печінки ( $p > 0,05$ ).

Дослідження гепатобіліарної системи проводили нза допомогою ультразвукової діагностичної системи Phillips IU (США) конвексним мультисистотним датчиком 2–5 МГц. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки.

Пацієнти були розподілені на три групи відповідно до ступеня стеатозу печінки за даними ультразвукового дослідження: I група ( $n = 29$ ) — стеатоз печінки не перевищує 33 % паренхіми (стеатоз 1-го ступеня); II група ( $n = 30$ ) — стеатоз печінки охоплює 33–66 % паренхіми (стеатоз 2-го ступеня); III група ( $n = 19$ ) — стеатоз печінки перевищує 66 % паренхіми (стеатоз 3-го ступеня). Тривалість захворювання у пацієнтів з НАСЗ становила  $(5,2 \pm 2,6)$  року.

Для верифікації діагнозу застосовували біохімічні, імуноферментні методи дослідження, які дають змогу оцінити функціональний стан печінки.

Біохімічні показники крові (активність амінотрансфераз (АСТ, АЛТ), гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП)) визначали за стандартними загальноприйнятими методиками, які є найбільш інформативними для НАСЗ. Ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer визначали рівень загальноного холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) з використанням набору реактивів фірми Human (Німеччина).

Для оцінки стану вуглеводного обміну досліджували добові глікемічні профілі з визначенням рівня глюкози натщесерце до та через 90 хв після сніданку, обіду та вечері, а також о 24-й та 3-й годині. Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом. Як інформативний метод довгострокового глікемічного контролю використовували визначення глікозилизованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) за допомогою набору «Реагент» (Украї-

на) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та загального гемоглобіну за допомогою однопроменевого спектрофотометра Specol-11 (Німеччина). Радіоімунологічно визначали рівні імунореактивного інсуліну та С-пептиду з використанням стандартних наборів РІО-ИНС-ПГ1251 виробництва ХОПИБОХ (Білорусь).

Для кількісної оцінки ступеня вираженості інсулінорезистентності використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment — HOMA) з визначенням індексу HOMA-IR за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{інсулін натще (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}) / 22,5.$$

Також проводили антропометричні вимірювання з визначенням таких показників: зросту з точністю до 0,001 м; маси тіла з точністю до 0,001 кг за допомогою медичних ваг. Вирахування індексу маси тіла (ІМТ) здійснювали за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2.$$

Вимірювання довжини обводу талії (ДОТ) проводили гнучкою стрічкою на рівні пупка, довжини обводу стегон (ДОС) — на рівні трохантерних відростків з точністю до 0,001 м. Індекс талія/стегно (ІТС) вираховували за формулою:  $\text{ІТС} = \text{ДОТ} / \text{ДОС}$ ;

Антропометричні дані використовували для розрахунку частки жирової маси тіла (ЖМТ) в організмі [2] за 4-компонентною моделлю з використанням формули:

$$\text{ЖМТ} = 64,5 - 848 / \text{ІМТ} + 0,079 \cdot \text{вік} - 16,4 \cdot \text{стать} + 0,05 \cdot \text{стать} \cdot \text{вік} + 39,0 \cdot \text{вік},$$

де показник «стать» має значення 0 для жінок і 1 для чоловіків. Вік вимірюється у роках. Середньоквадратична похибка оцінки ЖМТ становить 5 % жирової маси, а коефіцієнт множинної регресії R дорівнює 0,86.

Для визначення зони абдомінальної вісцеральної та підшкірної жирової тканини (ВЖТ та ПЖТ) використовували результати сканограм, які були отримані при проведенні комп'ютерної томографії за допомогою комп'ютерного томографа HiSpeed CT/e Dual General Electric (США) на рівні пупка.

Методом імуноферментного аналізу на імуноферментному фотометрі-аналізаторі Humanreader за допомогою набору реагентів Jrgenium Laboratories Anti Biotech Oy (Фінляндія) визначали рівень адипонектину у сироватці крові.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою пакета статистичних програм Statistica, SPSS. Обчислювали середню величину (М), середню похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t), значення достовірності (p) для незалежних вибірок при порівнянні вихід-

них даних, при аналізі динаміки досліджуваних показників використовували t-критерій для зв'язаних вибірок. Для проведення регресійного аналізу застосовували програму SPSS (version 13.0 for Windows; SPSS, США).

Розходження між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності дорівнювало або було більшим за 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результати та обговорення

Більшість пацієнтів на неалкогольний стеатоз (НАСЗ) склали особи чоловічої статі середнього працездатного віку (63,5 %).

При аналізі клінічних показників залежно від ІМТ виявлено характерні ознаки у пацієнтів НАСЗ на тлі ЦД-2 (табл. 1).

Серед пацієнтів з НАСЗ на тлі ЦД-2, у яких ІМТ перевищував  $25 \text{ кг/м}^2$ , виявлено найвищу частоту клінічних ознак, які були зумовлені метаболічними порушеннями, — артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, хронічним панкреатитом та холелітіазом.

Оцінка основних антропометричних показників хворих на НАСЗ на тлі ЦД-2 засвідчила дос-

товірне ( $p < 0,05$ ) перевищення у пацієнтів ІІІ групи порівняно з І групою ІМТ (табл. 2).

Підвищення величини ІТС в обстежених хворих свідчило про андройдний тип розподілу підшкірно-жирової клітковини та розглядалося як ймовірний фактор ризику розвитку жирового ураження печінки.

Отримані дані дали підставу припустити, що в обстежених пацієнтів з НАСЗ на тлі ЦД-2 провідну роль у механізмах розвитку жирового ураження печінки відіграє інсулінорезистентність. Підтвердженням цього є те, що всі пацієнти з НАСЗ (100 %) мали абдомінальний тип розподілу жирової тканини — характерну ознаку ЦД-2.

Також виявлено підвищення величини ЖМТ, яка достовірно зростала зі збільшенням ступеня стеатозу, що було свідченням істотного внеску у розвиток стеатозу печінки різного ступеня ЖМТ. Цей факт має важливе значення та зумовлює необхідність вивчення не тільки кількісних характеристик жирової тканини, а й якісних, оскільки згідно з сучасними поглядами жирова тканина розглядається як ендокринний орган.

Таким чином, антропометричні особливості хворих НАСЗ на тлі ЦД-2 свідчили про те, що

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів залежно від ІМТ

| Клінічні ознаки                                   | Контрольна група<br>(ІМТ < 25, n = 30) | Група НАЖХП<br>(ІМТ > 25; n = 78) | p                  |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Вік, роки                                         | 5–95 %                                 | 27–62                             | 32–64              |
| Медіана                                           | 42,4                                   | 41,9                              | 0,739 <sup>1</sup> |
| Тривалість артеріальної гіпертензії (x ± s), роки | 4,8 ± 0,9                              | 6,7 ± 2,0                         | 0,002 <sup>2</sup> |
| Куріння                                           | 12 (40 %)                              | 47 (60,25 %)                      | 0,50 <sup>3</sup>  |
| Цукровий діабет 2 типу                            | 2 (6,7 %)                              | 78 (100 %)                        | 0,56 <sup>3</sup>  |
| Ішемічна хвороба серця                            | 4 (13,3 %)                             | 48 (61,5 %)                       | 0,48 <sup>3</sup>  |
| Артеріальна гіпертензія                           | 15 (50 %)                              | 58 (74,3 %)                       | 0,46 <sup>3</sup>  |
| Хронічний панкреатит                              | 8 (26,6 %)                             | 38 (48,7 %)                       | 0,33 <sup>3</sup>  |
| Холелітіаз                                        | 3 (10 %)                               | 29 (37,17 %)                      | 0,46 <sup>3</sup>  |

Примітка: x — вибіркове середнє; s — вибіркове стандартне відхилення.

<sup>1</sup> U-критерій Манна — Уїтні; <sup>2</sup> t-критерій Стюдента; <sup>3</sup> критерій  $\chi^2$ .

Таблиця 2. Основні антропометричні та клінічні характеристики залежно від ступеня стеатозу печінки (M ± m)

| Показник               | НАСЗ І (n = 29) | НАСЗ ІІ (n = 30)          | НАСЗ ІІІ (n = 19)         |
|------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| Маса тіла, кг          | 77,8 ± 2,8      | 82,8 ± 3,0 <sup>1</sup>   | 89,8 ± 3,8 <sup>1,2</sup> |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup> | 28,1 ± 1,9      | 32,2 ± 2,8 <sup>1</sup>   | 36,1 ± 2,8 <sup>1,2</sup> |
| ІТС, ум. од.           | 0,88 ± 0,04     | 0,96 ± 0,06               | 1,0 ± 0,06                |
| Частка ЖМТ             | 29,8 ± 4,8      | 42,4 ± 1,6 <sup>1,2</sup> | 46,8 ± 2,9 <sup>1,2</sup> |

Примітка. Різниця достовірна ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> при порівнянні з показниками І групи; <sup>2</sup> з показниками ІІ групи.

ступінь вираженості стеатозу печінки був тісно пов'язаний з ІМТ, співвідношенням ІТС та ЖМ в організмі.

Дослідження функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного станів виявило наявність деяких особливостей залежно від ступеня стеатозу печінки (табл. 3).

Виявлено, що у міру зростання ступеня стеатозу печінки погіршується функціональний стан печінки — пригнічується цитолітична активність печінки (за показниками АСТ, АЛТ) та зростає рівень мембранозв'язувального ферменту — ГГТП, який останнім часом розглядають як ранній маркер кардіоваскулярних подій. У хворих на НАСЗ на тлі ЦД-2 зафіксоване вірогідне підвищення рівня ЗХС у всіх групах. При цьому різниці між групами I і II не було, а показники пацієнтів III групи перевищували аналогічні показники хворих з інших груп ( $p < 0,05$ ). Рівень ТГ був вірогідно підвищеним у хворих с НАСЗ III ступеня. Вміст ТГ між досліджуваними групами достовірно відрізнявся ( $p < 0,05$ ). Рівень інших атерогенних фракцій ліпідів — ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ вірогідно був вищим у пацієнтів III групи ( $p < 0,05$ ). Концентрація у сироватці крові

антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ, навпаки, була нижчою у цих пацієнтів порівняно з I групою, яка мала мінімальні вияви стеатозу печінки. У цих хворих рівень загального ХС та ХС ЛПНЩ вірогідно був вищим, ніж в інших групах.

Таким чином, у більшості обстежених хворих на НАСЗ спостерігали порушення ліпідного обміну, які залежали від його ступеня і які можна розглядати як несприятливий фактор розвитку НАСЗ на тлі ЦД-2.

Аналіз вуглеводного стану у хворих на НАСЗ на тлі ЦД-2 виявив наявність гіперглікемії натще та через 2 год після навантаження глюкозою, а також збільшення відносного вмісту глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ), який перевищував показники практично здорових осіб, що свідчило про незадовільну компенсацію вуглеводного профілю. У всіх хворих були ознаки інсулінорезистентності (ІР) — базальної та стимульованої гіперінсулінемії. Величина НОМА-ІР та рівень інсуліну були максимальними у пацієнтів з НАСЗ 3-го ступеня, хоча не відмічено достовірної різниці між показниками I і II груп. Таким чином, розвиток НАСЗ на тлі ЦД-2 спостерігається в умовах інсулінорезистентності.

Таблиця 3. Основні метаболічні показники залежно від ступеня стеатозу печінки у хворих на ЦД-2 ( $M \pm m$ )

| Показник               | Контрольна група<br>(n = 30) | НАСЗ I<br>(n = 29)   | НАСЗ II<br>(n = 30)      | НАСЗ III<br>(n = 19)       |
|------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|
| АСТ, ммоль/л           | $0,45 \pm 0,06$              | $0,48 \pm 0,07$      | $0,46 \pm 0,4$           | $0,68 \pm 0,6^{K,1}$       |
| АЛТ, ммоль/л           | $0,58 \pm 0,09$              | $0,46 \pm 0,2$       | $0,60 \pm 0,4$           | $0,74 \pm 0,6^{K,1}$       |
| ГГТП, ммоль/л          | $3,5 \pm 0,1$                | $6,8 \pm 0,4^K$      | $7,0 \pm 0,3^{K,1}$      | $8,68 \pm 0,6^{K,1,2}$     |
| ЗХС, ммоль/л           | $4,5 \pm 0,8$                | $5,28 \pm 0,4^K$     | $5,62 \pm 0,3^K$         | $6,25 \pm 0,4^{K,1}$       |
| ТГ, ммоль/л            | $1,8 \pm 0,4$                | $1,92 \pm 0,2$       | $2,8 \pm 0,2^K$          | $3,4 \pm 0,5^{K,1}$        |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л       | $3,35 \pm 0,29$              | $3,35 \pm 0,4$       | $3,68 \pm 0,3$           | $4,08 \pm 0,2$             |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л      | $0,52 \pm 0,06$              | $0,76 \pm 0,05$      | $0,98 \pm 0,05$          | $1,32 \pm 0,1^{K,1}$       |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л       | $1,34 \pm 0,07$              | $1,1 \pm 0,06$       | $1,0 \pm 0,09$           | $0,76 \pm 0,04^{K,1,2}$    |
| Глюкоза натще, ммоль/л | $4,35 \pm 0,18$              | $6,68 \pm 1,24^K$    | $7,85 \pm 1,13^{K,1}$    | $8,05 \pm 1,28^{K,1}$      |
| $HbA_{1c}$ , %         | $4,72 \pm 0,04$              | $6,76 \pm 0,4^K$     | $8,65 \pm 0,67^{K,1}$    | $8,78 \pm 1,2^{K,1}$       |
| Інсулін, мкОД/мл       | $5,1 \pm 0,5$                | $11,28 \pm 0,40^K$   | $15,7 \pm 2,2^{K,1}$     | $20,4 \pm 3,2^{K,1,2}$     |
| НОМА-ІР                | $1,4 \pm 1,2$                | $4,0 \pm 0,14^K$     | $4,46 \pm 1,30^K$        | $5,42 \pm 1,15^{K,1,2}$    |
| ПЖТ, см <sup>2</sup>   | $118,6 \pm 52,4$             | $271,99 \pm 19,35^K$ | $289,20 \pm 58,68^{K,1}$ | $388,00 \pm 64,37^{K,1,2}$ |
| ВЖТ, см <sup>2</sup>   | $68,24 \pm 28,10$            | $90,44 \pm 39,15^K$  | $98,62 \pm 43,90^{K,1}$  | $102,49 \pm 10,2^{K,1,2}$  |

Примітка. Різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні: <sup>K</sup> з показниками контрольної групи;

<sup>1</sup> з показниками хворих зі стеатозом печінки 1-го ступеня; <sup>2</sup> з показниками хворих зі стеатозом печінки 2-го ступеня.

Таблиця 4. Вміст адипонектину у пацієнтів залежно від ступеня стеатозу печінки ( $M \pm m$ ), нг/мл

| Показник    | Контрольна група<br>(n = 30) | НАСЗ I<br>(n = 29)         | НАСЗ II<br>(n = 30)        | НАСЗ III<br>(n = 19)         |
|-------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Адипонектин | 10,20 $\pm$ 2,6              | 8,5 $\pm$ 1,6 <sup>к</sup> | 7,2 $\pm$ 2,4 <sup>к</sup> | 6,6 $\pm$ 1,8 <sup>к,1</sup> |

Примітка. Різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні: <sup>к</sup> з показниками контрольної групи;

<sup>1</sup> з показниками хворих зі стеатозом печінки 1-го ступеня.

При порівнянні величини ВЖТ залежно від ступеня стеатозу печінки відмічено, що пацієнти з III групи мали достовірно вищі показники порівняно з хворими I та II груп. Чоловіки мали вищі показники ВЖТ, тоді як показники ПЖТ у жінок достовірно перевищували аналогічні у чоловіків ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3).

З отриманих даних стає очевидним, що суттєвий вплив на розвиток стеатозу печінки різного ступеня у хворих ЦД-2 мають не тільки показники ліпідограми та стану інсулінорезистентності (за величиною НОМА-IR), а й ІМТ, частка ЖМТ та ВЖТ, що, ймовірно, зумовлено накопиченням надлишку у вісцеральних жирових депо, які синтезують гормонально активні речовини.

З огляду на те, що, з одного боку, ІР унаслідок пригнічення окиснення ліпідів і збільшення вмісту жирних кислот та синтезу тригліцеридів є ключовим чинником у розвитку «жирної» печінки, а з другого — що ІР, ожиріння і цукровий діабет характеризуються підвищеною експресією і продукцією цитокінів-адипоцитокінів, які виробляються жировою тканиною [5, 13], нами проведено вивчення вмісту адипонектину у пацієнтів з НАСЗ залежно від його ступеня (табл. 4).

Виявлено достовірне зниження рівня адипонектину зі зростанням ступеня стеатозу ( $p < 0,05$ ).

Згідно з літературними даними, зміни рівня адипонектину відбуваються у пацієнтів переважно на стадії вираженого стеатозу печінки і більшою мірою НАСГ [14]. У нашому дослідженні показано, що достовірне зниження вмісту адипонектину ( $p < 0,05$ ) спостерігається вже на першому етапі формування стеатозу печінки, що свідчить про те, що рівень адипонектину можна розглядати як ранній маркер формування стеатозу печінки.

Низькі концентрації адипонектину у пацієнтів з НАСЗ, можливо, свідчать про патогенетичний механізм, який спричиняє зміну метаболізму ліпідів у гепатоцитах та акумуляцію жиру. Є дані, отримані в дослідженнях на експериментальній моделі НАЖХП, про те, що високий рівень адипонектину має захисний ефект, стримуючи синтез жирних кислот за рахунок інгібування асу1-СоА-карбоксилази та експресії жирнокислотної синтази. Зменшення активності останньої призводить до зниження рівня малоніл-СоА, який відомий як карнітін-пальмітоїлтранс-

фераза-1. Тому зміна рівня адипонектину при НАЖХП може спричинити посилення синтезу жирних кислот, накопичення тригліцеридів та знизити жирно-кислотне окиснення [15, 16].

Припускається, що адипонектин може стримувати розвиток стеатозу печінки різного ступеня. Наявність достовірної різниці у рівнях адипонектину у пацієнтів трьох груп дає підставу для висновку про те, що периферична концентрація адипонектину не завжди відображує його концентрацію в порталній вені або про те, що відмінності в експресії адипокінових рецепторів, можливо, відіграють роль у прогресуванні НАСЗ та формуванні НАСГ.

Для виявлення ролі адипонектину в розвитку НАСЗ було проведено кореляційний аналіз (табл. 5).

Високий рівень зв'язку між вмістом адипонектину і ВЖТ та часткою ЖМТ є доказом зростання вірогідності розвитку НАСЗ у міру збільшення об'єму вісцерального жиру в умовах, коли вірогідно знижується протекторна роль адипонектину.

Отримані дані демонструють, що розвиток НАСЗ у хворих на ЦД-2 в умовах гіпоадипонектинемії пов'язаний не тільки з ІР, характером жиророзподілу, а і з об'ємом вісцеральної жирової тканини.

Таблиця 5. Показники кореляційних зв'язків між рівнем адипонектину та антропометричними, біохімічними показниками і показниками жиророзподілу у хворих на НАСЗ

| Показник   | Коефіцієнт кореляції (r) | Рівень значущості (p) |
|------------|--------------------------|-----------------------|
| Вік        | 0,395                    | 0,001                 |
| ІМТ        | -0,106                   | 0,050                 |
| Інсулін    | -0,417                   | 0,010                 |
| НОМА-IR    | -0,448                   | 0,010                 |
| ТГ         | -0,303                   | 0,010                 |
| АЛТ        | -0,192                   | 0,001                 |
| Частка ЖМТ | -0,524                   | 0,001                 |
| ПЖТ        | 0,246                    | 0,001                 |
| ВЖТ        | -0,647                   | 0,001                 |

Таблиця 6. **Предиктори розвитку НАСЗ**

| Предиктор          | Коефіцієнт регресії | Стандартна похибка | Рівень значущості (p) |
|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Глюкоза натще      | 0,868 ± 0,425       | < 0,0798           | < 0,001               |
| НОМА-IR            | 0,587 ± 0,184       | < 0,0027           | < 0,0008              |
| Адипонектин, нг/мл | 0,268 ± 0,162       | < 0,1054           | < 0,0008              |

Наявність зворотного сильного кореляційного зв'язку між рівнем адипонектину та II, III ступенем стеатозу печінки (відповідно  $r = -0,54$ ;  $r = -0,68$ ;  $p < 0,001$ ) підтверджує участь адипонектину в альтерації печінкової гемодинаміки на етапі трансформації стеатозу в стеатогепатит.

Для уточнення незалежних предикторів розвитку НАСЗ у хворих на ЦД-2 проведено регресійний аналіз. Результати мультиваріантного регресійного аналізу свідчать, що незалежними предикторами розвитку стеатозу печінки у хворих на ЦД-2 з високою вірогідністю можуть бути гіпоадипонектинемія, показник НОМА-IR та рівень глюкози натще (табл. 6).

Результати проведеного дослідження підтверджують роль адипонектину в запобіганні розвитку печінкової недостатності, що узгоджується з гіпотезою про те, що дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів, можливо, відіграє патогенетичну роль у розвитку прогресування патологічного процесу в печінці при НАЖХП. Отримані дані доводять існування тісного взаємозв'язку між жировою тканиною і печінкою. Можливо, головну роль у зв'язку між цукровим діабетом 2 типу і жировою хворобою печінки відіграє рівень адипонектину.

## Висновки

Розвиток НАСЗ на тлі ЦД-2 спостерігається в умовах інсулінорезистентності.

У пацієнтів ЦД-2 вираженість стеатозу печінки тісно пов'язана з ІМТ, співвідношенням ІТС та частки ЖМТ в організмі.

Показано, що у міру збільшення ступеня стеатозу печінки в умовах ІР не тільки погіршується функціональний стан печінки, а і посилюється тяжкість дисліпідемії, що можна розглядати як несприятливий фактор ризику розвитку захворювання.

Доведено, що достовірне зниження рівня адипонектину відбувається вже на першому етапі формування стеатозу печінки, що свідчить про те, що вміст адипонектину можна розглядати як ранній маркер формування стеатозу печінки.

Незалежними предикторами розвитку НАСЗ у хворих на ЦД-2 є гіпоадипонектинемія, НОМА-IR та рівень глюкози натще.

Наявність статистично значущих прямих кореляційних взаємозв'язків між рівнем адипонектину та метаболічними показниками свідчить про те, що розвиток НАСЗ у хворих на ЦД-2 в умовах гіпоадипонектинемії пов'язаний не тільки з ІР, характером жиророзподілу, а і з об'ємом вісцеральної жирової тканини.

## Список літератури

- Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани // Проблемы эндокринологии.— 2009.— Vol. 55 (1).— С. 44—50.
- Пристапюк О.М., Бодян М.В. Жирова маса тіла у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням // Міжнарод. ендокринолог. журн.— 2009.— № 2 (20).— С. 9—14.
- Balmer M.L., Joneli J., Schoepfer A. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease // Clin. Science.— 2010.— Vol. 119.— P. 431—436.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study // Hepatology.— 2007.— Vol. 46.— P. 1387—1391.
- Dogru T., Erzin C.N., Tapan S. et al. Adipocytokine levels in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology.— 2009.— Vol. 50 (1).— P. 326—327.
- Gade W., Schmit J., Collins M., Gade J. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome // Clin. Lab. Sci.— 2010.— № 23 (1).— P. 51—61.
- 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 (1).— P. 36—41.
- Hagymasi K., Reismann P., Racz K., Tulassay Z. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil.— 2009.— Vol. 150 (48).— P. 2173—2181.
- Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease // AJR.— 2008.— Vol. 190.— P. 993—1002.
- Lemoine M., Capeau J., Bastard J.P., Serfaty L. Adipokines and nonalcoholic fatty liver disease: authors' reply // Liver Int.— 2010.— Vol. 38 (4).— P. 1886—1892.
- Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders // Curr. Pharm. Des.— 2010.— Vol. 18 (6).— P. 984—991.
- Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Diabetes, Obesity and Metabolism.— 2010.— Vol. 12.— P. 365—383.
- Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. et al. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin // Med. Hypotheses.— 2010.— Vol. 74 (6).— P. 1089—1090.
- Wong V.W., Hui A.Y., Tsang S.W. et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2006.— N 4 (9).— P. 1154—1161.
- Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S., Frezza E.E. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article // Dig. Dis. Sci.— 2009.— Vol. 54 (9).— P. 1847—1856.
- Wysocki H. Adiponectin — is no change surprising? // Kardiolog. Pol.— 2010.— Vol. 68 (1).— P. 21.

О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, И.В. Шуть

## Влияние сывороточного уровня адипонектина на выраженность неалкогольного стеатоза печени у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела

Показано, что развитие неалкогольного стеатоза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии зависит от индекса массы тела, процент жировой ткани, дислипидемии и уровня адипонектина в сыворотке крови. Независимыми предикторами развития неалкогольного стеатоза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа являются гипoadипонектинемия, HOMA-IR и уровень глюкозы натощак. Полученные данные подтверждают наличие тесной связи между жировой тканью и печенью. Вероятно, главную роль в связи между сахарным диабетом 2 типа и жировой болезнью печени играет уровень адипонектина.

BO.Ya. Babak, O.V. Kolesnikova, I.V. Shut

## Influence of the serum adiponectins level on the intensity of nonalcoholic liver steatosis in patients with 2 type diabetes mellitus and excessive body mass

It has been shown that progression of the nonalcoholic liver steatosis in patients with 2 type diabetes mellitus in conditions of insulin resistance and hyperinsulinemia depends on the body mass index, percent of fatty tissue, dyslipidemia and serum adiponektin levels. It has been revealed that hypoadiponectinemia, HOMA-IR and fasting glucose levels are the independent predictors of nonalcoholic liver steatosis development in patients with type 2 DM. The obtained data confirm the presence of close correlation between fatty tissue and liver. The adiponectin levels probably play an important role in the correlation of type 2 DM and fatty liver disease.

---

### Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а  
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

*Стаття надійшла до редакції 19 січня 2011 р.*