



О.В. Степанова¹, Н.О. Кравченко²

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Інститут терапії АМН України імені Л.Т. Малої», Харків

Діагностування інсулінорезистентності за допомогою поєднання критеріїв для метаболічного синдрому (АТР ІІІ) та неалкогольної жирової хвороби печінки

Ключові слова

Метаболічний синдром, жирова печінка, діагностичні критерії, ліпіди, піоглітазон.

Модифіковані критерії Adult Treatment Panel III (АТР ІІІ) для діагностики метаболічного синдрому (МС) включають: гіпертензію (систоличний/діастолічний тиск крові $\geq 130/85$ мм рт. ст.), гіпертригліцеридемію (рівень тригліцеридів натще ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (< 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у чоловіків та < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у жінок), порушення метаболізму глюкози (100–126 мг/дл (5,6–7,0 ммоль/л)) або порушення толерантності до глюкози (рівень глюкози в сироватці крові ≥ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) через 2 год після тесту навантаження глюкозою), або абдомінальне ожиріння з урахуванням специфічних етнічних критеріїв (для європейців обвід талії > 94 см у чоловіків і > 80 см у жінок) [2, 11, 17]. Для встановлення діагнозу МС потрібна наявність трьох критеріїв. Підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) свідчить про жирову печінку — стан, який характеризується інсулінорезистентністю (ІР) і високим ризиком розвитку діабету [1, 10, 12, 19]. Порушення метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів, а також підвищення показників оксидативного стресу спричиняє акумуляцію жиру в печінці та ІР. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується накопиченням ліпідів у гепатоцитах та інфільтрацією в інші органи (скелетні м'язи, міокард, підшлункову залозу), спричиняє ліпотоксичні процеси [1, 2] і розвиток діабету. Кількість жиру печінки прямопорційно корелює зі ступенем ІР незалежно від маси тіла [3, 8], і цей зв'язок зумовлений порушенням функції пригнічення інсуліном ендогенної продукції глюкози.

Згідно з результатами досліджень, у 70–80 % осіб з ожирінням діагностовано НАЖХП і у 15–20 % — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). 50–100 % пацієнтів з НАСГ страждають від ожиріння [5, 20], у 50–60 % діагностують гіпертензію і порушення ліпідного обміну.

В Україні статистичні дані щодо зв'язку між НАЖХП і МС відсутні. Етіологія НАЖХП залишається невизначеною, але виявлено тісний зв'язок цієї патології з ІР. Наявність ІР відмічено у 98 % пацієнтів з НАЖХП, і понад 80 % з них мають критерії МС [6].

Таким чином, НАЖХП є характерною ознакою МС [9, 12]. Згідно із сучасними уявленнями про роль вісцерального жиру його розглядають як окремий ендокринний орган, здатний до продукування різних гормонів та біологічно активних речовин [2, 5]. ІР є чинником, що підвищує кардіоваскулярний ризик [4, 7]. Печінка — основна мішень ураження при ІР, яка є чинником ризику прогресування жирової печінки в НАСГ, з притаманним цьому стану запаленням та ризиком прогресування цирозу. НАЖХП пов'язана з ІР, дисліпідемією, ожирінням, гіпертензією та діабетом.

Таким чином, НАЖХП є характерною ознакою МС [9, 12]. Згідно із сучасними уявленнями про роль вісцерального жиру його розглядають як окремий ендокринний орган, здатний до продукування різних гормонів та біологічно активних речовин [2, 5]. ІР є чинником, що підвищує кардіоваскулярний ризик [4, 7]. Печінка — основна мішень ураження при ІР, яка є чинником ризику прогресування жирової печінки в НАСГ, з притаманним цьому стану запаленням та ризиком прогресування цирозу. НАЖХП пов'язана з ІР, дисліпідемією, ожирінням, гіпертензією та діабетом.

том. НАЖХП та НАСГ також вважають незалежними чинниками кардіоваскулярного ризику [7, 13–16, 18]. Припускають, що НАЖХП є більш значущим предиктором ІР порівняно з критеріями АТР ІІІ. Ознаки МС слабо корелюють з ІР у загальній популяції, і цей взаємозв'язок знижується за відсутності ожиріння та діабету [4, 8, 9].

Мета дослідження — оцінка зв'язку між критеріями МС, наявністю НАЖХП та ІР.

Матеріали та методи

Обстежено 113 осіб (жінок — 52, чоловіків — 61) з ІР (рівень глюкози через 2 год після проведення тесту навантаження глюкозою — 7,8–11,1 ммоль/л та НОМА-ІР-ІРІ > 2,5). Пацієнти були розподілені на групи залежно від чутливості до інсуліну та рівня АЛТ. Антропометричні дослідження включали визначення маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле.

Визначали артеріальний тиск крові. Рівень ліпідів у сироватці крові визначали ферментативним методом згідно з інструкціями, вміст глюкози натще — глюкозооксидазним методом, імунореактивного інсуліну — імуноферментним методом згідно з інструкцією (DRG Products, Німеччина), НОМА-ІР — за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін натще (мкОд/мл)} \cdot \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

Активність ферментів печінки (АЛТ, АСТ) визначали клінічним методом.

Діагноз НАЖХП встановлювали за даними УЗД (IU22 Philips).

Достовірність отриманих даних оцінювали за критерієм Стьюдента.

Результати та обговорення

За даними УЗД, понад 50 % пацієнтів мали жирову печінку (рис. 1).

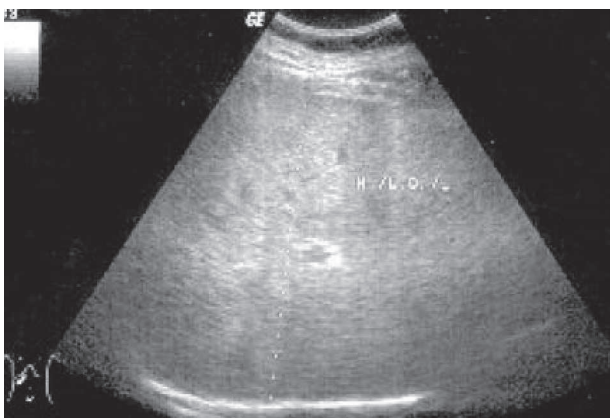


Рис. 1. Ультразвукові ознаки стеатозу печінки: гепатомегалія, підвищена ехогенність паренхіми, розмитий судинний рисунок

Виявлено 74 особи з ожирінням та рівнем глюкози > 5,6 ммоль/л. Серед них, згідно з даними УЗД, стеатоз мали 45 (60,81 %) пацієнтів. Ознаки жирової печінки виявлено у 11 (35,5 %) хворих за відсутності ожиріння та рівня глюкози > 5,4 ммоль/л. Таким чином, ожиріння значно впливає на розвиток жирової печінки.

Серед 36 осіб зі зниженим рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (гіпоальфохолестеринемія), що є одним із чинників кардіоваскулярного ризику, жирову печінку виявлено у 22 (61 %) (рис. 2).

Серед осіб з ожирінням жирову печінку мали 52 %, при поєднанні ожиріння з гіпертригліцеридемією — 58,4 %, ожиріння з гіперглікемією — 61,8 %, а при поєднанні трьох критеріїв МС — 62,3 %.

Отримані результати свідчать про те, що поєднання двох чинників ризику сприяє збільшенню накопичення жиру в печінці. Наявність двох та більше критеріїв АТР ІІІ асоціюється з суттєвим збільшенням частоти жирової печінки.

До групи пацієнтів з ІР без ожиріння, але з гіпертензією (середнє значення діастолічного артеріального тиску — $(109 \pm 5,1)$ мм рт. ст. та систолічного — $(53 \pm 4,8)$ мм рт. ст.) ввійшли 23 (20,35 %). Серед них жирова печінка виявлена у 9 (31,9 %). У пацієнтів цієї групи за відсутності зовнішніх ознак МС, таких як надлишкова маса тіла, вісцерально-абдомінальне ожиріння, складно запідозрити наявність жирової хвороби печінки.

В осіб з ІР без ожиріння і діабету наявність НАЖХП може свідчити про порушення в оксидативному балансі та ендотеліальну дисфункцію, що спричиняють підвищення кардіоваскулярного ризику [17].

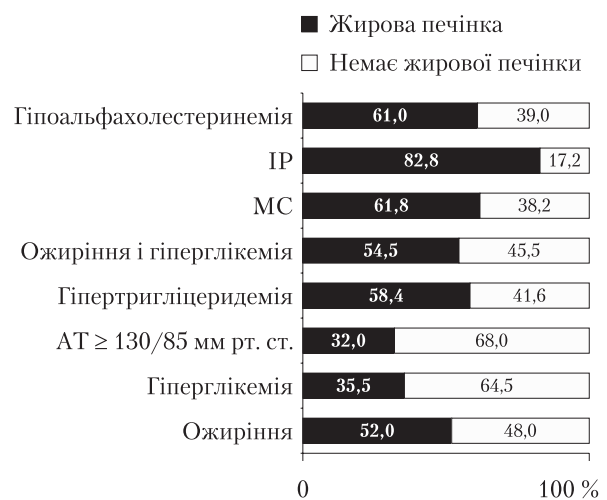


Рис. 2. Наявність жирової печінки в осіб, що задовольняють критерії АТР ІІІ

У пацієнтів без встановленого діабету та ожиріння, але з акумуляцією жиру в печінці частіше спостерігали вияви ІР порівняно з особами з вісцеральним ожирінням, визначеним за величиною обводу талії та іншими ознаками МС, які відповідають критеріями АТР ІІІ.

Серед 93 пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів (> 1,7 ммоль/л) жирову печінку виявлено у 52 (55,9 %): незначного ступеня вираженості — у 18 %, помірною — у 79 % та значною — у 3 %.

Серед 89 осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням жирову печінку мали 52 (58,4 %). Розподіл за ступенем вираженості жирової печінки майже не відрізнявся від попередньої групи і становив відповідно 17; 81 та 2 %.

Поєднання двох критеріїв (гіпертригліцеридемія та ожиріння) виявлено у 77 осіб, з них у 42 (54,5 %), за даними УЗД, діагностовано жирову печінку: незначний ступінь вираженості — у 8 %, помірний — у 78 % і значний — у 14 %. У цій групі відзначено суттєве збільшення порівняно з попередніми групами кількості осіб, які мають значний ступінь накопичення жиру в печінці (14 % проти 3 та 2 %) (рис. 3).

При поєднанні таких метаболічних порушень як підвищений рівень глюкози (понад 6,4 ммоль/л) та ожиріння (34 особи), жир у печінці виявлено у 21 (61,76 %) пацієнта. Серед них незначний стеатоз відзначено у 14,3 %, помірний — у 66,7 %, а значний — у 19,0 %.

Згідно з результатами попередніх досліджень АТР ІІІ критерії МС слабо корелюють з ІР (чутливість — 46 % і специфічність — 76 %) у загальній популяції, і цей взаємозв'язок ще слабшає за відсутності ожиріння та діабету [4].

Отримані результати свідчать, що такі критерії МС, як гіпоальфахолестеринемія, гіпертригліцеридемія, а також поєднання двох критеріїв (підвищений рівень глюкози натще + ожиріння) та більше майже однаково корелюють з жировою печінкою (відповідно 61; 58,4; 54,5; 61,2 %), а на-

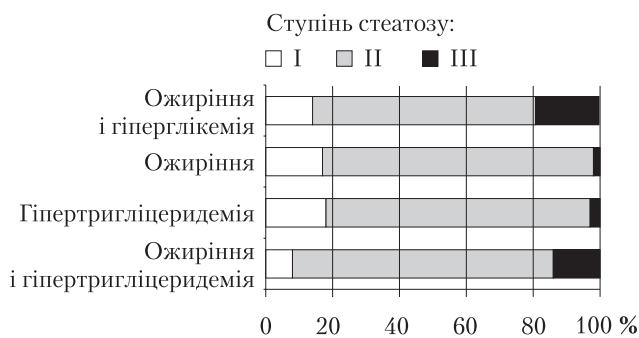


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за ступенем вираженості стеатозу (I ступінь — незначний, II — помірний, III — значний)

явність ІР підвищує цей показник до 82,8 %. Отже, ІР можна вважати важливою ознакою, яка свідчить про наявність жирової печінки, а НАЖХП є більш точним предиктором ІР порівняно з критеріями АТР ІІІ. Застосування тільки критеріїв АТР ІІІ дає змогу виявити ІР у 62 % пацієнтів. Додаткове застосування критеріїв НАЖХП підвищує чутливість методу до 83 %. Специфічність критеріїв АТР ІІІ для ІР становить 89 % з урахуванням критеріїв НАЖХП і 87 % — без них ($p = 0,002$).

У разі відсутності діабету та ожиріння діагностування ІР з великим ступенем достовірності може свідчити про наявність жирової печінки.

Серед 40 осіб з персистуюче підвищеним рівнем АЛТ (> 0,65 ммоль/л) НАЖХП виявлено у 32 (80 %). Відзначено вищий середній показник НОМА-ІР-ІРІ ($6,68 \pm 0,31$) порівняно з особами, в яких цей показник не перевищував норми ($5,67 \pm 0,50$; таблиця). Значення цього показника в 76 осіб, у яких рівень АЛТ перевищував нещодавно переглянуті норми для чоловіків та жінок (відповідно > 0,49 ммоль/л та > 0,32 ммоль/л), становило $5,12 \pm 0,33$. НАЖХП у цій групі виявлена у 51 (67,1 %) особи, з них незначний ступінь накопичення жиру в печінці виявлено у 6 (11,9 %), помірний — у 41 (80,3 %) та значний — у 4 (7,8 %).

Переглянуті норми рівня АЛТ для чоловіків і жінок більше корелюють з наявністю НАЖХП, ніж рівень АЛТ > 0,65 ммоль/л.

Порівняння осіб з НАЖХП з особами з ІР без жирової печінки дало підстави для припущення, що, по-перше, НАЖХП може тісніше корелювати з ІР порівняно з критеріями АТР ІІІ у пацієнтів без ожиріння та діабету, по-друге, ступінь вираженості жирової печінки пов'язаний з високим кардіоваскулярним ризиком у здорових осіб з ІР та надлишковою масою тіла незалежно від ступеня ІР і МС.

Порівнюючи основні критерії НАЖХП з критеріями АТР ІІІ для МС в осіб без ожиріння і діабету було встановлено, що жирову печінку діагностують за рівнем АЛТ і даними УЗД, і ці критерії тісніше пов'язані з ІР порівняно з критеріями АТР ІІІ, і що наявність НАЖХП при ІР може свідчити про дисфункцію ендотелію незалежно від МС, ожиріння.

За відсутності діабету і ожиріння, але з акумуляцією жиру у печінці у пацієнтів більшою мірою виявляються ознаки ІР порівняно з особами з вісцеральним ожирінням.

Висновки

Таким чином, ІР можна розглядати як важливу ознаку жирової печінки. НАЖХП є більш точ-

Таблиця. Показники метаболізму глюкози та вираженість НАЖХП залежно від рівня активності АЛТ

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група	Достовірність
Активність АЛТ, ммоль/л	< 0,65	> 0,65	> 0,49 (ч) > 0,32 (ж)	
Рівень глюкози натще, ммоль/л	5,64 ± 0,20	6,68 ± 0,31	6,37 ± 0,25	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,05
Рівень ІР, мкОд/мл	12,2 ± 2,35	20,02 ± 2,25	18,42 ± 2,54	p _{1,2} < 0,001; p _{1,3} < 0,05; p _{2,3} > 0,05
НОМА-ІР-ІРІ	3,06 ± 0,35	6,51 ± 0,41	5,12 ± 0,33	p _{1,2} < 0,0001; p _{1,3} < 0,001; p _{2,3} < 0,05
Ступінь вираженості НАЖХП, %				
незначний	12,3	9,4	11,9	
помірний	81,0	81,2	80,3	
значний	6,7	9,4	7,8	

ним предиктором ІР порівняно з критеріями АТР ІІІ. Застосування тільки критеріїв АТР ІІІ дає змогу виявити ІР у 62 % пацієнтів. Додаткове застосування критеріїв НАЖХП підвищує чутливість методу до 83 %.

У повсякденній клінічній практиці діагностика НАЖХП ґрунтується на хронічному підвищенні рівня ферментів печінки, даних ультрасонографії печінки, виключенні вірусної інфекції і перевірки на гепатотоксичність, включаючи алкоголь. Згідно з нещодавно запропонованими критеріями, НАЖХП діагностують за персистуюче високим

рівнем амінотрансфераз упродовж понад 6 міс (АЛТ ≥ 30 Од/л у чоловіків та 20 Од/л у жінок) [4, 6]. Рання діагностика високого кардіометаболічного ризику може бути вагомою підставою для зміни способу життя і застосування лікарських препаратів. Корекція НАЖХП фармакологічними препаратами також поліпшує чутливість до інсуліну та знижує кардіоваскулярний ризик [7, 13, 16].

Застосування критеріїв НАЖХП у поєднанні з АТР ІІІ критеріями значно поліпшує діагностику ІР. НАЖХП є незалежним предиктором НОМА-ІР-ІРІ.

Список літератури

- Andre P, Balkau B, Born C. et al. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study: the D.E.S.I.R. Study (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) // *Diabetes Metab.*— 2005.— Vol. 31.— P. 542—550.
- Bloomgarden Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 1518—1523.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J. et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study // *Diabetes Care.*— 2007.— Vol. 30.— P. 318—324.
- Cheal K.L., Abbasi F, Lamendola C. et al. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 53.— P. 1195—1200.
- Despres J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome // *Nature.*— 2006.— Vol. 444.— P. 881—887.
- Chang Y., Ryu S., Sung E., Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Chem.*— 2007.— Vol. 53.— P. 686—692.
- Hanley A.J., Williams K., Festa A. et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 53.— P. 2623—2632.
- Machado M., Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 17.— P. 823—826.
- Nannipieri M., Gonzales C., Baldi S. et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City Diabetes Study // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 1757—1762.
- Vozarova B., Stefan N., Lindsay R.S. et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes // *Diabetes.*— 2002.— Vol. 51.— P. 1889—1895.
- Olufadi R., Byrne C.D. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome // *J. Clin. Pathol.*— 2008.— Vol. 61, N 6.— P. 697—706.
- Musso G., Gambino R., Bo S. et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects // *Diabetes Care.*— 2008.— Vol. 31.— P. 562—568.
- Sato K.K., Hayashi T., Nakamura Y. et al. Liver Enzymes Compared With Alcohol Consumption in Predicting the Risk of Type 2 Diabetes: The Kansai Healthcare Study // *Diabetes Care.*— 2008.— Vol. 31, N 6.— P. 1230—1236.
- Saely C.H., Aczel S., Marte T. et al. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients // *J Clin Endocrinol Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 698—703.
- Sattar N., Scherbakova O., Ford I. et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 53.— P. 2855—2860.
- Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study // *Atherosclerosis.*— 2007.— Vol. 191.— P. 391—396.
- St-Onge M.P., Janssen L., Heymsfield S.B. Metabolic syndrome in normal-weight Americans // *Diabetes Care.*— 2004.— Vol. 27.— P. 2222—2228.
- Targher G., Bertolini L., Poli F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 3541—3546.
- Uttschneider K.M., Kahn S.E. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // *J Clin Endocrinol Metab.*— 2006.— Vol. 91.— P. 4753—4761.
- Wallace T.M., Uttschneider K.M., Tong G. et al. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat // *Diabetes Care.*— 2007.— Vol. 1.— P. 2673—2678.

Е.В. Степанова, Н.А. Кравченко

Диагностирование инсулинорезистентности при помощи объединения критериев для метаболического синдрома (АТР III) и неалкогольной жировой болезни печени

Инсулинорезистентность (ИР) вовлечена в патогенез неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Целью исследования было выяснение связи между критериями метаболического синдрома, наличием ИР и НАЖБП. НАЖБП связана с ИР, дислипидемией, ожирением и другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Применение критериев АТР III в сочетании с критериями НАЖБП позволяет выявить ИР в 83 % случаев.

O.V. Stepanova, N.O. Kravchenko

Diagnostics of the insulin resistance using the combination of criteria for metabolic syndrome (ATP III) and nonalcoholic fatty liver disease

It is well established that insulin resistance (IR) is involved in the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis. This study was aimed on the clarification of the relationship between IR and NAFLD. NAFLD is strongly associated with the IR, dyslipidemia, obesity and are risk factors of the cardiovascular diseases development. The application of the ATP III diagnostic criteria in combination NAFLD criteria enables the IR identification in 83 % of cases.

Контактна інформація

Степанова Олена Володимирівна, аспірант
E-mail: lena_1982.82@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 29 січня 2010 р.