

**Е. Г. Куринная**

ГУ «Национальный институт терапии  
имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Нарушение метаболизма липидов и аполипопротеина А1 у больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

**Цель** — изучить особенности липидного обмена у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением.

**Материалы и методы.** Обследованы 82 больных НАЖБП с сопутствующими СД 2 типа и ожирением (54 мужчины и 28 женщин). Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по соотношению полов и возрасту. Диагноз НАЖБП и степень стеатоза устанавливали на основании результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также клинко-инструментальных данных. У всех пациентов были исключены другие причины формирования жировой дистрофии печени. Измеряли окружность талии (ОТ), окружность бёдер (ОБ) и рассчитывали величину их соотношения (ОТ/ОБ). Концентрацию общего холестерина и его фракций определяли стандартными методами, аполипопротеина А1 (апоА1) — иммунотурбодиметрическим методом.

**Результаты.** У всех больных установлены изменения показателей обмена липидов и концентрации апоА1. Уровень апоА1 прогрессивно снижался по мере увеличения степени стеатоза печени. Изменения зависели от степени выраженности синдрома инсулинорезистентности, о чем свидетельствовало наличие умеренной корреляционной обратной связи между концентрацией апоА1 и индексом НОМА-IR у больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Подобную взаимосвязь выявили между концентрацией апоА1 и индексом массы тела ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,05$ ) и ОТ/ОБ ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Согласно полученным результатам пациенты с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением относятся к группе риска развития ранних сердечно-сосудистых событий, что, возможно, обусловлено нарушениями липидного обмена.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, ожирение, липиды, аполипопротеин А1.

Изменение образа жизни и характера питания современного человека создает предпосылки для эпидемии ожирения и возрастания распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно мнению экспертов, непосредственным результатом возрастания частоты НАЖБП и ожирения будет эпидемия хронических заболеваний печени [14]. НАЖБП включает в себя спектр патологических состояний от неалкогольного стеатоза печени (НАСЗ) до не-

алкогольного стеатогепатита (НАСГ), который может прогрессировать вплоть до цирроза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

НАЖБП является одной из наиболее частых причин изменения активности аминотрансфераз печени в странах Западной Европы [18]. По состоянию на 2011 г. распространенность НАЖБП в общей популяции составляет 46 %, а НАСГ — 12,2 % [18], у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением этот показатель возрастает до 60–80 % [18]. Частота НАЖБП увеличивается как среди взрослого населения, так и среди

детей. Согласно прогнозам, к 2020 г. НАЖХП будет наиболее частым показанием к трансплантации печени в США [4].

Установлено, что формирование НАЖХП тесно связано с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а ССЗ в свою очередь являются одной из основных причин смертности среди больных НАЖБП [1, 6, 16]. Результаты проведенных исследований позволили выделить несколько факторов, которые повышают риск ССЗ у пациентов с НАЖХП: усиление липолиза и секреции холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), атерогенный липидный профиль, то есть увеличение количества мелких плотных фракций ЛПНП и уменьшение количества фракций липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия вследствие избыточного глюконеогенеза в печени, гиперпродукция воспалительных факторов (фибриноген и С-реактивный белок (С-РБ)). Кроме снижения концентрации ЛПВП, происходят и их качественные изменения, что может повысить риск развития атеросклероза при НАЖХП. Несмотря на наличие данных о взаимосвязи между НАЖХП и развитием сердечно-сосудистой патологии, патогенетические механизмы, объясняющие изменения липидного обмена, полностью не ясны.

Аполипопротеины являются важными структурными и функциональными белками частиц липопротеинов, которые участвуют в транспорте липидов. Аполипопротеин А1 (апоА1) является основной белковой молекулой ЛПВП, в частности их субфракции ЛПВП-2, обладающей наиболее выраженным антиатерогенным потенциалом и необходимой для транспорта избытка холестерина из периферических тканей в печень [17]. Уровень апоА1 и соотношение концентраций аполипопротеинов В и А1 (Апо-В/А1), согласно результатам исследования INTERHEART, являются наиболее достоверными и стабильными предикторами сердечно-сосудистых событий [11]. Среди пациентов, принимающих статины, ХС ЛПВП и апоА1 были в значительной степени ассоциированы со снижением сердечно-сосудистого риска даже у тех больных, у которых удалось достичь целевого уровня ХС ЛПОНП. Повышение концентрации апоА1 было ассоциировано со снижением риска больших сердечно-сосудистых событий, тогда как для ХС ЛПВП подобной взаимосвязи не было выявлено. Данные факты свидетельствуют о необходимости более детального изучения существующих методов лечения, модифицирующих сердечно-сосудистый риск и концентрацию апоА1 [2].

У пациентов с ожирением (один из основных компонентов метаболического синдрома, к проявлениям которого относится и НАЖБП) концентрации как ЛПВП-2, так и апоА1 снижаются, что подтверждено результатами исследования Framingham Offspring Study. Результаты изучения влияния СД на уровень апоА1 противоречивы [13].

Цель исследования — изучить особенности липидного обмена и, в частности, концентрации аполипопротеина А1 у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением.

Исследование проведено в рамках НИР «Выявление генетического полиморфизма гена ADIPOR2 и особенностей клинического течения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сердечно-сосудистым риском» (номер государственной регистрации 0113U001139) отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины». Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике и соответствует принципам Хельсинкской декларации.

### Материалы и методы

В клинике ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины» обследованы 178 больных НАЖБП. После проверки соответствия критериям включения и исключения в исследование были включены 82 больных НАЖБП с сопутствующим СД 2 типа и ожирением (54 мужчины и 28 женщин). Возраст пациентов — от 37 до 72 лет, средний возраст — 47,2 года. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по соотношению полов и возрасту. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Верификацию НАЖБП проводили на основании результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости и клиничко-инструментальных данных. Степень стеатоза печени определяли с помощью гепаторенального индекса. У всех пациентов были исключены другие причины формирования жировой дистрофии печени: злоупотребление алкоголем (употребление > 50 г этанола/неделю для мужчин, > 30 г этанола/неделю для женщин в течение последнего года); инфицирование HBV-, HCV-, HDV-вирусами; наличие аутоиммунного или лекарственного гепатита, генетически обусловленные болезни накопления. В исследование также не включали пациентов с тяжелыми стадиями фиброза печени и циррозом, больных с декомпенсацией СД и принимающих инсулинотерапию.

Діагноз СД устанавлювали согласно рекомендаціям Американського общества діабета і отечественного уніфіцированого клінічного протокола медичинської допомоги при сахарному діабеті 2 типу. Середня продовжителюність СД складала 7,2 роки. В 8 випадках діабет був вперше виявлен. Все пацієнти слідували дієтичеські рекомендації, отримували пероральні гіпоглікемічеські препарати і раніше не отримували гіполіпідемічеську терапію. Діагноз ожирення устанавлювали согласно класифікації Міжнародної групи по ожиренню ВОЗ (1997) по величині індекса маси тіла (ІМТ). Тип анатомічеського розподілення жиру визначали по антропометричеським показателям: окружності талії (ОТ), окружності бедер (ОБ) і величині їх соотношения (ОТ/ОБ).

Для оцінки довгострочної компенсації вуглеводного обміну визначали концентрацію глікозилированого гемоглобіна (HbA<sub>1c</sub>) по реакції с тиобарбітуровою кислотою с использованием набора «Реагент» (Україна) і общего гемоглобіна — при помощи спектрофотометра Spocol-11 (Германія). Содержание иммунореактивного инсулина і С-РБ устанавлювали радиоиммунологічеським методом с использованием стандартных наборов «РІО-ІНС-ПГ125І» («Хопібох», Беларусь) для расчета индекса инсулинорезистентности (НОМА-ІR).

Концентрацію общего холестерина (ОХС) і его фракцій (ХС ЛПВП і триглицериды (ТГ)) визначали ферментативным методом на биохимическом анализаторе Humaluzer с использованием набора реактивов фирмы Human (Германія), ХС ЛПНП вычисляли по стандартной формуле Friedewald, ХС ЛПОНП визначали по соотношению ТГ/2,22, апоА1 визначали иммунотурбодиметричеським методом с использованием набора реактивов производства ОАО «Вітал девелопмент корпорейшн» (Росія).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программного обеспечения SPSS 11.0. Все количественные данные

представлены в виде дискриптивных характеристик: среднего арифметического і стандартного отклонения. Для определения взаимосвязи между зависимыми і независимыми переменными использовали анализ линейной регрессии і коэффициент корреляции Пирсона. Статистическую значимость между средними групп оценивали по t-критерию Стюдента для непарных выборок. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,005$ .

### Результаты

В зависимости от выраженности стеатоза печени пациенты были распределены на три группы: в 1-ю группу были включены 42 больных со стеатозом І степени, во 2-ю — 29 больных со стеатозом ІІ степени, в 3-ю — 11 больных со стеатозом ІІІ степени.

Антропометричеські показатели больных основной группы і лиц группы контроля приведены в табл. 1. ІМТ в основной группе в среднем составлял ( $32,4 \pm 0,78$ ) кг/м<sup>2</sup>. Выявлена умеренная корреляционная связь между возрастом і степенью выраженности стеатоза печени ( $r = +0,45$ ). У больных основной группы зафиксированы признаки абдоминального типа ожирения, которые свидетельствовали о формировании синдрома инсулинорезистентности (ІР): величина ОТ і ОТ/ОБ достоверно превышала аналогичные показатели группы контроля. При анализе взаимосвязей антропометричеських параметров выявлена сильная корреляционная связь между ІМТ і ОТ ( $r = +0,78$ ;  $p < 0,05$ ), а также между ІМТ і ОТ/ОБ ( $r = +0,86$ ;  $p < 0,05$ ).

На рисунке представлены показатели вуглеводного обміну у больных НАЖБП і контрольной группы в зависимости от выраженности стеатоза печени. У всех больных НАЖБП с сочетанием с СД 2 типа і ожирением была выявлена гиперглікемія. При этом концентрация глюкозы натощак в сыворотке крови возрастала по мере увеличения степени выраженности стеатоза печени ( $r = +0,58$ ); глікозилированный гемо-

Таблица 1. Антропометричеські показатели у пациентов с НАЖБП і лиц группы контроля

Показатель	Стеатоз І степени (n = 42)	Стеатоз ІІ степени (n = 29)	Стеатоз ІІІ степени (n = 11)	Группа контроля (n = 30)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,8 ± 1,0*	33,6 ± 1,0*	33,9 ± 1,4*	24,1 ± 1,1
ОТ, см	99,6 ± 4,2*	108,2 ± 6,1*	114,2 ± 3,1**	85,2 ± 2,9
ОТ/ОБ	1,02 ± 0,04*	1,06 ± 0,01*	1,11 ± 0,04**	0,91 ± 0,03

Примечание. \* Различия относительно группы контроля статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\* Различия относительно группы больных со стеатозом І степени статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

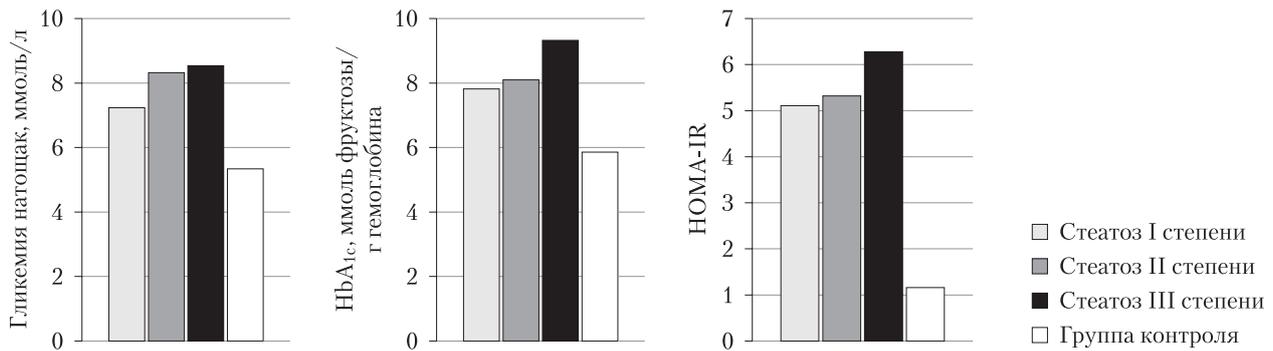


Рисунок. Показатели углеводного обмена у пациентов с НАЖБП и лиц контрольной группы

глобин в группе больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением также достоверно превышал данный показатель практически здоровых людей ( $8,43 \pm 0,53\%$  и  $5,35 \pm 0,42\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Показатели обмена липидов приведены в табл. 2. У больных НАЖБП с сопутствующими ожирением и СД 2 типа отмечено повышение концентрации ОХС. При анализе липидного спектра установлено возрастание содержания атерогенных субфракций ХС: уровень ХС ЛПНП превышал таковой группы контроля, однако разница между подгруппами не была статистически достоверной. У больных основной группы отмечено также повышение концентрации ХС ЛПОНП, при этом разница была достоверной между 1-й и 2-й подгруппами.

Анализ корреляционной зависимости выявил наличие сильной прямой связи между концентрациями ТГ, ЛПОНП и степенью выраженности стеатоза печени ( $r = +0,76$ ;  $p < 0,05$  и  $r = +0,81$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

При анализе типов дислипидемий обращало внимание преобладание типов IIa и IV по

D. Fredrickson (19,5 и 62,2% соответственно). Изменений в обмене липидов в группе контроля не зафиксировали.

Во всех подгруппах больных установлено снижение концентрации апоА1 в сыворотке крови (см. табл. 2). Статистически значимое различие зафиксировано между 1-й и 2-й подгруппой, а также 1-й и 3-й; однако между показателями 2-й и 3-й подгрупп статистически значимых различий не выявлено. Наблюдаемые изменения зависели от степени выраженности синдрома инсулинорезистентности, о чем свидетельствует умеренная корреляционная связь между концентрацией апоА1 и индексом НОМА-IR у больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Подобную взаимосвязь выявили между апоА1 и ИМТ ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,05$ ) и ОТ/ОБ ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Изучение концентрации апоА1 выявило статистически достоверное снижение этого показателя у больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа

Таблица 2. Показатели обмена липидов у пациентов с НАЖБП и лиц группы контроля

Показатель	Стеатоз I степени (n = 42)	Стеатоз II степени (n = 29)	Стеатоз III степени (n = 11)	Группа контроля (n = 30)
ОХС, ммоль/л	$7,6 \pm 0,6^*$	$8,1 \pm 0,6^{**}$	$8,3 \pm 0,6^*$	$3,2 \pm 0,4$
ТГ, ммоль/л	$4,20 \pm 0,22^*$	$5,10 \pm 0,22^{**}$	$5,50 \pm 0,22^{**}$	$1,26 \pm 0,11$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,84 \pm 0,06^*$	$0,74 \pm 0,09^{**}$	$0,68 \pm 0,09^*$	$1,24 \pm 0,03$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$3,44 \pm 0,09^*$	$3,85 \pm 0,12^{**}$	$3,84 \pm 0,06^{**}$	$0,71 \pm 0,04$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,32 \pm 0,08^*$	$3,51 \pm 0,11^*$	$3,78 \pm 0,09^{**}$	$0,46 \pm 0,09$
АпоА1, мг/дл	$138,6 \pm 11,2^*$	$120,1 \pm 5,1^{**}$	$122,0 \pm 4,6^{**}$	$193,0 \pm 20,1$

Примечание. \* Различия относительно группы контроля статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\* Различия относительно группы больных со стеатозом I степени статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*\* Различия относительно группы больных со стеатозом II степени статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

и ожирением. Данные изменения, вероятно, можно рассматривать в качестве «нетрадиционного» фактора сердечно-сосудистых событий. Наличие «традиционных» факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, абдоминальный тип ожирения и синдром инсулинорезистентности) свидетельствует о ранних стадиях развития атеросклероза.

Установлено повышение уровня ЛПНП и ТГ на фоне снижения содержания ЛПВП. Известно, что снижение концентрации в плазме крови ЛПВП ассоциировано с повышением риска развития атеросклеротического поражения сосудов. Антиатерогенные свойства ЛПВП обусловлены, возможно, их участием в транспорте ХС в печень, а также в функционировании эндотелия [10]. Изменения в опосредованном ЛПВП метаболизме ХС могут способствовать формированию так называемых дисфункциональных ЛПВП, что наблюдается при НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением, и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [12]. Наиболее достоверно установить уровень ЛПВП помогает концентрация апоА1 в сыворотке крови.

АпоА1 представляет собой полипептид, состоящий из 243 аминокислот и имеющий молекулярную массу 28,1 кДа. Данный полипептид экспрессируется главным образом в кишечнике и печени, в незначительных количествах обнаружен в других тканях. Секретируемый в кишечнике апоА1 поступает в кровотока в комплексе с хиломикронами и встраивается в ЛПВП при помощи липопротеинлипазы [3]. АпоА1, секретируемый в печени, выделяется в кровотока в форме, свободной от жиров, или в виде частиц с минимальным количеством жиров и играет важную роль в биосинтезе ЛПВП *de novo*. В процессе дальнейшей трансформации апоА1 обогащается фосфолипидами и ХС, приобретает форму дискоидной частицы, а затем — сферической при помощи фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Как дискоидные, так и сферические частицы взаимодействуют с фагоцитарными рецепторами класса В типа I, что важно для реализации антиатерогенной функции ЛПВП.

Возможно, реализация эффектов апоА1 у больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением осуществляется посредством белков-переносчиков в стеатозную печень, которая в свою очередь модифицирует их метаболизм и участвует в регуляции обмена липидов. У больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением продемонстрирована взаимосвязь между развитием синдрома инсулинорезистентности и изменением концентраций аполипопротеинов

А1 и В. Патофизиологические изменения, которые, возможно, обуславливают взаимосвязь между синдромом инсулинорезистентности, НАЖБП, СД 2 типа, ожирением и повышенным сердечно-сосудистым риском, могут включать прямые и опосредованные механизмы.

При развитии НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением наблюдаются метаболические изменения, в частности снижение концентрации ЛПВП. К снижению уровня ЛПВП может приводить часто наблюдаемая при НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением гипертриглицеридемия, которая влияет на обмен ЛПВП посредством усиления их катаболизма при помощи транспортного белка холестеринных эфиров (СЕТР), который опосредует более интенсивный перенос по сравнению с нормальным транспортом ТГ из липопротеинов, обогащенных ТГ (ЛПОНП и хиломикрон), на ЛПВП.

В 1996 г. Е. А. Brinton и Н. Gylling изучили кинетику апоА1 у больных с ожирением. Авторы выявили у больных с ожирением уменьшение на 30 % времени удержания апоА1 в плазме по сравнению с лицами с нормальной массой тела. При этом степень поступления апоА1 у больных с ожирением не отличалась от таковой у лиц с нормальной массой тела и удовлетворительным липидным спектром. Таким образом, ожирение способствует усилению клиренса ЛПВП в плазме. Это подтвердили результаты исследования, в котором была установлена сильная корреляционная связь между уровнем интраабдоминального жира, по данным МРТ, и клиренсом апоА1 ( $r=0,98$ ;  $p<0,05$ ). Усиление клиренса апоА1 может служить основной причиной низкого уровня апоА1.

Усиление катаболизма ЛПВП у больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением может быть также обусловлено другими опосредованными механизмами — усилением активности печеночной липазы и СЕТР. Известно, что уровень активности печеночной липазы повышается при развитии ожирения [5]. Высокая активность этого фермента ассоциирована со снижением концентрации ЛПВП-2 [5] вследствие гидролиза их поверхностных ТГ, что снижает стабильность данных частиц, и усилением клиренса ЛПВП [5]. В свою очередь СЕТР может играть роль в усилении клиренса ЛПВП: активность данного фермента повышена при ожирении [11]. Активность СЕТР, независимо от печеночной липазы и липопротеин-липазы, обратно пропорционально коррелировала с уровнем ЛПВП. СЕТР обеспечивает перенос ТГ из ЛПВП, обогащенных ТГ, и хиломикрон на частицы ЛПВП и опосредует обратный транспорт эфиров холесте-

рина с ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны. Это приводит к формированию ЛПВП, обогащенных ТГ, и снижению уровня ХС ЛПВП. Богатые ТГ частицы ЛПВП являются субстратом для печеночной липазы, активация которой приводит к усилению клиренса ЛПВП.

Подобные результаты получены в экспериментальной работе [9], в которой у мышей с генетическим дефицитом апоА1 наблюдали формирование стеатоза печени, что, вероятно, было обусловлено влиянием апоА1 на метаболизм липопротеинов. Таким образом, апоА1 — структурный компонент секретированных в кишечнике хиломикронов — регулирует степень их формирования и секреции в кровотоке и является ингибитором липопротеин-липазы [19]. Дефицит апоА1 усиливает липолиз и катаболизм.

Выявленные изменения в обмене апоА1 у больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением могут быть обусловлены также изменением активности печеночной липазы [12]. Установлено, что при НАЖБП активность этого фермента повышена [12] и коррелирует с индексом НОМА-IR и снижением уровней адипонектина, ЛПВП, холестерина и апоА1. Подобные изменения активности печеночной липазы, возможно, обусловлены несовершенной регуляцией инсулином данного фермента вследствие развития синдрома инсулинорезистентности и дисфункцией жировой ткани, которые имеют место при НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением.

Полученные данные подчеркивают важность агрессивного ведения выявленных факторов сердечно-сосудистого риска, включая дислипидемию, у пациентов с НАЖБП. В исследовании, проведенном в США, было показано, что врачи первичного звена медицинской помощи опасаются применять статины в своей клинической практике вследствие их потенциальной гепатотоксичности, а некоторые врачи не назначают данную группу препаратов пациентам с НАЖБП [15].

### Выводы

У больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и сопутствующим ожирением установлено достоверное снижение концентрации апоА1, которое коррелировало со степенью стеатоза печени.

По мере увеличения антропометрических показателей (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) достоверно снижалась концентрация апоА1. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем апоА1 и НОМА-IR.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что пациенты с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением относятся к группе риска развития ранних сердечно-сосудистых событий.

**Перспективой дальнейших исследований** является изучение других факторов сердечно-сосудистого риска у больных данной категории и анализ существующих стратегий лечения относительно влияния на данные показатели.

### Список литературы

- Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1190—1200.
- Boekholdt S.M., Arsenault B.J., Hovingh G.K. et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis // *Circulation.* — 2013. — Vol. 128 (14). — P. 1504—1512.
- Brunham L.R. et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 1052—1062.
- Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141 (4). — P. 1249—1253.
- Deeb S.S., Zamboni A., Carr M.C. et al. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet // *J. Lipid Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1279—1286.
- Edens M.A., Kuipers F., Stolk R.P. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers // *Obes Rev.* — 2009. — Vol. 10 (4). — P. 412—419.
- Gastaldelli A., Kozakova M., Hojlund K. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1537—1544.
- Gastaldelli A., Cusi K., Pettiti M. et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133. — P. 496—506.
- Karavia E.A., Papachristou D.J., Liopeta K. et al. Apolipoprotein A-I modulates processes associated with diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice // *Mol. Med.* — 2012. — N 7. — P. 901—912.
- Lewis G.F., Rader D.J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96. — P. 1221—1232.
- McQueen M.J., Hawken S., Wang X. et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372 (9634). — P. 224—233.
- Miksztovcz V., Lucero D., Zago V. et al. Hepatic lipase activity is increased in non-alcoholic fatty liver disease beyond insulin resistance // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28 (6). — P. 535—541.
- Patel M.L., Sachan R., Uniyal R. et al. Clinical correlation between ApoB/ApoA1 ratio in type 2 diabetic nephropathy: a tertiary centre experience // *Int. J. Sci. Res. Pub.* — Vol. 2, N 9. — P. 1—8.

14. Ray K. NAFLD-the next global epidemic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10 (11). — P. 621.
15. Rzouq F.S., Volk M.L., Hatoum H.H. et al. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians // *Am. J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 340 (2). — P. 89–93.
16. Sung K.C., Wild S.H., Kwag H.J. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 2359–2364.
17. Walldius G., Jungner I.J. Apolipoprotein B and apolipoprotein A1: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy // *Intern. Med.* — 2004. — Vol. 255. — P. 188–205.
18. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140 (1). — P. 124–131.
19. Yamamoto M. et al. Effects of plasma apolipoproteins on lipoprotein lipase-mediated lipolysis of small and large lipid emulsions // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2003. — Vol. 1632. — P. 31–39.
20. Yki-Jarvinen H. Fat in the liver and insulin resistance // *Ann. Med.* — 2005. — Vol. 37. — P. 347–356.

О. Г. Курінна

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Порушення метаболізму ліпідів і аполіпопротеїну А1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

**Мета** — вивчити особливості ліпідного обміну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням.

**Матеріали та методи.** Обстежено 82 хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням (54 чоловіків і 28 жінок). До групи контролю залучено 30 здорових добровольців, порівнянних за співвідношенням статей та віком. Діагноз НАЖХП і ступінь стеатозу встановлювали на підставі результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, а також клініко-інструментальних даних. У всіх пацієнтів було виключено інші причини формування жирової дистрофії печінки. Вимірювали обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС) та розраховували величину їх співвідношення (ОТ/ОС). Концентрацію загальної холестерину та його фракцій визначали стандартними методами, аполіпопротеїну А1 (апоА1) — імунотурбодиметричним методом.

**Результати.** В усіх хворих зафіксували зміни показників обміну ліпідів і концентрації апоА1. Рівень апоА1 прогресивно знижувався у міру збільшення ступеня стеатозу печінки. Зміни залежали від ступеня вираженості синдрому інсулінорезистентності, про що свідчив помірний кореляційний зворотний зв'язок між концентрацією апоА1 та індексом НОМА-IR у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Подібний взаємозв'язок встановлено між концентрацією апоА1 та індексом маси тіла ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,05$ ) та ОТ/ОС ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** З огляду на отримані результати пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням належать до групи ризику розвитку ранніх серцево-судинних подій, що, можливо, зумовлено порушеннями ліпідного обміну.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, ліпіди, аполіпопротеїн А1.

O. G. Kurinna

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Disturbances of the metabolism of lipids and apolipoprotein A1 in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and obesity

**Objective** — to investigate the peculiarities of the lipids' and apolipoprotein A1 metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), combined with type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity.

**Materials and methods.** The investigations involved 82 patients with NAFLD associated with type 2 DM and obesity (54 men and 28 women). Control group consisted of 30 healthy volunteers matched for age and gender.

NAFLD diagnosis and steatosis degree assessment were performed on the basis of abdominal ultrasound examination, as well as clinical and instrumental data. We excluded other causes of fatty liver disease in all patients. All patients were measured waist circumference (WC), hip circumference (HC) and their relations (WC/HC). Concentration of total cholesterol and its fractions were determined with standard techniques, the apolipoprotein (apoA1) levels were assessed with immunoturbidimetric method.

**Results.** The changes in the lipid metabolism parameters and apoA1 levels have been registered in all patients. The apoA1 levels progressively decreased with the decrease of the hepatic steatosis degree. These changes depended on the degree of the intensity of the insulin resistance syndrome, evident in the moderate negative correlation between the apo-A1 levels and index HOMA-IR in NAFLD patients in combination with type 2 DM and obesity ( $r = -0.62$ ;  $p < 0.05$ ). This correlation was established between the apoA1 concentrations and body mass index ( $r = -0.42$ ;  $p < 0.05$ ), WC ( $r = -0.75$ ;  $p < 0.05$ ) and WC/HC ( $r = -0.79$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Based on the obtained results, the NAFLD patients in combination with type 2 DM and obesity belong to the group of risk of the development of early cardiovascular events, which probably can be caused by lipid metabolism disorders.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, lipids, apolipoprotein A1.

---

**Контактна інформація**

Курінна Олена Григорівна, наук. співр.  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а  
Тел. (57) 373-90-73

*Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2013 р.*