

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО СОЧЕТАННОМУ ПАТТЕРНУ РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА-4, АДИПОНЕКТИНА ВЫСОКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ВЕСА И ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА*

Атраментова Л. А.¹, Кравчун Н. А.¹, Полторак В. В.¹, Горшунская М. Ю.², Йенсен Е.³, Красова Н. С.¹, Лещенко Ж. А.¹, Гладких А. И.¹, Тыжненко Т. В.¹, Плохотниченко О. А.¹, Опалейко Ю. А.¹, Почерняев А. К.¹, Дунаева И. П.²

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

²Харьковская медицинская академия последипломного образования;

³Национальный институт охраны здоровья и окружающей среды, г. Билтховен (Нидерланды)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза
ВМВ-ади-
понектин — высокого молекулярного веса ади-
понектин
ИМТ — индекс массы тела
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь
печени

ОБ — объем бедер
ОТ — объем талии
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
ТГ — триглицериды
GGT — гамма-глутамилтрансфераза
HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин
НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment-Insulin
Resistance
QUICKI — Quantitative Insulin Check Index
RBP-4 — retinol-binding protein-4 (ретинол-связы-
вающий протеин 4)

Сахарный диабет (СД) 2 типа — одна из острых проблем современного здравоохранения, что связано как с распространенностью заболевания [1], так и с тем, что эта болезнь цивилизации приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации, высокой смертности. Нарушение метаболизма при СД вызывает развитие различных осложнений, од-

но из которых: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [2].

Основными причинами возникновения и прогрессирования этого осложнения называют ожирение, инсулинорезистентность, оксидативный стресс и связанную с ним активацию цитокиновых каскадов. Золотым стандартом в диагностике данного заболева-

*Работа выполнена в рамках договора о совместной научной деятельности между ГУ «Институт проблем эндокринной патологии НАМН Украины» и Национальным институтом охраны общественного здоровья и экологии (г. Билтховен, Нидерланды) (согласование б/н RIVM от 18.10.2008 г.) «Адипоцитокины и паттерн чувствительности к инсулину у больных сахарным диабетом 2 типа, которые лечились n-3 полиненасыщенными жирными кислотами» и в рамках фундаментальной НИР ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Разработка патогенетически обоснованных алгоритмов диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа» (№ госрегистрации — 0111U000174).

Учреждением, которое финансирует исследование, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют коллективную ответственность за все, что опубликовано в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

ния является биопсия печени, однако этот метод повышает риск тяжёлых осложнений и смерти [3–5]. Непригодность биопсии для широкого применения заставляет исследователей вести поиск щадящих, неинвазивных методов выявления данного осложнения [4]. Некоторые исследования, в которых изучалась взаимосвязь между НАЖБП и СД 2 типа, использовали простые биохимические показатели, такие как уровни сывороточных аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутамилтрансферазы (GGT), в качестве маркеров для НАЖБП [6], но ни один биохимический тест в отдельности не является индикаторным маркером для оценки тяжести НАЖБП, или ее клинического менеджмента.

Показано, что НАЖБП ассоциирована с печеночной инсулинорезистентностью и инсулинорезистентностью жировой ткани, а также другими параметрами метаболического синдрома [7].

Iacobellis A. и соавт. (2006) обнаружили, что при многофакторном анализе простых клинических параметров индекс массы тела (ИМТ) был единственным значимым предиктором развития фиброза печени [8]. Поскольку НАЖБП ассоциирована с ожирением [9], ИМТ может служить косвенным показателем состояния печени.

Однако, хотя ожирение тесно связано с жировой дистрофией печени, избыточное накопление жира не является непереносимым условием для развития НАЖБП. Поскольку, у пациентов с инсулинорезистентностью увеличен риск развития стеатоза печени и СД 2 типа, предполагают, что не масса жира сама по себе является причиной формирования, а дисфункция жировой ткани — ключевой фактор в патогенезе НАЖБП [10].

Современными исследованиями показано, что жировая ткань является не просто инертным депо хранения липидов, а также представляет собой важный эндокринный орган, который играет существенную роль в объединении эндокринных, метаболических и воспалительных сигналов, контролирующих энергетический гомеостаз.

Было установлено, что адипокины и другие цитокины коррелируют с наличием и тя-

жестью НАЖБП [11]. Некоторые исследователи предполагают, что адипонектин регулирует метаболизм гепатоцитов [12, 13]. Адипонектин — гормон жировой ткани, который играет важную роль в модуляции метаболизма глюкозы и липидов. Так, адипонектин улучшает чувствительность к инсулину, ингибирует продукцию глюкозы печенью [14]. Он снижает поступление свободных жирных кислот в печень [15] и стимулирует окисление жирных кислот в гепатоцитах [16]. Сниженные уровни адипонектина ассоциированы с риском развития НАЖБП и дисфункцией печени [9, 16]. Также высказывается мнение, что адипоцит-связанный гормон — адипонектин, может играть определенную роль в патофизиологии НАЖБП через инсулин-сенситивизацию и антифибротический эффект [17]. Адипонектин обладает антифибротической активностью в печени путем снижения экспрессии альдегидоксидазы, трансформирующего фактора роста (TGF) и фактора роста соединительной ткани (CTGF), а также противовоспалительной за счёт супрессии фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и других провоспалительных цитокинов [14, 15]. У пациентов с НАЖБП уровень адипонектина в плазме снижен и обратно коррелирует со степенью воспаления и повреждения печени [4]. Адипонектин в циркуляции представлен несколькими формами — низкого молекулярного веса, среднего молекулярного веса и высокого молекулярного веса (ВМВ) [9]. Протеиновый гормон адипонектин существует в виде тримеров, гексамеров, додекамеров [18]. Биологические эффекты адипонектина обусловлены в основном его мультимерной формой — адипонектином высокого молекулярного веса — 420 кДа. Количество мономеров в этих формах варьирует в пределах 12–18 субъединиц [19, 20].

Еще один представитель семейства адипокинов ретинол-связывающий протеин-4 (retinol-binding protein-4, RBP-4) ассоциирован с инсулинорезистентностью, экспрессируется в гепатоцитах и адипоцитах, будучи основным транспортёром ретинола. Плазменные уровни RBP-4 повышены у больных СД 2 типа [21], и высказывается предположение, что этот белок может

участвовать в патогенезе НАЖБП [21]. Прямая корреляция между уровнями RBP-4 и степенью выраженности стеатоза печени, а также уровнями триглицеридов [22] является дополнительным аргументом в пользу этой теории. RBP-4 недавно был предложен в качестве нового адипокина, регулирующего действие инсулина в тканях, таких как скелетные мышцы и печень, таким образом способствуя развитию резистентности к инсулину [23]. Schina M. и соавт. (2009) обнаружили у пациентов с НАЖБП повышенное содержание RBP-4 в печеночной ткани, причем его экспрессия была повышена во всех ацинарных зонах

и положительно коррелировала со степенью выраженности воспаления и фиброзом [23]. Эти факты указывают, что уровень RBP-4 может быть одним из диагностических критериев НАЖБП.

Целью исследования было оценить вклад ряда биохимических показателей в формирование риска развития неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа и определить их диагностическую ценность, а также при помощи дискриминантного анализа построить математическую модель, которая позволит оценивать риск развития данного осложнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 66 больных СД 2 типа с длительностью заболевания от 1 до 23 лет (в среднем $6,16 \pm 0,62$ лет), среди которых 32 женщины (48,49%) в возрасте от 35 до 65 лет (в среднем $57,25 \pm 1,29$ лет) и 34 мужчины (51,51%) в возрасте от 34 до 68 (в среднем $50,64 \pm 1,44$ лет). Признаки НАЖБП различной степени имели 28 человек, 38 больных не имели этого осложнения. Контрольную группу составили практически здоровые лица сопоставимого пола и возраста ($n = 21$). Диагноз НАЖБП устанавливали на основании клинического анализа заболевания, показателей липидного и углеводного обмена, активности АсАТ, АлАТ, соотношения АсАТ/АлАТ и эхографического исследования печени.

Определение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводили ферментативным методом с помощью наборов «НОВОХОЛ» (Россия). Свободные жирные кислоты (СЖК) измеряли с использованием набора Wako Diagnostics (США). Согласно инструкциям производителя по использованию иммуноферментных методов (ELISA) были определены RBP-4 (ICL, США), инсу-

лин (DRG, Германия) и ВМВ-адипонектин (ALPCO Diagnostics, США). Инсулинорезистентность характеризовали по индексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [24], который основывается на одновременном определении индивидуальных уровней инсулина и глюкозы в сыворотке крови натощак. Чувствительность к инсулину определяли по QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [25]. Распределение количественных показателей на соответствие закону Гаусса проверяли методом Колмогорова-Смирнова. Для анализа нормально распределяющихся показателей применяли *t*-критерий Стьюдента, для сравнения переменных со свободным распределением — критерий *U* Манна-Уитни. Для нормализации асимметричного ряда исходные данные заменяли на их натуральные логарифмы. Оценку диагностической значимости показателей проводили с помощью дискриминантного анализа [26, 27]. Вычислены показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного (positive prognostic value — PPV) и отрицательного (negative prognostic value — NPV) результатов, а также индекс точности [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По сравнению с контрольной группой больные СД 2 типа характеризовались нарушенным глюкозным гомеостазом и выраженным повышением ($p < 0,001$) ИМТ ($32,98 \pm 0,80$ кг/м²), что сопровождалось значимым ($p < 0,01$) ростом уровней СЖК, ТГ, RBP4, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы натощак, уровня HbA_{1c} ($7,26 \pm 0,11$ %), НОМА-IR индексов ($6,54 \pm 0,67$ у.е.), инсулина натощак и снижение чувствительности к инсулину (QUICKI) — $0,49 \pm 0,01$ у.е.

Пациенты с СД 2 типа, были разделены на группы для дальнейшего определения выраженности гормонально-метаболических нарушений в зависимости от наличия или отсутствия НАЖБП (табл. 1). В нашем исследовании установлено, что пол не является фактором, модифицирующим риск развития НАЖБП, поскольку заболеваемость в группах мужчин (47 %) и женщин (38 %) значимо не различалась. В связи с этим для последующего анализа данные для мужчин и женщин были объединены.

Т а б л и ц а 1

Антропометрические, лабораторные и инструментальные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа при наличии и отсутствии неалкогольной жировой болезни печени

Признак	Контроль, n = 21, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Пациенты с НАЖБП, n = 28, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Пациенты без НАЖБП, n = 38, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	p
Возраст, годы	53,3 ± 2,3	53,1 ± 1,3	54,4 ± 1,6	0,57
Длительность диабета, годы	—	5,74 ± 0,68	6,47 ± 0,95	0,56
ИМТ, кг/м ²	26,80 ± 0,76	36,55 ± 1,44	30,55 ± 0,70	0,001
ОТ/ОБ	0,78 ± 0,01	1,02 ± 0,02	0,96 ± 0,01	0,02
Систолическое давление, мм рт. ст.	123,36 ± 5,20	144,25 ± 8,05	140,00 ± 5,77	0,71
Диастолическое давление, мм рт. ст.	79,42 ± 3,41	94,50 ± 5,72	81,67 ± 4,41	0,16
Глюкоза, ммоль/л	5,21 ± 0,11	8,11 ± 0,55	7,54 ± 0,54	0,42
HbA _{1c} , %	5,40 ± 0,11	7,13 ± 0,35	7,08 ± 0,32	0,98
Инсулин, пмоль/л	85,21 ± 8,00	126 ± 15,82	119 ± 13,94	0,74
НОМА-IR, у. ед.	3,06 ± 0,28	7,54 ± 1,37	5,84 ± 0,62	0,22
QUICKI, у. ед.	0,56 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,50 ± 0,01	0,31
ТГ, ммоль/л	1,56 ± 0,20	4,14 ± 0,81	2,23 ± 0,21	0,01
СЖК, ммоль/л	0,70 ± 0,06	0,95 ± 0,06	0,97 ± 0,07	0,86
Общий холестерин, ммоль/л	6,59 ± 0,39	5,75 ± 0,39	5,57 ± 0,34	0,73
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,84 ± 0,30	3,73 ± 0,43	3,48 ± 0,23	0,58
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,54 ± 0,17	1,04 ± 0,05	1,08 ± 0,04	0,58
Общий адипонектин, мг/л	11,75 ± 1,33	5,26 ± 0,38	6,21 ± 0,48	0,15
ВМВ-адипонектин, мг/л	6,80 ± 0,91	2,19 ± 0,21	2,94 ± 0,30	0,059
RBP-4, мг/л	23,01 ± 1,82	36,33 ± 1,85	31,35 ± 1,22	0,02

Примечание. n — количество обследованных; \bar{X} — среднее арифметическое; $S_{\bar{X}}$ — стандартная ошибка; p — уровень значимости различий между группами больных с (НАЖБП и без НАЖБП).

При сравнении группы больных с НАЖБП и группы без осложнения была показана их сопоставимость по показателям гликемического контроля, уровню СЖК, индексу НОМА-IR и индексу QUICKI. В то же время больные СД 2 типа при наличии НАЖБП имели большие показатели ИМТ, чем у пациентов без данного осложнения: соответственно — $36,55 \pm 1,44$ и $30,55 \pm 0,70$ кг/м² ($p < 0,05$). По локализации у всех обследованных больных СД 2 типа с НАЖБП, ожирение было абдоминальным: отношение ОТ/ОБ для этих пациентов составило $1,02 \pm 0,02$. Кроме того, этот показатель был значительно выше при наличии НАЖБП ($p < 0,01$), чем среди больных СД 2 типа без осложнения. В нашем исследовании установлено, что уровень RBP-4 в сыворотке крови был значительно повышен у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой больных без признаков дистрофии печени ($36,33 \pm 1,85$ и $31,35 \pm 1,22$ мг/л ($p < 0,05$)). У больных СД 2 типа отмечена тенденция к снижению уровня ВМВ-адипонектина у больных с НАЖБП по сравнению с контрольной группой (($p < 0,01$) и менее выраженная вариабельность, чем в группе больных, не имеющих осложнения (соответственно, $2,19 \pm 0,21$ и $2,94 \pm 0,30$ ($p < 0,059$), табл. 1).

К настоящему времени биомаркеры находят все большее применение с целью предсказания риска развития, диагностики и мониторинга течения различных заболеваний. В то же время, существует постоянная потребность совершенствования таких биомаркеров в связи с необходимостью выбора наиболее информативных, экономически наиболее выгодных (с меньшими затратами материальных и временных ресурсов), а также наилучшим образом отражающих метаболические особенности патологического процесса.

Однако различные биомаркеры демонстрируют большие колебания их эффективности по предсказанию риска в зависимости от метаболического статуса и тяжести болезни [29].

Учитывая вышеизложенное была построена математическая модель с применением дискриминантного анализа. Известно,

что дискриминантный анализ — многомерный статистический метод построения моделей и выявления комбинаций наиболее информативных признаков, характеризующих номинальные категории (группы) [30]. Наиболее общим применением дискриминантного анализа является включение в исследование многих переменных с целью определения тех из них, которые наилучшим образом разделяют (дискриминируют) выборку на заранее заданные группы. В нашем случае — это то, какой набор факторов наилучшим образом предсказывает возникновение НАЖБП у больных СД 2 типа.

При проведении анализа в качестве группирующей переменной был принят категориальный показатель «развитие НАЖБП», принимающий два возможных значения «да»/«нет».

Результаты исследования межгрупповых различий при помощи дискриминантного анализа по нескольким переменным одновременно у больных СД 2 типа при наличии или отсутствии НАЖБП представлены в табл. 2. В качестве критерия отбора информативных дискриминантных переменных использовалась статистика F (критерий Фишера). В нашем исследовании с помощью метода линейной дискриминантной функции выявлены следующие наиболее значимые предикторы для риска развития НАЖБП: уровень RBP-4, ВМВ-адипонектина и ИМТ (табл. 2).

После уточнения состава анализируемой выборки процедура дискриминантного анализа была повторена. Итоговая статистика переменных, содержащихся в модели, после ее уточнения приведена в табл. 3.

На следующем этапе анализа были оценены информативность и статистическая значимость различий признаков в исследуемых группах. Критерии λ , λ_p , и F свидетельствуют о статистической значимости признаков, включённых в модель.

Показатели толерантности (T_o) свидетельствуют, что все выбранные признаки достаточно информативны (табл. 3). Анализ вклада выделенных переменных в классификацию, прежде всего, демонстрирует высокую значимость их совокупной дискриминативной способности ($F = 14,352$;

$p = 0,0001$). При этом RBP-4 и ВМВ-адипонектин имеют примерно одинаковую диагностическую ценность, а ИМТ несколько большую ($F = 29,24$; $p = 0,0001$). Соотношение перечисленных критериев свидетельствует, что наибольший вклад в общую дискриминацию дает ИМТ, а следующими по значимости факторами являются уровень RBP-4 и уровень ВМВ-адипонектина (табл. 3).

Чтобы по значениям дискриминантной функции можно было с максимальной четкостью провести разделение по группам (наличие или отсутствие риска развития НАЖБП), были вычислены коэффициенты линейных дискриминантных функций для каждого из значений зависимого признака в каждой из двух выборок. Полученные в результате канонического анализа стандартизованные коэффициенты для каждой переменной дискриминантной функции приведены в табл. 4.

Данные коэффициенты применены для

построения линейных уравнений. Были получены уравнения, которые можно использовать для расчёта риска развития НАЖБП у больных СД 2 типа:

$$fm = 195,51 \ln(a) + 98,26 \ln(b) - 23,63 \ln(c) - 516,94 \quad (1)$$

$$fn = 185,61 \ln(a) + 93,47 \ln(b) - 21,62 \ln(c) - 466,93 \quad (2)$$

где: fm (manifestation) и fn (no manifestation) — значение дискриминантной функции; 516,94 и 466,93 — константы; a — ИМТ, b — RBP-4, c — ВМВ-адипонектин, соответственно: $\ln(\text{ИМТ})$, $\ln(\text{RBP-4})$, $\ln(\text{ВМВ-адипонектин})$ — натуральные логарифмы значений указанных параметров.

Для использования уравнения следует:

1) имеющиеся данные (x) перевести в натуральные логарифмы ($\ln(x)$);

Т а б л и ц а 2

Результаты дискриминантного анализа по нескольким переменным для выявления наиболее значимых предикторов

Показатели	λ	λ_p	F	p	T_o
Глюкоза	0,389574	0,998196	0,030731	0,862914	0,192950
Общий адипонектин	0,397018	0,979480	0,356153	0,558515	0,465942
ВМВ-адипонектин	0,546991	0,710929	6,912372	0,017586	0,371766
RBP-4	0,500680	0,776687	4,887849	0,041039	0,469299
ИМТ	0,529539	0,734358	6,149472	0,023915	0,457718
Инсулин	0,400608	0,970702	0,513096	0,483527	0,439325
Возраст	0,411064	0,946013	0,970162	0,338452	0,337991
Длительность диабета	0,393292	0,988759	0,193265	0,665751	0,722001
СЖК	0,393472	0,988309	0,201101	0,659496	0,561466
НБА _{1с}	0,391445	0,993425	0,112518	0,741399	0,244944
Общий холестерин	0,394323	0,986175	0,238311	0,631665	0,404004
ТГ	0,458860	0,847472	3,059650	0,098289	0,485294

Примечание. λ — статистика Уилкса, λ_p — частная λ Уилкса, F — критерий Фишера, T_o — толерантность, p — уровень значимости.

Результаты дискриминантного анализа с учетом наиболее значимых предикторов

Показатели	λ	λ_p	F	T_o	p
ln(ИМТ), кг/м ²	0,87	0,679	29,243	0,822	< 0,001
ln(RBP-4), мг/л	0,73	0,809	14,545	0,816	< 0,001
ln(ВМВ-адипонектин), мг/л	0,70	0,837	12,052	0,817	< 0,001

Примечание. λ — статистика Уилкса, λ_p — частная λ Уилкса, F — критерий Фишера, T_o — толерантность, p — уровень значимости.

Таблиця 4

Стандартизированные коэффициенты

Показатели	Наличие НАЖБП	Отсутствие НАЖБП
ln(ИМТ, кг/м ²)	195,512	185,612
ln(RBP-4, мг/л)	98,260	93,468
ln(ВМВ-адипонектин, мг/л)	-23,628	-21,623
Константа	-516,939	-466,930

2) значения $\ln(x)$ подставить в уравнения и вычислить значения дискриминантной функции fm и fn ; где fm — соответствует наличию осложнения, а fn — его отсутствию.

Сравнив fm и fn , следует отнести пациента в группу с большим значением функции, т.е. если $fm > fn$, обследуемого относят к группе риска по развитию НАЖБП.

О хорошем качестве диагностической модели свидетельствуют её статистические характеристики. Чувствительность теста составила 71 %, специфичность — 89 %. Прогностическая ценность положительного результата теста составила 83 %, прогностическая ценность отрицательного результата теста — 81 %, индекс точности — 82 %.

Недавно опубликованы данные, относительно развития сердечно-сосудистой болезни, которые формируют мнение, что большинство новых биомаркеров не улучшает вероятность предсказания риска ее развития при их включении в модели, базирующиеся на учете традиционных (классических) факторов риска [31]. Вместе с тем, мы считаем, что обнаруженные ассоциации таких новых биомаркеров, как уровни RBP-4 и ВМВ-адипонектина, наряду с другими метаболическими маркерами (например, ИМТ) и риском развития НАЖБП не только помогают понять их роль в патогенезе данного заболевания, но и обосновывают перспективность их применения в рамках превентивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Для решения задачи выделения группы риска по неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа в рамках данного исследования проведен пошаговый (последовательный) отбор наиболее ин-

формативных (дискриминантных) переменных из числа первоначально введенных.

2. Получена дискриминантная модель прогнозирования вероятности риска развития неалкогольной жировой бо-

- лезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа, включающая три дискриминантных переменных (индекс массы тела, уровни ретинол-связывающего протеина-4 и адипонектина высокого молекулярного веса).
3. С помощью дискриминантного анализа выведены классификационные уравнения, позволяющие с высокой чувствительностью (71%) формировать группы риска развития неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа.
 4. Использование предложенной диагностической модели позволит на ранних этапах развития неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа выявить группы риска по изменению в состоянии печени и своевременно разработать гепатопротективную стратегию с целью уменьшения прогрессирования патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. IDF Diabetes Atlas, Sixth Edition, 2014, available at: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf.
2. Sharabi Y, Eldad A. *Am J Med* 2000; 109:171.
3. Padagala M, Zein CO, McCullough AJ. *Clin Liver Dis* 2009; 13:591-606.
4. Adams LA, Feldstein AE. *J Digestive Dis* 2011; 12:10-16.
5. Janes CH, Lindor KD. *Ann Intern Med* 1993; 118:96-98.
6. Maximos M, Bril F, Portillo SP, et al. *Hepatology* 2014; 61:153-160.
7. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. *Diabetologia* 2005; 48:634-642.
8. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, et al. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7821-7825.
9. Wang Y, Zhou M, Lam KSL, Xu A. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53:201-212.
10. Byrne CD, Targher G. *J Hepatology* 2015; 62:S47-S64.
11. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:412-421.
12. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. *Circulation* 2000; 102:1296-1230.
13. Aimin Xu, Wang Yu, Keshaw H, et al. *J Clin Invest* 2003; 112:91-100.
14. Finelli C, Tarantino G. *World J Gastroenterol* 2013; 19:802-812.
15. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. *Hormones* 2012:118-120.
16. Pagano C, Soardo G, Esposito W, et al. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:113-118.
17. Shimizu A, Takamura T, Matsuzawa N, et al. *Metab Clin Exp* 2007; 56(11):1478-1485.
18. Liu Y, Retnakaran R, Hanley A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11):4313-4318.
19. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. *J Biol Chem* 2003; 278:9073-9085.
20. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. *J Biol Chem* 2003; 278:40352-40363.
21. Wu H, Jia W, Bao Y, et al. *Diab Res Clin Pract* 2008; 79:185-190.
22. Romanowska A, Lebensztejn DM, Skiba E, et al. *Acta Biochim Pol* 2011; 58:35-38.
23. Schina M, Koskinas J, Tiniakos D, et al. *Hepatol Res* 2009; 39:972-978.
24. Matthews DR, Hoske JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
25. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85:2402-2410.
26. Halafjan AA. STATISTICA 6. Statisticheskij analiz dannyh, Moskva, 2007: 512 p.
27. Field A. Discovering Statistics Using SPSS, SAGE Publications, 2005: 781 p.
28. Banerdzhi A. Medicinskaja statistika ponjatnym jazykom, Moskva, 2007: 288 hp
29. Folsom AR, Chambers LE, Ballantyne CM. *Arch Intern Med* 2006; 166:1368-1373.
30. Bessokirnaja GP. *Sociologija* 2003; 16:25-35.
31. Kim HC, Greenland P, Rossouw JE, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2080-2091.

ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА СПОЛУЧЕНИМ ПАТТЕРНОМ РЕТИНОЛ-ЗВ'ЯЗУЮЧОГО ПРОТЕЇНУ-4, АДІПОНЕКТИНУ ВИСОКОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ВАГИ ТА ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА

Атраментова Л. О.¹, Кравчун Н. О.¹, Полторак В. В.¹, Горшунська М. Ю.², Йенсен Е.³, Красова Н. С.¹, Лещенко Ж. А.¹, Гладких О. І.¹, Тижненко Т. В.¹, Плохотніченко О. О.¹, Опалейко Ю. А.¹, Почерняєв А. К.¹, Дунаєва І. П.²

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

²Харківська медична академія післядипломної освіти;

³Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, Билтховен (Нідерланди)

Розроблена діагностична модель для виділення груп ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за рівнем ретинол-зв'язуючого протеїну-4, адипонектину високої молекулярної ваги та індексом маси тіла із застосуванням дискримінантного аналізу.

К л ю ч о в і с л о в а : ретинол-зв'язуючий протеїн-4, адипонектин високої молекулярної ваги, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, дискримінантний аналіз.

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО СОЧЕТАННОМУ ПАТТЕРНУ РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА-4, АДИПОНЕКТИНА ВИСОКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ВЕСА И ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА

Атраментова Л. А.¹, Кравчун Н. А.¹, Полторак В. В.¹, Горшунская М. Ю.², Йенсен Е.³, Красова Н. С.¹, Лещенко Ж. А.¹, Гладких А. И.¹, Тьжненко Т. В.¹, Плохотниченко О. А.¹, Опалейко Ю. А.¹, Почерняев А. К.¹, Дунаева И. П.²

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

²Харьковская медицинская академия последипломного образования;

³Национальный институт охраны здоровья и окружающей среды, г. Билтховен (Нидерланды)

Разработана диагностическая модель для выделения групп риска развития неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа по уровню ретинол-связывающего протеина-4, адипонектина высокого молекулярного веса и индекса массы тела с применением дискриминантного анализа.

К л ю ч е в ы е с л о в а : ретинол-связывающий протеин-4, адипонектин высокого молекулярного веса, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, дискриминантный анализ.

ASSESSING THE RISK OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY THE COMBINED PATTERN OF RETINOL-BINDING PROTEIN-4, HIGH MOLECULAR WEIGHT ADIPONECTIN AND BODY MASS INDEX

L. A. Atramentova¹, N. A. Kravchun¹, V. V. Poltorak¹, M. Y. Gorshunskaya², E. Jansen³, N. S. Krasova¹, Zh. A. Leshchenko¹, A. I. Gladkih¹, T. V. Tyzhnenko¹, O. A. Plohotnichenko¹, Y. A. Opaleiko¹, A. K. Pochernyaev¹, I. P. Dunaeva²

¹SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;

²Kharkiv Postgraduate Medical Academy;

³National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherland

The diagnostic model to highlight the high-risk groups of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus by the level of retinol-binding protein-4, high molecular weight adiponectin and body mass index using discriminant analysis was developed.

Key words: retinol-binding protein 4, type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, discriminant analysis.