

Гіпоадипонектинемія у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки

Г.П. Михальчишин*,
П.М. Боднар,
Н.М. Кобиляк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Актуальність. Адипонектин – гормон жирової тканини, який бере участь у регуляції катаболізму жирних кислот, чутливості до інсуліну, рівня глюкози в крові та інших процесів. Його рівень у плазмі крові достовірно знижений при вісцеральному ожирінні та патологічних станах, для яких характерна інсулінорезистентність. Метою нашого дослідження було оцінити зміни сироваткового рівня адипонектину, його діагностичну цінність та асоціативні взаємозв'язки в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) залежно від рівня трансаміназ.

Матеріали та методи. У дослідження включено 91 хворого на ЦД 2 типу. НАЖХП діагностували за допомогою УЗД печінки. Всі пацієнти були розділені на 3 групи. Контрольну групу склали 28 пацієнтів із ЦД 2 типу без НАЖХП. В основну групу увійшли хворі на НАЖХП із нормальним ($n=37$) або підвищеним ($n=26$) рівнем трансаміназ. Для оцінки діагностичної ефективності визначення адипонектину використовували ROC-аналіз. Множинний логістичний регресійний аналіз був використаний для виявлення факторів, які асоційовані з НАЖХП.

Результати. Рівень адипонектину сироватки був достовірно нижчим у групі хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ порівняно з хворими з нормальними їх значеннями та контрольною групою (відповідно $2,74 \pm 1,43$, $3,81 \pm 1,79$ і $6,2 \pm 2,04$ мкг/мл, $p=0,001$). В одновимірній логістичній регресії адипонектин проявляв протекторний ефект відносно розвитку НАЖХП ($OR=0,451$, 95% ДІ 0,317-0,641, $p<0,001$). Згідно з даними по-крокової множинної логістичної регресії, гіпоадипонектинемія асоційована з НАЖХП незалежно від НОМА-ІR ($R^2=0,528$) та активності АЛТ ($R^2=0,563$). Для виявлення НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу визначення адипонектину продемонструвало дуже добру якість діагностичної моделі, оскільки AUROC становила 0,871 (95% ДІ 0,795-0,946; $p<0,001$). Порогове значення визначено на рівні $<4,6$ мкг/мл із чутливістю, специфічністю, PPV та NPV відповідно 79,4%, 82,1%, 90,9% і 63,9%. Для розмежування хворих на НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ та пацієнтів з їх нормальним значенням AUROC для адипонектину дорівнювала 0,670 (95% ДІ 0,534-0,807; $p=0,022$). Порогове значення адипонектинемії, нижче якого констатувалось підвищення рівня трансаміназ у хворих на НАЖХП, становило $<3,1$ мкг/мл, із чутливістю, специфічністю, PPV та NPV відповідно 61,5%, 59,5%, 51,6% і 68,6%.

Висновки. Наше дослідження продемонструвало, що гіпоадипонектинемія незалежно від ІР і рівня трансаміназ, асоційована з НАЖХП. У хворих із підвищенням трансаміназ відзначалось достовірно нижчий рівень адипонектину в сироватці крові. Зниження адипонектину нижче 4,6 мкг/мл можна використовувати в якості діагностичного маркера НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

Ключові слова: адипонектин, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки.

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є неспецифічним хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Вона є визнаним клінічним маркером інсулінорезистентності (ІР), підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань [1-3]. Визначна роль у розвитку НАЖХП належить гормону жирової тканини – адипонектину.

Адипонектин – колагеноподібний білковий гормон масою 30 кДа, що складається із 244 амінокислотних залишків, які формують 4 домени: N-кінцевий сигнальний, гіперваріабельний, колагеноподібний та C-кінцевий глобулярний домен [4]. Він секретується у вигляді трьох олігомерних комплексів: низькомолекулярного тримеру – LMW-форма (low molecular weight), гексамеру – MMW-форма (medium molecular weight) і високомолекулярних 12- та 18-мерів – HMW-форма (high molecular weight) [5]. Мономерів адипонектину в крові не виявлено, що свідчить про те, що полімеризація білка відбувається всередині адипоцита.

Адипонектин експресується, головним чином, у жировій тканині, бере участь у регуляції катаболізму жирних кислот, чутливості до інсуліну, рівня глюкози в крові та інших процесах [4]. Його рівень у плазмі достовірно знижений при вісцеральному ожирінні, ІР/ЦД2, НАЖХП, атеросклерозі [6].

Всі олігомерні форми адипонектину відрізняються за біологічними властивостями та активують різні сигнальні шляхи. На думку одних вчених, олігомер HMW є основною активною формою гормону [7], інші вирішальне значення у визначенні чутливості до інсуліну периферичних тканин надають співвідношенню HMW/LMW форм у плазмі крові, а не їх абсолютній кількості [8].

LMW-форма адипонектину безпосередньо впливає на гіпоталамус, обумовлюючи центральний ефект гормону. Збільшення його концентрації в цереброспінальній рідині в мишей призводило до підвищеного споживання їжі, зниження фізичної активності та ожиріння [9]. Вважається, що HMW-форма через свій великий розмір не здатна подолати гематоенцефалічний бар'єр [10].

Адипонектин кодується геном APM1, який розташований в 3q27 хромосомному регіоні. Даний регіон ідентифікований як локус, який асоційований із розвитком ЦД 2 типу та метаболічного синдрому, а ген APM1 виступає в ролі гена-кандидата. Декілька SNP (Single-nucleotide polymorphisms) у промоторі гена APM1 асоційовані з ризиком розвитку ЦД 2 типу в японській популяції та в осіб європейської раси [11-13].

Дві групи вчених незалежно одна від одної

досліджували наслідки делеції гена APM1 на чутливість до інсуліну [14]. Групи Kadowaki та Matsuzawa виявили, що в мишей із нокаутованим геном адипонектину спостерігається ІР, хоча в ході експерименту у двох груп були деякі незначні відмінності. Kadowaki показав, що в мишей із генотипом адипонектин^{+/+} розвивається ІР та порушення толерантності до глюкози на стандартній дієті, які прогресують у мишей адипонектин^{-/-} дозозалежним чином [14]. Група Matsuzawa спостерігала виражену ІР у поєднанні з дефектами в пострецепторній передачі інсулінового сигналу тільки після вигодовування мишей із нокаутованим геном адипонектину (-/-) дієтою з високим вмістом жирів [15].

Основні метаболічні ефекти адипонектину обумовлені активацією AMPK (АМФ-активована протеїнкіназа) та ядерних рецепторів PPAR. AMPK є сенсором енергетичного статусу клітини і відіграє ключову роль у забезпеченні системного енергетичного балансу за рахунок регулювання прийому їжі, маси тіла, метаболізму глюкози та ліпідів. Олігомерні форми адипонектину стимулюють фосфорилування та активацію AMPK у печінці, тоді як глобулярний адипонектин проявляє даний ефект як у скелетних м'язах, так і в тканині печінки. Активація AMPK збільшує продукцію енергії (споживання глюкози і жирних кислот) та інгібує енерговитратні реакції (глюко-неогенез і синтез жирних кислот) [16].

Scherer вивів лінію трансгенних мишей із 3-х кратним підвищенням рівня адипонектину в сироватці крові. Для даної моделі гіперадипонектинемії характерне підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну за рахунок покращання вуглеводного та ліпідного метаболізму, пов'язаного з підвищенням активації AMPK у печінці і експресії PPAR-γ у вісцеральній жировій тканині. Дані тварини стійкі до розвитку ІР, індукованої прийомом дієти з високим вмістом жирів [17].

Імунологічні ефекти адипонектину обумовлені пригніченням синтезу прозапальних та активацією протизапальних цитокінів. Глобулярний адипонектин пригнічує TLR4-стимульовану (Toll-like receptor 4) активацію ядерного фактора NF-κB, який стимулює транскрипцію багатьох прозапальних генів, що кодують адипоцитокіни, цитокіни (ІЛ-6, TNF-α, ІЛ-8, ІЛ-1β) та хемокіни (CCL2, CCL5, CCL11) [18]. Терапія рекомбінантним адипонектином культури макрофагів значно пригнічує їх фагоцитарну активність і синтез TNF-α у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом (ЛПС) [19]. Адипонектин стимулює

синтез важливих прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 та ІЛ-1RA (антагоніст рецептора ІЛ-1) у моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, а також пригнічує утворення інтерферону- γ (IFN γ) у ЛПС-стимульованих макрофагах [20].

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Критеріями включення хворих були вік старше 18 років, згода хворого на дослідження, наявність ЦД 2 типу з або без НАЖХП.

Діагноз НАЖХП виставляли згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) [21] на основі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності АЛТ, АСТ, співвідношення АСТ/АЛТ та ехографічного обстеження.

Усі хворі, які брали участь у дослідженні, не зловживали алкоголем, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекціями; автоімунного і медикаментозного гепатитів. До групи обстеження не включали пацієнтів із хворобою Коновалова-Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, вродженою недостатністю 1-антитрипсину.

Під нашим спостереженням знаходився 91 хворий. Контрольну групу склали 28 (30,76%) хворих на ЦД 2 типу без НАЖХП, середній вік хворих склав $53,57 \pm 7,16$, тривалість ЦД – $3,5 \pm 1,57$ роки. Основну групу склали 63 (69,24%) хворих на ЦД 2 типу з наявністю НАЖХП, яких залежно від рівня трансаміназ було розподілено на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли 37 (58,73%) хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ, середній вік хворих $53,27 \pm 8,39$ років, тривалість ЦД – $5,97 \pm 3,88$ років. До другої підгрупи увійшли 26 (41,27%) хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем печінкових ферментів, середній вік пацієнтів цієї групи – $51,5 \pm 10,92$ роки, тривалість ЦД – $8,54 \pm 5,57$ років.

Усім хворим визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22).$$

Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення ТГ/2,22.

Оцінка рівня ІР проводилась за допомогою структурної математичної моделі на основі визначення концентрації глюкози плазми та інсуліну натще – НОМА (homeostasis model assesment), з визначенням індексу НОМА-ІР за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{імунореактивний інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми натще} / 22,5.$$

Концентрацію адипонектину визначали імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем «BioVendor» (Чехія) і оцінювали її в мкг/мл.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$), якісні – у %. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова-Смірнова. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA). Для оцінки вірогідності різниці рівня адипонектину між різними групами використовували апостеріорний критерій найменшої достовірної різниці (Posthoc LSD test). При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2 .

Множинний логістичний регресійний аналіз був використаний для виявлення факторів, які асоційовані з НАЖХП, приймаючи наявність НАЖХП в якості залежної змінної, адипонектину, ІМТ, НОМА-ІР, ТГ та рівнів трансаміназ і інсуліну – як предикторів. Рівень значущості вважали достовірним при $p < 0,05$.

Для визначення діагностичної ефективності адипонектину використовували ROC-аналіз, розраховуючи площу під ROC-кривою (AUROC), за значенням якої визначали якість діагностичної моделі. Використовуючи оптимальні порогові значення адипонектину для діагностики НАЖХП, розраховували чутливість, специфічність, позитивну (PPV) та негативну прогностичну цінність (NPV). Оптимальні порогові значення були вибрані для максимальної суми чутливості і специфічності при ROC-аналізі.

Результати та їх обговорення

Дані обстеження представлені в **табл. 1**. Групи хворих, включені в дослідження, були однотипними за віком та статтю. Між обстежуваними групами не відмічалось статистично достовірної різниці щодо тривалості ЦД 2 типу ($p=0,068$). Найвищою тривалістю ЦД 2 типу була у хворих НАЖХП і підвищеним рівнем печінкових ферментів. За нашими даними, спостерігалось вірогідне збільшення поширеності ожиріння серед досліджуваних хворих. У контрольній групі ожиріння виявлено в 64,3% пацієнтів, у хворих із НАЖХП та нормальними рівнями трансаміназ – у 75,7% випадків, а з підвищеними – у 100% ($p=0,004$). Морбідне ожиріння ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$) діагностовано лише у хворих із НАЖХП, причому при нормальній концентрації трансаміназ у 16,2% проти 46,2% пацієнтів з їх підвищенням ($p<0,001$). В усіх обстежуваних групах відмічено підвищення ІМТ, а також його статистично достовірне зростання паралельно з наявністю у хворих НАЖХП ($p<0,001$). В усіх хворих виявлено порушення вуглеводного обміну. Середнє значення НОМА-ІР та інсулінемії були вищими у хворих із НАЖХП, особливо з підвищеним рівнем трансаміназ ($p<0,001$). Перевищення порогового значення індексу НОМА-ІР понад 3,0, що свідчить про резистентність до інсуліну, виявлено в 78,6% осіб контрольної групи проти 94,6% та 96,2% пацієнтів із НАЖХП, із нормальним і підвищеним рівнем трансаміназ, відповідно ($p=0,048$).

Дисліпідемію виявлено в усіх обстежуваних групах. Паралельно з розвитком НАЖХП у пацієнтів спостерігалось зростання рівня ЗХС ($p<0,001$), ТГ ($p<0,001$), ЛПДНЩ ($p<0,001$), ЛПНЩ ($p<0,001$) та зниження ЛПВЩ ($p<0,001$). Максимальне середнє значення рівня ліпідів виявлено в групі хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ.

У хворих із НАЖХП спостерігався нижчий рівень адипонектину в сироватці крові порів-

няно з контрольною групою ($p<0,001$), причому найнижча його концентрація відмічена в пацієнтів із підвищеним рівнем трансаміназ ($2,74 \pm 1,43$ проти $3,81 \pm 1,79$ проти $6,2 \pm 2,04$ мкг/мл, $p=0,001$). Концентрація адипонектину у хворих НАЖХП із підвищеними рівнями трансаміназ порівняно з групою пацієнтів з їх нормальним рівнем була нижчою ($p=0,022$).

За даними одновимірної логістичної регресії, незалежними предикторами, асоційованими з розвитком НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу, були НОМА-ІР ($OR=2,026$, 95%ДІ 1,409-2,914, $p<0,001$), інсулінемія ($OR=1,307$, 95%ДІ 1,140-1,500, $p<0,001$), ІМТ ($OR=1,296$, 95%ДІ 1,130-1,436, $p<0,001$), АЛТ ($OR=1,121$, 95%ДІ 1,051-1,196, $p=0,001$) і АСТ ($OR=1,128$, 95%ДІ 1,052-1,196, $p=0,001$). Рівень адипонектину свідчив про протекторний ефект відносно розвитку НАЖХП ($OR=0,451$, 95%ДІ 0,317-0,641, $p<0,001$).

Згідно з даними покрокової множинної логістичної регресії, незалежними факторами ризику, асоційованими з розвитком НАЖХП, є ІР, ожиріння, гіпоадипонектинемія та рівень АЛТ. Як видно із **табл. 2**, нами побудовано декілька регресійних моделей, відповідно до яких предикторами НАЖХП є зниження рівня адипонектину незалежно від НОМА-ІР ($R^2=0,528$) та АЛТ ($R^2=0,563$).

Адипонектин відіграє важливу роль у розвитку НАЖХП. Гормон проявляє виражену протизапальну дію в печінці, сприяє зниженню стеатозу, гепатомегалії і запальних проявів на тваринних

Таблиця 1. Антропометричні, клінічні та лабораторні показники в обстежуваних хворих ($M \pm SD$)

Показник	Контроль (n=28)	НАЖХП із нормальними рівнями трансаміназ (n=37)	НАЖХП із підвищеними рівнями трансаміназ (n=26)	P
Чоловіки, (%)	10 (35,7%)	15 (40,5%)	13 (50%)	0,557
Тривалість ЦД, роки	$5,0 \pm 2,81$	$5,97 \pm 3,88$	$7,31 \pm 3,95$	0,068
ІМТ, кг/м ²	$31,15 \pm 3,0$	$34,46 \pm 5,64$	$40,35 \pm 5,63$	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	$6,20 \pm 2,04$	$3,81 \pm 1,79$	$2,74 \pm 1,43$	<0,001
АЛТ, Од/л	$25,03 \pm 7,26$	$28,93 \pm 6,15$	$64,96 \pm 14,99$	<0,001
АСТ, Од/л	$23,91 \pm 6,11$	$26,6 \pm 5,71$	$55,8 \pm 11,91$	<0,001
Інсулін, мкОд/мл	$11,21 \pm 3,58$	$18,27 \pm 8,14$	$20,61 \pm 8,56$	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	$7,80 \pm 1,41$	$8,67 \pm 3,25$	$9,48 \pm 3,14$	0,096
НОМА-ІР	$3,86 \pm 1,41$	$6,86 \pm 3,21$	$8,23 \pm 2,85$	<0,001
ЗХС, ммоль/л	$5,68 \pm 0,68$	$6,24 \pm 0,72$	$6,56 \pm 0,62$	<0,001
Тригліцериди, ммоль/л	$1,83 \pm 0,45$	$2,65 \pm 1,2$	$3,36 \pm 1,55$	<0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,82 \pm 0,2$	$1,25 \pm 0,59$	$1,39 \pm 0,63$	<0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,66 \pm 0,25$	$1,43 \pm 0,24$	$1,2 \pm 0,26$	<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	$3,18 \pm 0,6$	$3,61 \pm 0,69$	$4,07 \pm 0,78$	<0,001

Примітка: Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. Оцінка вірогідності різниці між досліджуваними групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Вірогідною вважалася різниця при значенні $p<0,05$.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Дані покрокового множинного регресійного логістичного аналізу з використанням в якості залежної змінної НАЖХП

Моделі	Коефіцієнт регресії	SE	OR	95% ДІ	P
Модель 1 (R ² Нейджелкерк=0,528)					
Константа	0,978	1,580			
Адипонектин	-0,531	0,192	0,588	0,404 – 0,857	0,006
HOMA-IR	0,464	0,202	1,591	1,071 – 2,368	0,023
Модель 2 (R ² Нейджелкерк=0,563)					
Константа	0,730	1,448			
Адипонектин	-0,652	0,183	0,521	0,364 – 0,746	0,001
АЛТ	0,103	0,041	1,109	1,023 – 1,201	0,012
Модель 3 (R ² Нейджелкерк=0,505)					
Константа	-7,944	2,365			
IMT	0,171	0,070	1,187	1,034 – 1,362	0,015
HOMA-IR	0,599	0,191	1,821	1,247 – 2,659	0,002

Примітка: SE – стандартна похибка коефіцієнта регресії, R² – коефіцієнт детермінації, OR – відношення шансів, 95% ДІ – 95% довірчий інтервал для OR.

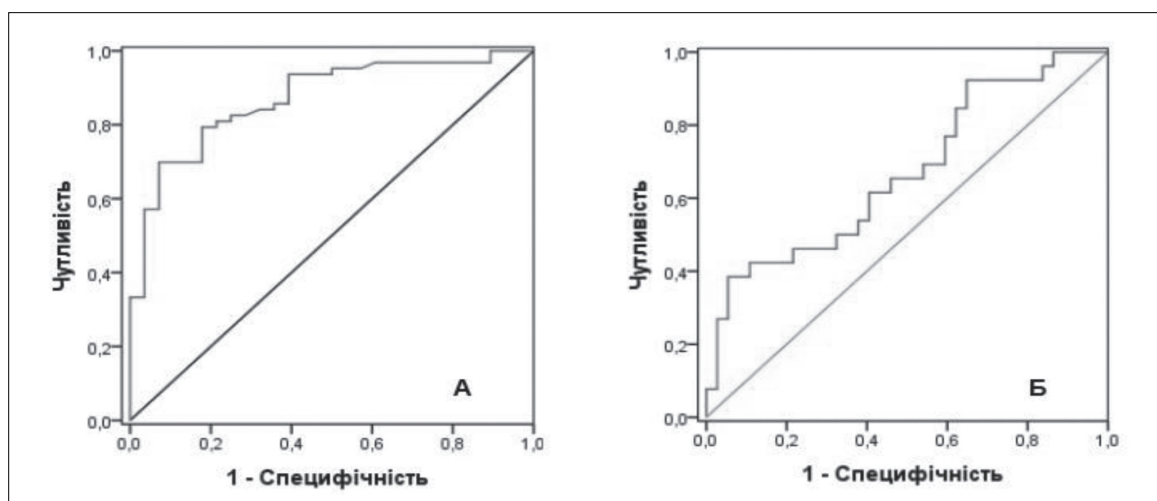
моделях експериментальної НАЖХП за рахунок зменшення експресії TNF- α в печінці та зниження синтезу жирних кислот і підвищення індукованого PPAR- α β -окислення в мітохондріях [22].

Підвищений рівень адипонектину проявляється антистеатогенним ефектом. Терапія рекомбінантним адипонектином ob/ob мишей із генетично детермінованим ожирінням призводила до зменшення стеатогепатозу і нормалізації рівня АЛТ [21]. Він також гальмує прогресування стеатогепатозу у фіброз. У мишей лінії KK-A^y з генетично детермінованим ожирінням спостерігався знижений рівень адипонектину і підвищена чутливість печінки до ураження, спровокованого

у хворих із НАЖХП залежно від концентрації трансаміназ та порівняно з контрольною групою. Також встановлено, що зниження рівня адипонектину в сироватці крові асоційовано з НАЖХП, що створило передумови для оцінки діагностичної ефективності гормону у хворих із НАЖХП. Для цього ми використали ROC-аналіз. Нами побудовано 2 ROC-криві. Для першої в аналіз ми включили хворих із НАЖХП, а в якості контролю хворих на ЦД 2 типу без патології печінки (**рис. 1А**). Нами констатовано дуже добру якість діагностичної моделі, оскільки AUROC для адипонектину становила 0,871 (95% ДІ 0,795-0,946; $p < 0,001$) (**табл. 3**). Порогове значення адипонек-

Д-галактозаміном, ліпополісахаридом (ЛПС) або TNF- α . Введення цим тваринам адипонектину спричиняло зниження рівня амінотрансфераз у сироватці та зменшення зони некроз / апоптоз у паренхімі печінки [23]. Даний ефект обумовлений значним зниженням рівня TNF- α і активацією PPAR- α в гепатоцитах. Введення адипонектин-дефіцитним мишам чотирьохлористого вуглецю призводило до більш вираженого фіброзу, ніж у контрольній групі [24].

Нами виявлена вірогідна різниця між середніми значеннями рівнів адипонекти-

Рисунок 1. ROC-криві для адипонектину у хворих на ЦД 2 типу. А – хворі з НАЖХП проти контролю; Б – хворі на НАЖХП із підвищенням трансаміназ проти пацієнтів з їх нормальним значенням

тинемії, нижче якого діагностувалась НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу, склало $<4,6$ мкг/мл. Чутливість, специфічність, PPV та NPV для заданого показника склали відповідно 79,4%, 82,1%, 90,9% і 63,9%. На нашу думку, достатню кількість хибно негативних результатів, які обумовлені значенням NPV, можна пояснити тим фактом, що ми використовували в якості контрольної групи хворих на ЦД 2 типу без наявності НАЖХП, а за даними літератури, гіпоадипонектинемія є незалежним предиктором при ЦД 2 типу та/або ІР [25]. Grigorescu et al. дослідили роль адипонектину для діагностики стеатогепатозу в пацієнтів із гістологічно підтвердженою НАЖХП. За даними авторів, AUROC для адипонектину становила 0,899, із чутливістю, специфічністю, PPV та NPV – 84,8%, 93,3%, 96,5% та 73,7% відповідно [26]. Вища діагностична ефективність адипонектину, отримана авторами, порівняно з нашим дослідженням обумовлена тим, що в якості контрольної групи в моделі були включені здорові добровольці.

Рівень адипонектину в сироватці крові значно нижчий у пацієнтів із ранніми стадіями НАСГ, ніж при простому стеатогепатозі. Для розмежування даних стадій для адипонектину визначено порогове значення на рівні $\leq 4,0$ мкг/мл (AUROC 0,765, чутливість 68% та специфічність 79%) [27].

Для побудови другої ROC-кривої ми включили в аналіз хворих із НАЖХП. Проте основною метою аналізу було визначення діагностичної значимості гіпоадипонектинемії для розмежування хворих із підвищеним рівнем трансаміназ проти пацієнтів з їх нормальними значеннями (рис.1Б). Нами констатовано середню якість діагностичної моделі, оскільки AUROC для адипонектину становила 0,670 (95% ДІ 0,534-0,807; $p=0,022$) (табл. 3). Порогове значення адипонектинемії, нижче якого констатувалось підвищення трансаміназ у хворих на НАЖХП, склало $<3,1$ мкг/мл. Чутливість, специфічність, PPV та NPV для заданого показника відповідно склали 61,5%, 59,5%, 51,6% і 68,6%. Отже для диференціювання підвищення рівня трансаміназ у хворих із НАЖХП адипонектин має нижчу діагностичну цінність порівняно з використанням його в якості діагностичного маркера НАЖХП.

Висновок

Наше дослідження продемонструвало, що гіпоадипонектинемія, незалежно від ІР і рівня трансаміназ, асоційована з НАЖХП. У хворих із підвищенням трансаміназ відмічається достовірно нижчий рівень адипонектину в сироватці крові.

Таблиця 3. Діагностична цінність адипонектину для діагностики НАЖХП та розмежування хворих із підвищеними рівнями трансаміназ проти пацієнтів з їх нормальними значеннями

Показник	НАЖХП проти контролю	НАЖХП (нормальні проти підвищених рівнів трансаміназ)
Порогове значення	$<4,6$	$<3,1$
Чутливість, %	79,4	61,5
Специфічність, %	82,1	59,5
NPV, %	63,9	68,8
PPV, %	90,9	51,6
AUROC	0,871	0,670
95% ДІ	0,795-0,946	0,534-0,807
P (AUROC)	$<0,001$	0,022

Примітка: NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, AUROC – площа під ROC-кривою, 95%ДІ – 95% довірчий інтервал для AUROC.

Зниження адипонектину нижче 4,6 мкг/мл можна використовувати в якості діагностичного маркера НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

Список використаної літератури

- Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування (лекція) // Ендокринологія. 2012, 17, №1, 94-101.
- Кравчун Н.А., Земляничина О.В., Тяжелова О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия // Ліки України. 2012, №3-4, 18-21.
- Михальчук Л.М., Єфімов А.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2010, № 2 (26), 71-82.
- Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // J. Biol. Chem. 1995, 270, 26746-26749.
- Pajvani U.B., Du X., Combs T.P. et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity // J. Biol. Chem. 2003, 278, N11, 9073-9085.
- Бабак О.Я., Колеснікова О.В., Шуть І.В. Вплив сироваткового рівня адипонектину на вираженість неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла // Сучасна гастроентерологія. 2011, № 1 (57), 9-11.
- Adachi M., Brenner D.A. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase // Hepatology. 2008, 47, 677-685.
- Pajvani U.B. et al. Complex distribution, not absolute

- amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity // J. Biol. Chem. 2004, 279, 12152-12162.
9. Kubota N., Yano W., Kubota T. et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake // Cell Metab. 2007, 6, N.1, 55-68.
 10. Ebinuma H., Miida T., Yamauchi T. et al. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid // Clin. Chem. 2007, 53, N8, 1541-1544.
 11. Hara K., Boutin P., Mori Y. et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population // Diabetes. 2002, 51, 536-540.
 12. Vasseur F., Helbecque N., Dina C. et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocytesecreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians // Hum. Mol. Genet. 2002, 11, 2607-2614.
 13. Gu H.F., Abulaiti A., Ostenson C.G. et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians // Diabetes. 2004, 53, 31-35.
 14. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. Disruption adiponectin causes insulin resistance neointimal formation // J. Bio.l Chem. 2002, 277, 25863-25866.
 15. Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 // Nat. Med. 2002, 8, 731-737.
 16. Yamauchi T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMPactivated protein kinase // Nature Med. 2002, 8, 1288-1295.
 17. Combs T.P., Pajvani U.B., Berg A.H. et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity // Endocrinology. 2004, 145, 367-383.
 18. Yamaguchi N. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling // FEBS Lett. 2005, 579, 6821-6826.
 19. Yokota T. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages // Blood. 2000, 96, 1723-1732.
 20. Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 323, 630-635.
 21. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012, 55, N6, 2005-2023.
 22. Xu A., Wang Y., Keshaw H. et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice // J. Clin. Invest. 2003, 112, 91-100.
 23. Masaki T. et al. Adiponectin protects LPS induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-A^y obese mice // Hepatology. 2004, 40, 177-184.
 24. Kamada Y. et al. Enhanced carbontetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin // Gastroenterology. 2003, 125, 1796-1807.
 25. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T. et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression // Diabetes. 2003, 52, 1779-1785.
 26. Grigorescu M., Radu C., Lupsor M. et al. Comparison between attenuation coefficient computed on the ultrasound image and a biological marker, adiponectin, in the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease // 2008 IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics, May 22-25, Cluj-Napoca, Romania.
 27. Shimada M., Kawahara H., Ozaki K. et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis // Amer. J. Gastroenterol. 2007, 102, N 9, 1931-1938.

Надійшла 25.03.2013

Гипоадипонектинемия у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени

Г.П. Михальчишин, П.Н. Боднар, Н.Н. Кобыляк

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме.

Актуальность. Адипонектин – гормон жировой ткани, который участвует в регуляции катаболизма жирных кислот, чувствительности к инсулину, уровня глюкозы в крови и других процессов. Его уровень в плазме крови достоверно снижен при висцеральном ожирении и патологических состояниях, для которых характерна инсулинорезистентность (ИР). Целью нашего исследования было оценить изменения сывороточного уровня адипонектина, его диагностическую ценность и ассоциативные взаимосвязи у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в зависимости от уровня трансаминаз.

Материалы и методы. В исследование включен 91 больной с СД 2 типа. НАЖБП диагностировалась с помощью УЗИ печени. Все пациенты были разделены на 3 группы. Контрольную группу (n=28) составили пациенты с СД 2 типа без НАЖБП. В основную группу вошли больные НАЖБП с нормальным (n=37) или повышенным (n=26) уровнем трансаминаз. Для оценки диагностической эффективности адипонектина использовали ROC-анализ.

Для выявления факторов, которые ассоциированы с НАЖБП, был использован множественный логистический регрессионный анализ.

Результаты. Сывороточный уровень адипонектина был достоверно ниже в группе пациентов с СД 2 типа и НАЖБП с повышенным уровнем трансаминаз по сравнению с больными с нормальными их значениями и контрольной группой ($2,74 \pm 1,43$ против $3,81 \pm 1,79$ против $6,2 \pm 2,04$ мкг/мл, $p=0,001$). В одномерной логистической регрессии адипонектин проявлял протекторный эффект в отношении развития НАЖБП (OR = 0,451, 95%ДИ 0,317-0,641, $p<0,001$). Согласно данным пошаговой множественной логистической регрессии, гипoadипонектинемия ассоциирована с НАЖБП независимо от HOMA-IR ($R^2=0,528$) и АЛТ ($R^2=0,563$). Для выявления НАЖБП у больных СД 2 типа использование адипонектина продемонстрировало очень хорошее качество диагностической модели, поскольку AUROC составила 0,871 (95%ДИ 0,795-0,946 $p<0,001$). Пороговое значение определено на уровне $<4,6$ мкг/мл с чувствительностью, специфичностью, PPV и NPV соответственно 79,4%, 82,1%, 90,9% и 63,9%. Для разграничения больных НАЖБП с повышением уровня трансаминаз и пациентов с их нормальным значением AUROC для адипонектина составила 0,670 (95%ДИ 0,534-0,807, $p=0,022$). Пороговое значение адипонектинемии, ниже которого у больных НАЖБП констатировалось повышение уровня трансаминаз, составило $<3,1$ мкг/мл, с чувствительностью, специфичностью, PPV и NPV соответственно 61,5%, 59,5%, 51,6% и 68,6%.

Выводы. Наше исследование продемонстрировало, что гипoadипонектинемия независимо от ИР и уровня трансаминаз ассоциирована с НАЖБП. У больных с повышением трансаминаз отмечался достоверно более низкий уровень адипонектина сыворотки. Снижение адипонектина ниже 4,6 мкг/мл можно использовать в качестве диагностического маркера НАЖБП у больных СД 2 типа.

Ключевые слова: адипонектин, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени.

Hypoadiponectinemia in patients with type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

G.P. Mykhalchyshyn, P.M. Bodnar, N.N. Kobyliak

National O.O. Bogomolets Medical University

Summary

Background and aims. Adiponectin is a hormone of adipose tissue, which is involved in the regulation of fatty acids catabolism, in-

sulin sensitivity, blood glucose level, and other processes. Its serum level is significantly decreased in visceral obesity and pathological conditions that are associated with insulin resistance (IR). The aim of our study was to evaluate changes in serum adiponectin level, its diagnostic accuracy, and association with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes (T2D) depending on transaminases levels.

Materials and methods. We have followed up 91 patients with T2D, who were diagnosed for fatty liver by abdominal ultrasonography. All patients were divided into 3 groups. The control group ($n=28$) included patients with T2D without NAFLD. In the other two groups we identified patients with NAFLD and normal ($n=37$) or elevated ($n=26$) transaminases. To assess the diagnostic accuracy of adiponectin in NAFLD, ROC-analysis was used. Multiple logistic regression was used to identify factors independently associated with NAFLD.

Results. Serum adiponectin levels were significantly lower in the group with T2D and NAFLD with increased transaminases than in patients with normal transaminases and control group ($2,74 \pm 1,43$ vs $3,81 \pm 1,79$ vs $6,2 \pm 2,04$ $\mu\text{g/ml}$, $p=0,001$). In the univariate logistic regression adiponectin showed a protective effect against NAFLD development (OR = 0.451, 95%CI 0.317-0.641, $p<0,001$). According to stepwise multiple logistic regression, hypoadiponectinemia was associated with NAFLD independently on HOMA-IR ($R^2=0,528$) and ALT ($R^2=0,563$). To identify NAFLD in T2D patients, adiponectin proved to be a very effective diagnostic model, AUROC being equal to 0.871 (95%CI 0.795-0.946, $p<0,001$). The optimal cutoff value is set at <4.6 $\mu\text{g/ml}$ with sensitivity, specificity, PPV and NPV equal to 79.4%, 82.1%, 90.9%, and 63.9%, respectively. To distinguish patients with NAFLD and elevated transaminases from patients with normal values, AUROC for adiponectin was 0.670 (95%CI 0.534-0.807, $p=0,022$). Adiponectin optimal cutoff value under which an increase in transaminases was reported in NAFLD patients <3.1 mg/ml, with a sensitivity, specificity, PPV, and NPV equal to 61.5%, 59.5%, 51.6%, and 68.6%, respectively.

Conclusion. Our study has demonstrated that hypoadiponectinemia - independently on IR and transaminases - was associated with NAFLD. Patients with elevated transaminases have a significantly lower serum adiponectin level. A decrease in adiponectin below 4.6 mg/ml can be used as a diagnostic marker of NAFLD in T2D patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin, transaminases.