

**ЦИРКУЛЯТОРНІ РІВНІ РЕТИНОЛ-ЗВ'ЯЗУЮЧОГО ПРОТЕЇНУ 4
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, УСКЛАДНЕНИЙ
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ¹**

Тижненко Т. В.¹, Караченцев Ю. І.^{1,2}, Кравчун Н. О.¹, Полтораєк В. В.¹, Горшунська М. Ю.²,
Йенсен Е.³, Красова Н. С.¹, Лещенко Ж. А.¹, Гладких О. І.¹, Чернявська І. В.¹,
Черняєва А. О.¹, Опалейко Ю. А.¹, Почерняєв А. К.¹, Завадська Н. В.¹

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, м. Білтховен, Нідерланди
admin@iper.com.ua

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є печінковим проявом метаболічного синдрому і тісно пов'язана з вісцеральним ожирінням та резистентністю до інсуліну, які являють собою ранню та потужну детермінанту розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Важливою причиною інсулінорезистентності (ІР) є ожиріння, проте дотепер все ще продовжуються дослідження її точного патогенетичного механізму. Ожиріння, гіперглікемія, ЦД 2 типу та гіпертригліцеридемія — відомі чинники ризику розвитку НАЖХП [1–3], яка, таким чином, може розглядатися як прояв метаболічного синдрому або ІР. Клінічні асоціації складових НАЖХП добре встановлені, але натепер патогенез не повністю з'ясовано [4]. В останні роки зростає розуміння ролі жирової тканини як активного ендокринного органу, здатного секретувати ряд специфічних гормонів, задіяних в регуляції біологічних ефектів інсуліну та генезі ІР, таких як ади-

понектин, лептин і, останнім часом, ретинол-зв'язуючий протеїн 4 (Retinol-Binding Protein 4 — RBP4). RBP4 є одним з нововиявлених адипокінів та являє собою специфічний транспортний білок для ретинолу (вітаміну А) в кровоплинні, що секретується адипоцитами та печінкою (переважно) і може формувати внесок до системної ІР за наявності ожиріння та ЦД 2 типу [5]. Так, Q. Yang і співавт. (2005) повідомили, що підвищення сироваткового RBP4 може бути причиною ІР, а зниження сироваткового RBP4 покращує чутливість до інсуліну у мишей [5]. Крім того, у людини рівень сироваткового RBP4 прямо корелює з наявністю та виразністю ІР та ожиріння, порушенням толерантності до глюкози або ЦД 2 типу [6]. Також існує припущення про тісний зв'язок ІР з високими рівнями RBP4 в сироватці і жировій тканині [7]. Відповідно, у осіб без ЦД рівні RBP4 були незалежно асоційовані з периферичною чутливістю до інсуліну [8],

¹Роботу виконано в рамках договору про сумісну наукову діяльність між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології НАМН України» та Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології (м. Білтховен, Нідерланди) (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.) «Адипоцитокіни та патерн чутливості до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу, що лікувалися n-3 поліненасиченими жирними кислотами» та в рамках фундаментальної НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології НАМН України» «Розробка патогенетично обґрунтованих алгоритмів діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу» (№ держреєстрації — 0111U000174).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

а у пацієнтів з ЦД та НАЖХП рівні RBP4 були підвищені та корелювали з вмістом жиру в печінці [9].

У хворих із НАЖХП спостерігається периферична ІР, підвищений рівень вільних жирних кислот (ВЖК), посилене окиснення жирних кислот у мітохондріях та відкладання ліпідів у печінці [10]. На даний час ожиріння пов'язують з системним запаленням, у розвитку якого гормони жирової тканини мають вирішальне значення. Тому

в клінічних випадках ЦД 2 типу з НАЖХП необхідно оцінити роль адипоцитокінів як маркерів прогресування захворювання та перспективних терапевтичних мішеней.

Метою нашої роботи було визначення рівнів ретинол-зв'язуючого протеїну 4 у кровоплинні хворих на ЦД 2 типу, ускладнений неалкогольною жировою хворобою печінки, та їх потенційної асоціації з показниками метаболічного дисбалансу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В досліджено включено 511 хворих на ЦД 2 типу (чоловіка/жінки = 227/284, середній вік $56,33 \pm 0,40$ років, HbA_{1c} $7,59 \pm 0,17\%$), середня тривалість захворювання на ЦД 2 типу — $7,72 \pm 0,30$ років, а також 21 контрольну особу, співставну за віком та статтю з основною групою.

Відомо, що діагностика НАЖХП являє собою значні труднощі, бо клінічні прояви хвороби неспецифічні і не дозволяють своєчасно діагностувати захворювання. «Золотим стандартом» у діагностиці хронічних захворювань печінки, зокрема НАЖХП, є біопсія печінки [11]. Проте, ця інвазивна процедура має ряд негативних наслідків, серед яких може бути внутрішня кровотеча, перфорація міхура, перитоніт, гематома, інфекція. Фактично, близько 3% пацієнтів потребують госпіталізації після проходження біопсії. Печінковий біль, який виникає внаслідок біопсії, а також і висока вартість останньої потребують застосування більш доступних методів діагностики [12]. Хоча вважається, що біопсія печінки є «золотим стандартом» для діагностики НАЖХП, виявлення аномальних рівнів печінкових ферментів у осіб, які не зловживають алкоголем і не мають будь-якої відомої хвороби печінки або чинників ризику, дозволяє встановити діагноз НАЖХП в 80–90% випадків [13]. Результати клінічних і лабораторних досліджень у поєднанні з ультразвуковою діагностикою, ймовірно, підвищують можливість діагностувати «жирну печінку» за використання неінвазивних методів [14]. У повсякденній клінічній практиці діагностика жирової дистрофії печінки ґрунтується на перси-

стентному підвищенні рівня ферментів печінки, даних ультрасонографії печінки, виключенні вірусної інфекції і впливу гепатотоксичних чинників.

В нашому дослідженні діагноз НАЖХП верифікували згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) на підставі клінічного перебігу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), співвідношення АСТ/АЛТ та ехографічного обстеження [15]. Кількість обстежених нами хворих за наявності НАЖХП склала 188 осіб, за відсутності НАЖХП — 323.

Рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою наборів «НОВОХОЛ» (Росія). Рівні ВЖК вимірювали з використанням набору Wako Diagnostics (США). Відповідно до інструкцій виробника з використання імуноферментних методів були визначені RBP4 (Elisa, США) та інсулін (DRG insulin kit, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [16], який ґрунтується на одночасному визначенні індивідуальних рівнів інсуліну і глюкози в сироватці крові натщесерце. Чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [17].

Дослідження, результати яких представлені в статті, були виконані з дотриманням

етичних норм і принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи щодо дотримання прав людини (1997), Міжнародного кодексу медичної етики (1983).

Статистичний аналіз проведено за допомогою параметричних та непараметричних методів. Нормальність розподілу кількісних змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували t-критерій

Стьюдента, для порівняння змінних із ненормальним розподілом — критерій U Манна-Уїтні. Для виявлення зв'язку між рівнями біохімічних та гормональних показників застосовували рангову кореляцію Спірмана, а для оцінки зв'язку між кількісними та якісними ознаками використано бісеріальний коефіцієнт кореляції. Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняно до контролю хворі на ЦД 2 типу за умов порушеного глюкозного гомеостазу характеризувалися значущим підвищенням ($p < 0,001$) індексу маси тіла (ІМТ). У хворих на ЦД 2 типу виявлено також значуще ($p < 0,01$) зростання рівнів ВЖК, ТГ, РВР4, НОМА-ІR індексів, інсуліну натще та зниження чутливості до інсуліну (QUICKI). Для подальшого визначення експресії гормонально-метаболических порушень хворі на ЦД 2 типу були розподілені на групи, залежно від наявності або відсутності НАЖХП (див. табл.).

Оскільки відомо, що за наявності ЦД 2 типу, ожиріння та гіпертригліцеридемія поширеність НАЖХП зростає з віком [10], нами було розглянуто асоціацію НАЖХП з віком за урахування статі. Обстежені чоловіки, хворі на ЦД 2 типу, за наявності НАЖХП були майже на 5 років молодші, ніж чоловіки, хворі на ЦД 2 типу без НАЖХП ($p < 0,001$). Також хворі чоловіки за НАЖХП мали нижчий на 3 роки вік маніфестації ЦД 2 типу, ніж чоловіки без НАЖХП ($p < 0,05$). Жінки, хворі на ЦД 2 типу, за наявності НАЖХП не відрізнялися за віком маніфестації діабету від жінок без НАЖХП.

Асоціація НАЖХП зі статтю викликає питання: ряд попередніх досліджень показали, що НАЖХП частіше зустрічається серед жінок, однак нещодавні популяційні дослідження, як і наші спостереження, не виявили такого зв'язку [18]. В нашому дослідженні жінок, хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП, було 97, а чоловіків, хворих на ЦД 2 типу за наявно-

сті НАЖХП — 91, що можна розглядати як 1:1.

Вісцеральне ожиріння, визначене за високим співвідношенням обвід талії/обвід стегон (ОТ/ОС), також належить до чинників ризику НАЖХП. Наявність гіперінсулінемії або ІР та асоціація з деякими компонентами метаболічного синдрому свідчать, що НАЖХП можна вважати печінковою маніфестацією метаболічного синдрому [15, 19].

У досліджених нами хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП ІМТ був значно більший ($p < 0,001$), ніж серед хворих на ЦД 2 типу за відсутності НАЖХП (табл.). Традиційно вважається, що НАЖХП мають пацієнти з підвищеною масою тіла і ІМТ більше 25 кг/м^2 . Однак корейські вчені Y. Chang та співавт. (2009) показали, що стеатоз печінки може розвиватися у хворих при збільшенні маси тіла, що не супроводжується підвищенням ІМТ. НАЖХП, на думку дослідників, формується при самому процесі збільшення ваги незалежно від того, чи перевищує ІМТ нормальні значення. Навіть незначне збільшення маси тіла може привести до перерозподілу вмісту ліпідів в тканинах і порушення їх нормального метаболізму, а це, в свою чергу, призводить до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань [20]. Останніми роками почала активно досліджуватись проблема не лише кількісних, але і якісних змін у жировій тканині. Вплив дисрегуляції жирової тканини на захворювання печінки був виявлений при аналізі поширеності цирозу печінки у пацієнтів з ожирінням порівняно до загальної

популяції [21]. При цьому було показано, що не лише за НАЖХП, але і при розвитку хронічного гепатиту або алкогольної хвороби печінки ожиріння сприяє більш важкому перебігу захворювань, а також асоційовано з вищою смертністю [22]. Показано, що рівень жиру в печінці перебуває в тісному кореляційному зв'язку з такими показниками загальної кількості жирової тканини, як ІМТ і відсоток жиру в організмі. Особливо вираженим є взаємозв'язок між рівнем печінкового жиру і ОТ [23]. G. Perseghin та співавт. (2006) встановили, що кореляція між ними є сильнішою, ніж між кількістю печінкового жиру та ІМТ, і залишається статистично значущою навіть після корекції ІМТ [24].

В усіх обстежених нами хворих на ЦД 2 типу, ускладнений НАЖХП, ожиріння за локалізацією було абдомінальним, бо спів-

відношення ОТ/ОС для цих пацієнтів скла- ло $1,00 \pm 0,01$. Окрім того, співвідношення ОТ/ОС серед хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП було вищим ($p < 0,01$), ніж серед хворих на ЦД 2 типу без НАЖХП. У обстеженого діабетичного загалу верифіковано підвищення індексу НОМА-ІR у хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП ($p < 0,05$) в порівнянні до групи хворих на ЦД 2 типу, неускладнений НАЖХП (див. табл.).

За даними літератури, у пацієнтів з НАЖХП спостерігається проатерогенний сироватковий ліпідний профіль, а саме: низький рівень холестерину ЛПВЩ, високий рівень ТГ, дрібних щільних часток ліпопротеїнів ЛПНЩ і аполіпопротеїну В100 [25]. Також може мати місце зниження активності ліпаз. Не дивлячись на те, що ІР є одним з основних механізмів роз-

Т а б л и ц я

Антропометричні, лабораторні та інструментальні показники у хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності або відсутності неалкогольної жирової хвороби печінки ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Контроль (n = 21)	Хворі з НАЖХП (n = 188)	Хворі без НАЖХП (n = 323)	p
ІМТ, кг/м ²	26,80 ± 0,76	33,36 ± 0,40	30,56 ± 0,28	< 0,001
Співвідношення обвід талії / обвід стегон	0,78 ± 0,01	1,00 ± 0,01	0,96 ± 0,01	< 0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,21 ± 0,11	9,91 ± 0,24	9,51 ± 0,34	> 0,05
HbA _{1c} , %	5,4 ± 0,10	7,52 ± 0,11	7,65 ± 0,28	> 0,05
Систолічний тиск, мм рт. ст.	123,36 ± 5,20	150,19 ± 3,14	143,80 ± 2,10	< 0,1
Діастолічний тиск, мм рт. ст.	79,42 ± 3,41	89,42 ± 1,53	83,86 ± 1,16	< 0,001
Інсулін, пмоль/л	85,21 ± 8,00	144,28 ± 9,67	127,69 ± 8,65	> 0,05
НОМА-ІR індекс, ум. од.	3,06 ± 0,28	9,95 ± 0,76	7,89 ± 0,50	< 0,05
QUICKI, ум. од.	0,56 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,48 ± 0,01	> 0,05
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,54 ± 0,17	1,08 ± 0,02	1,26 ± 0,05	< 0,001
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,84 ± 0,30	3,76 ± 0,10	3,52 ± 0,08	< 0,1
ТГ, ммоль/л	1,56 ± 0,20	3,53 ± 0,21	2,49 ± 0,15	< 0,001
ВЖК, ммоль/л	0,70 ± 0,06	1,37 ± 0,05	1,33 ± 0,04	> 0,05
RBP4, мг/л	23,01 ± 1,82	37,02 ± 1,77	30,54 ± 1,34	< 0,01

П р и м і т к а. НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; ІМТ — індекс маси тіла; HbA_{1c} — глікозилований гемоглобін; НОМА-ІR — індекс Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; QUICKI — Quantitative Insulin Check Index; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ТГ — тригліцериди; ВЖК — вільні жирні кислоти; RBP4 — ретінол- зв'язуючий протеїн 4; ум. од. — умовні одиниці; p — рівень значущості при порівнянні груп хворих.

витку дисліпідемії, деякі дослідження свідчать, що акумуляція жиру в печінці може бути незалежним чинником розвитку дисліпідемії [26].

У хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП, у порівнянні до хворих на ЦД 2 типу без НАЖХП, встановлено особливості дисліпідемії зі значущим підвищенням вмісту ТГ ($p < 0,001$), холестерину ЛПНЩ ($p < 0,1$) та зниженням вмісту холестерину ЛПВЩ ($p < 0,001$).

Розвиток ІР м'язової та жирової тканин супроводжується гіперінсулінемією та збільшенням концентрації ВЖК у крові, що призводить до підвищеного утворення ТГ у печінці — первинного прояву НАЖХП, що, можливо, спостерігалось і в нашому дослідженні, оскільки рівень ВЖК у хворих на ЦД 2 типу за наявності або відсутності НАЖХП був значно вищий у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). За даними F. G. Toledo та співавт. (2006), інсулін плазми був вищим у осіб з НАЖХП, ніж серед осіб контрольної групи, але при цьому рівень інсуліну значно слабкіше корелював з рівнем ТГ в порівнянні з кореляцією між рівнем ТГ і вираженістю стеатозу. Ці дані свідчать про наявність прямого патогенетичного ланцюга між стеатозом печінки та дисліпідемією, а далі — атеросклерозом [27].

Відомо, що за нормальних умов голова дія інсуліну полягає в збільшенні споживання глюкози клітинами через регуляцію транспортерів глюкози на поверхні клітин. Інсулін також активує ліпогенез і пригнічує ліполіз в жировій тканині, а це збільшує синтез жирних кислот в печінці. Вважають, що «жирна» печінка може продукувати гуморальні чинники, які впливають на сигнальні шляхи інсуліну, що обґрунтовує доцільність проведення подальших досліджень з метою ідентифікації нових гепатокінів. Відносно захворювань печінки роль вісцеральної жирової тканини унікальна, оскільки чинники, що формуються на цьому рівні, безпосередньо впливають на печінку через порталну вену. Зміна ендокринної функції адипоцитів жирової тканини здатна впливати на рівень ліпідів крові, чутливість до інсуліну печінки і м'язів [28].

N. Stefan та співавт. (2007) у відносно здорових пацієнтів визначили зворотний кореляційний зв'язок рівнів циркуляторного RBP4 з чутливістю до інсуліну і прямий — із ІР та вмістом жиру в печінці [29]. Показано, що підвищений рівень RBP4 при станах, що супроводжуються ІР [30, 31], є результатом посилення його продукції із збільшеної кількості вісцерального жиру і «жирної печінки» [32]. Стратифікація дослідженого нами діабетичного загалу за відсутності або наявності НАЖХП засвідчила більш виразне ($p < 0,01$) підвищення циркуляторних рівнів RBP4 у останніх (див. табл.). Слід відзначити також, що було виявлено позитивний корелятивний зв'язок рівнів RBP4 з НАЖХП ($r = 0,380$, $p < 0,002$) без статевих розбіжностей. Кореляційний аналіз асоціації циркуляторних рівнів RBP4 з метаболічними параметрами дозволив виявити прямий та сильний зв'язок з показником холестерину ЛПНЩ як за наявності ($r = 0,714$, $p = 0,046$), так і за відсутності ($r = 0,600$, $p = 0,016$) НАЖХП. В той же час слід відзначити відсутність низки кореляційних зв'язків, що характеризують ліпідний дисбаланс, за наявності жирового переродження печінки у хворих на ЦД 2 типу. А саме, за відсутності НАЖХП виявлено асоціацію рівнів RBP4 з ВЖК ($r = 0,470$, $p = 0,039$) та загальним холестерином ($r = 0,560$, $p = 0,01$). Верифікована відсутність вищезазначених зв'язків у групі хворих на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП може бути наслідком більш суттєвих порушень як ліпідного гомеостазу, так і синтетичної функції печінки в цілому.

Отримані нами результати обґрунтовують доцільність використання показника RBP4 для подальшого застосування в якості одного з діагностичних параметрів НАЖХП. Слід врахувати, що, оскільки RBP4 утворюється як в печінці, так і у жировій тканині, то для уточнення, RBP4 якого походження є причиною або маркером жирової хвороби печінки, необхідні додаткові дослідження.

Таким чином, виявлення механізмів розвитку та прогресування НАЖХП є дуже актуальним і вимагає пошуку підходів до оцінки характеристик жирової дистрофії печінки та виявлення нових інформативних

маркерів цієї хвороби у пацієнтів з ЦД 2 типу. Подальше вивчення ролі RBP4 та інших адипоцитокінів у складних патогенетичних ланцюгах НАЖХП залишається пер-

спективним науковим напрямком, який має важливе практичне значення для розробки нових діагностичних алгоритмів і оптимізації терапії вищезначеного загалу хворих.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу доведено асоціацію неалкогольної жирової хвороби печінки з порушеннями ліпідного обміну за виразністю гіпертригліцеридемії та значно вищим співвідношенням обводу талії до обводу стегон у порівнянні до діабетичного загалу за відсутності неалкогольної жирової хвороби печінки.
2. У хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності неалкогольної жирової хвороби печінки верифіковано суттєве підвищення циркуляторних рівнів ретинол-зв'язуючого протеїну 4.
3. Відзначено різний характер кореляційних зв'язків ретинол-зв'язуючого протеїну 4 з параметрами ліпідного дисбалансу у хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності або відсутності неалкогольної жирової хвороби печінки, що може бути наслідком прогресування захворювання.
4. Отримані дані обґрунтовують можливість використання підвищених циркуляторних рівнів ретинол-зв'язуючого протеїну в якості нового маркера ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chen W, Yu Z, Li Y. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2000; 8:76-77.
2. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. *Diabetes* 2001; 50:1844-1850.
3. Sharabi Y, Eldad A. *Am J Med* 2000; 109:171.
4. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. *Hepatology* 2002; 35:367-372.
5. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. *Nature* 2005; 436:356-362.
6. Graham T, Yang Q, Bluher M, et al. *N Engl J Med* 2006; 354:2552-2563.
7. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. *Mol Med* 2008; 14:741-751.
8. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4883-4888.
9. Wu H, Jia W, Bao Y, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79:185-190.
10. Angulo P. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
11. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. *Gastroenterology* 2002; 122:1649-1657.
12. Janes CH, Lindor KD. *Ann Intern Med* 1993; 118:96-98.
13. Adams L, Angulo P, Lindor KD. *CMAJ* 2005; 172:899-905.
14. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, et al. *Sao Paulo Med J* 2010; 128:342-347.
15. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *Hepatology* 2012; 55(6): 2005-2023.
16. Matthews DR, Hoske JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
17. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 2402-2410.
18. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. *Semin Liver Dis* 2001; 21:17-26.
19. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. *Am J Med* 1999; 107:450-455.
20. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. *Gut* 2009; 58:1419-1425.
21. Marchesini G, Moscaticello S, Di Domizio S, Forlani S. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:74-80.
22. Adinolfi L, Gambardella M, Andreana A, et al. *Hepatology* 2001; 33: 1358-1364.
23. Park SH, Kim BI, Kim SH, et al. *J Am Col Nutr* 2007; 26(4):321-326.
24. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E697-E703.
25. Gastaldelli A, Kozakova M, Hujlund K. *Hepatology* 2009; 49:1537-1544.
26. Targher G, Arcaro G. *Atherosclerosis* 2007; 191:235-240.

27. Toledo FG, Sniderman AD, Kelley DE. *Diabetes Care* 2006; 29:1845-1850.
28. Babak OJa, Kolesnikova EV. *Suchasna Gastroenterologija* 2009; 5:5-11.
29. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. *Diabetes Care* 2007; 30:1173-1178.
30. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 2:4883-4888.
31. Wu H, Jia W, Bao Y, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79:185-190.
32. Bellentani S, Dalle GR, Suppini A, Marchesini G. *Hepatology* 2008; 47: 746-754.

ЦИРКУЛЯТОРНІ РІВНІ РЕТИНОЛ-ЗВ'ЯЗУЮЧОГО ПРОТЕЇНУ 4 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Тижененко Т. В.¹, Караченцев Ю. І.^{1,2}, 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, Чернявська І. В.¹, Черняєва А. О.¹, Опалейко Ю. А.¹, Почерняєв А. К.¹, Завадська Н. В.¹

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, м. Білтховен, Нідерланди
admin@iper.com.ua

Визначено рівні ретинол-зв'язуючого протеїну 4 в кровоплинні хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу за наявності або відсутності неалкогольної жирової хвороби печінки. У хворих на ЦД 2 типу верифіковано суттєве підвищення циркуляторних рівнів ретинол-зв'язуючого протеїну 4, виразність якого була значуще вищою за наявності неалкогольної жирової хвороби печінки, а також їх прямиї корелятивний зв'язок з наявністю ускладнення. Отримані дані обґрунтовують можливість використання показника циркуляторних рівнів ретинол-зв'язуючого протеїну 4 в якості нового маркера ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ЦД 2 типу та вибору антидіабетичної терапії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ретинол-зв'язуючий протеїн 4.

ЦИРКУЛЯТОРНЫЕ УРОВНИ РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА 4 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Тижененко Т. В.¹, Караченцев Ю. И.^{1,2}, 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, Чернявская И. В.¹, Черняева А. А.¹, Опалейко Ю. А.¹, Почерняев А. К.¹, Завадская Н. В.¹

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
admin@iper.com.ua

Определены уровни ретинол-связывающего протеина 4 в кровотоке больных сахарным диабетом (СД) 2 типа при наличии либо отсутствии неалкогольной жировой болезни печени. У больных СД 2 типа верифицировано существенное повышение циркуляторных уровней ретинол-связывающего протеина 4, выраженность которого была значимо выше при неалкогольной жировой болезни печени, а также установлена их прямая корреляционная связь с наличием осложнения. Полученные данные обосновывают возможность использования показателя циркуляторных уровней ретинол-связывающего протеина 4 в качестве нового маркера риска развития неалкогольной жировой болезни печени у больных СД 2 типа и выбора антидиабетической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, ретинол-связывающий протеин 4.

CIRCULATORY LEVELS OF RETINOL-BINDING PROTEIN 4 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES, COMPLICATED BY NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

T. V. Tyzhnenko¹, Y. I. Karachentsev^{1,2}, N. A. Kravchun¹, V. V. Poltorak¹, M. Y. Gorshunskaya², E. Jansen³, N. S. Krasova¹, Zh. A. Leshchenko¹, A. I. Gladkih¹, I. V. Chernyavskaya¹, A. A. Cherniaieva¹, Y. A. Opaleiko¹, A. K. Pochernyayev¹, N. V. Zavadskaya¹

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 Netherlands admin@ipep.com.ua

It was determined levels of retinol-binding protein 4 (RBP4) in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease or its absence. In patients with type 2 diabetes was verified a significant increase of circulating levels of RBP4, the severity of which was significantly higher in non-alcoholic fatty liver disease, as well as their direct correlation with the presence of complications. The data obtained justify the use of indicators of circulatory levels of RBP4 as a new marker of the risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes and the selection of anti-diabetic therapy.

Key words: type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, retinol-binding protein 4.