

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Н.В. Скрипник, Т.В. Романів, Т.І. Власюк, І.В. Гудз

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. Одним із патогенетичних механізмів розвитку інсулінорезистентності (ІР) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу є формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). ЦД і патологію печінки можна вважати взаємопов'язаними процесами. **Метою** роботи була оцінка індикаторних, секреторних та екскреторних ферментів сироватки крові в розвитку ІР у хворих на метаболічний синдром (МС) із ЦД 2-го типу. Проведено розподіл хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ): група хворих із НАСГ — 211, група хворих без НАСГ — 119. Із метою визначення значущості ступеня ІР у формуванні метаболічних ланок патогенезу ІР нами проведено також розподіл обстежених хворих на групи залежно від ступеня підвищення показника ІР — НОМА-ІР. До групи хворих, у яких встановлено I ступінь ІР (НОМА-ІР від 4,0 до 20,0), увійшли 49 (29%) осіб (група I ст. ІР). До групи хворих, у яких було встановлено II ступінь ІР (НОМА-ІР від 20,0 до 50,0), увійшли 79 (47%) осіб (група II ст. ІР). До групи хворих, у яких було встановлено III ступінь ІР (НОМА-ІР понад 50,0), увійшли 40 (24%) хворих (група III ст. ІР). У хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ виявлено підвищення в сироватці крові рівнів аланінамінотрансферази, сорбітолдегідрогенази, аргінази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та зниження вмісту холінестерази, що свідчить про зниження дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, наявність цитолізу та порушення процесів глікогенізації, особливо при формуванні ІР високого (III) ступеня. Отримані нами дані свідчать про зв'язок інсулінорезистентності з поглибленням явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАСГ на тлі МС із ЦД 2-го типу. Крім того, отримані нами дані свідчать про зв'язок компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, неалкогольна жирова хвороба печінки.



УДК: 616-071+616.36+616-
056.52+616.379-008.64
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.45

© Н.В. Скрипник, Т.В. Романів,
Т.І. Власюк, І.В. Гудз

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування
(Correspondence): Івано-Франківський
національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ,
76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Relationship between insulin resistance and liver function in patients with metabolic syndrome with type 2 diabetes

N.V. Skrypnyk, T.V. Romaniv, T.I. Vlasiuk, I.V. Gudz
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. One of the pathogenetic mechanisms of the development of insulin resistance (IR) in type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) is the formation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). DM and liver pathology can be considered as interrelated processes. **The aim** of the study was to evaluate the indicator, secretory and excretory enzymes of blood serum in the development of IR in patients with metabolic syndrome (MS) with type 2 DM. The distribution of patients with MS with type 2 DM was carried out, depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a group of patients with NASH — 211, a group of patients without NASH — 119. In order to determine the significance of the degree of IR in the formation of metabolic links in the pathogenesis of IR, we also divided the examined patients into groups, depending on the degree of increase in the IR — HOMA IR. The group of patients with established I degree of IR (HOMA IR from 4.0 to 20.0) included 49 patients (29%) (group I of IR). The group of patients with established II degree of IR (HOMA IR from 20.0 to 50.0) included 79 patients (47%) (group of II degree IR). The group of patients with established III degree of IR (HOMA IR more than 50.0) included 40 patients (24%) (group III of IR). In patients with MS with type 2 DM with NASH, an increase in serum levels of alanine aminotransferase, sorbitol dehydrogenase, arginase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and a decrease in cholinesterase, which indicates a decrease of detoxification and synthetic function of the liver, the presence of cytolysis and disruption of glycogenization processes, especially in the formation of high (III) degree IR. The data, obtained by us, indicate the relationship of insulin resistance with the deepening of the effects of hepatocyte damage, inhibition of the synthetic function of hepatocytes, decreased detoxification function of the liver, glycolysis processes, predictors of necrosis of hepatocytes in NASH on the background of MS with type 2 DM. In addition, the data, obtained by us, indicate a link between the compensation of carbohydrate metabolism in patients with MS with type 2 DM with the functional state of the liver.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease.

Вступ

Метаболічний синдром (МС) — це мультифакторний симптомокомплекс, зумовлений генетичними, гемодинамічними, нейрогуморальними зрушеннями та способом життя людини. Перелік метаболічних порушень, що включаються в поняття МС, постійно змінювався впродовж останніх 15-20 років. На сьогодні ще немає єдиного загальноприйнятого визначення МС. Сучасна ідентифікація МС здійснюється відповідно до рекомендацій ВООЗ 1998 р., рекомендацій Третього звіту групи експертів із виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеролемії в дорослих і дітей у межах національної освітньої програми США (2001). У 2005 році Міжнародна діабетична федерація (IDF) презентувала своє нове визначення МС [2]. Клініка МС зумовлена його основними проявами — ожирінням, АГ, дисліпідемією, інсулінорезистентністю

(ІР) та захворюваннями, які асоційовані з нею: захворюванням серця і судин, полікістозом яєчників, апное уві сні, неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП), деякими формами раку [1]. Згідно з даними IDF, поширеність ЦД 2-го типу у 2019 році оцінюється в 9,3% (463 млн), до 2030 року вона зростає до 10,2% (578 млн), а у 2045-му становитиме 10,9% (700 млн) [11,13]. Основним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування первинного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є порушення вуглеводного обміну, периферійна ІР тканин, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія, які, у свою чергу, призводять до розвитку НАСГ, гіпоксії та прискорення апоптозу гепатоцитів, порушення процесів метаболізму й прогресування печінково-клітинної недостатності [8, 9]. Перше місце серед причин розвитку НАЖХП та прогресування її до цирозу печінки (ЦП), згідно з даними Th. Poynard, V. Ratziau, посідає

синдром ІР [3, 12]. Прогресуючий перебіг ЦД найчастіше супроводжується розвитком НАСГ (34-88%), метаболічний синдром відзначається у 20-81% випадків [7]. Поширеність НАЖХП при МС становить 10% (600 млн). НАСГ найчастіше виникає за прогресуючого перебігу ЦД 2-го типу (34-88%) та МС (20-81%) [4, 6, 7]. Ожиріння, ЦД 2-го типу та гіперліпідемія або їх комбінації найчастіше сприяють розвитку цієї патології, оскільки всі ці патологічні стани об'єднують синдром ІР [5]. НАЖХП у хворих на ожиріння трапляється в 4,6 рази частіше, ніж у популяції [10]. При всій різноманітності встановлених аспектів патогенетичні механізми первинної НАЖХП залишаються недостатньо вивченими. У літературі недостатньо робіт, у яких би комплексно досліджувалися параметри ІР тканин у взаємозалежності із стеатозом печінки, гіпер- та дисліпідемією, проявами основних клінічних синдромів НАСГ.

Мета роботи. Оцінка індикаторних, секреторних та екскреторних ферментів сироватки крові в розвитку інсулінорезистентності у хворих на МС із ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи

Відповідно до мети та завдань дослідження групу обстежених становили 330 хворих на МС із ЦД 2-го типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ, і 30 практично здорових осіб (ПЗО), які становили групу контролю. Для виявлення ознак МС в обстежених осіб використовувались критерії IDF (2005). Відповідно до структури роботи в контрольованому клінічному дослідженні хворих на МС із ЦД 2-го типу використовували елементи типологічної вибірки (стратифікаційної рандомізації). Проведено розподіл хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від наявності НАСГ: група хворих із НАСГ — 211, група хворих без НАСГ — 119. Із метою визначення значущості ступеня ІР у формуванні метаболічних ланок патогенезу ІР нами проведено також розподіл обстежених хворих на групи залежно від ступеня підвищення показника ІР — НОМА-ІР. До групи хворих, у яких встановлено I ступінь ІР (НОМА-ІР від 4,0 до 20,0), увійшли 49 (29%) осіб (група I ст. ІР). До групи хворих, у яких було встановлено II ступінь ІР (НОМА-ІР від 20,0 до 50,0), увійшли 79 (47%) осіб (група II ст. ІР). До групи хворих, у яких було встановлено III ступінь ІР (НОМА-ІР понад 50,0), увійшли 40 (24%) осіб (група

III ст. ІР). Ступінь ІР встановлювали за величиною обводу талії (ОТ), індексами ІР: індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) та індексом Саго. Показник НОМА-ІР обчислювався за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)}}{22,5}$ [Matthew D.R., 1985]; індекс Саго обчислювався за формулою: співвідношення: $\frac{\text{глюкоза (ммоль/л)}}{\text{інсулін (мкОД/л)}}$ [Саго А.А., 2004]. Використовуючи показники ІМТ, ступінь загального ожиріння оцінювали згідно з рекомендаціями ВОЗ (1997) та Міжнародної діабетичної федерації (2005). ІМТ вважали за норму — менше ніж 24 кг/м^2 ; ОТ — менше ніж 80 см у жінок, менше ніж 94 см у чоловіків; показник НОМА-ІР, який у нормі не перевищує 2,77; індекс Саго, який у нормі перевищує 0,33. Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, проводилось дослідження глюкози крові натще та постпрандіальної глікемії, глікемічного профілю крові глюкозооксидазним методом за допомогою апарата «Екзан», біохімічних тестів (загальний білірубін, ліпідний спектр крові, активність ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст у крові сечовини, креатиніну, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України). Активність сорбітолдегідрогенази (СДГ) визначали за зміною екстинцій НАД-Н при 366 нм за одиницю часу спектрофотометричним методом. Визначення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), аргінази (АРГ), холінестерази (ХЕ) проводили діагностичними наборами чеської фірми Lachema на спектрофотометрі Сф-46. Активність лужної фосфатази (ЛФ) визначали наборами реактивів «Філіпс-Діагностика».

Концентрацію ендогенного інсуліну (ЕІ) визначали набором реактивів DRG (USA), методом імуноферментного аналізу в імунологічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора Stat Fax-303. Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи (повністю автоматизованого аналізатора) для визначення вмісту гемоглобіну D-10TM компанії Bio-Rad (USA). Для визначення наявності структурних змін печінки застосовували ультразвукове дослідження на апараті Elegra Siemens Medicol Systems (№ SS N4322), оцінку ступеня стеатозу печінки здійснювали за класифікацією С.С. Бацкова (1995). Статистичну

обробку одержаних результатів проведено з використанням пакета статистичного аналізу даних STATISTICA на персональному комп'ютері Pentium-IV та із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати та їх обговорення

Серед 330 обстежених нами хворих у 211 (64%) була встановлена жирова хвороба печінки (ЖХП) — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). На підставі проведених досліджень серед хворих на МС із ЦД 2-го типу домінувала вікова група від 45 до 60 років, до складу якої входив 191 (58%) пацієнт, із них 75 (39%) чоловіків та 116 (61%) жінок. У віці до 45 років — 37 (11%) хворих, у віці від 60 до 75 років — 98 (30%) хворих, із них 29 (29%) чоловіків та 69 (71%) жінок. Хворі понад 75 років становили 1% (4 пацієнти) від усіх обстежених. У більш як половини хворих — 212 (64%) пацієнтів — тривалість ЦД була в межах 1-10 років. 20% випадків припадало на тривалість ЦД до 1-го року. Більшою за 10 років тривалість ЦД спостерігалася в 53 пацієнтів, що, відповідно, становило 16% від загальної кількості обстежених хворих. У 211 (64%) з 330 обстежених нами хворих була встановлена НЖХП — НАСГ. Функціональний стан печінки визначався змінами активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами функції гепатоцита і дають можливість характеризувати стан його мембран та видільну функцію.

Так, показник АлАТ більше ніж 0,68 ммоль/год×л виявлено в 127 (64%) хворих із НАСГ та в 43 (43%) хворих без НАСГ, у тому числі АлАТ більше ніж 1,0 ммоль/год×л виявлено в 66 (33%) хворих із НАСГ та в 4 (4%) хворих без НАСГ. У зв'язку із цим, обчислюючи рівень коефіцієнта де Рітіса, було виявлено вірогідне його зменшення в групі хворих із НАСГ порівняно з показником у групі ПЗО ($p < 0,05$) та відсутність вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$). Ці дані свідчать про наявний цитолітичний синдром у хворих на МС із ЦД 2-го типу з проявами НАСГ, який виникає внаслідок порушень структури клітин печінки і характеризується підвищенням у плазмі крові органоспецифічних ферментів АсАТ, АлАТ. У гепатоцитах велика частина АсАТ (80% активності) виявляється в мітохондріях, а інша — у цитозольній фракції. При дегенеративних змінах гепатоцитів виникає

вивільнення АсАТ із цитозолу і його проникнення в кров. Мітохондріальні структури при цьому ушкоджуються незначно, тому загальна кількість АсАТ, що потрапляє в кров, невелика, якщо її порівняти з кількістю АлАТ, яка цілком локалізується в цитолізі і переходить у кров при пошкодженні, змінюється співвідношення АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Рітіса), що, за даними різних авторів, у нормі становить від 0,9 до 1,3 і може до певної міри інформувати про важкість ураження печінки.

Аналіз результатів дослідження у хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від наявності НАСГ (рис.) вказує на вірогідне збільшення білірубіну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ та без НАСГ ($p > 0,05$): у хворих із НАСГ — на 57%, у хворих без НАСГ — на 31% порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). У хворих із НАСГ гіпербілірубінемія в межах 21-37,7 мкмоль/л спостерігалася в 32% випадків.

Нами виявлено також вірогідне підвищення активності АсАТ у групі хворих із наявністю НАСГ у 1,5 раза порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$), при цьому цей показник був на 39% більший, ніж у групі хворих без НАСГ ($p < 0,05$). Показник АсАТ у групі хворих без НАСГ суттєво не відрізнявся від групи ПЗО ($p > 0,05$).

Аналогічні зміни були зареєстровані при визначенні активності АлАТ. Вона перевищувала нормативні показники у хворих із НАСГ в 1,8 раза, у хворих без НАСГ — в 1,3 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$).

Так, показник АсАТ більше ніж 0,5 ммоль/год×л виявлено в 120 (61%) хворих із НАСГ та 40 (40%) хворих без НАСГ, у тому числі АсАТ більше ніж 1,0 ммоль/год×л виявлено в 15 (8%) хворих із НАСГ і в жодного хворого без НАСГ. Активність АлАТ більше ніж 0,68 ммоль/год×л виявлено в 127 (64%) хворих із НАСГ та 43 (43%) хворих без НАСГ, у тому числі АлАТ більше ніж 1,0 ммоль/год×л виявлено в 66 (33%) хворих із НАСГ та 4 (4%) хворих без НАСГ. У зв'язку із цим, обчислюючи рівень коефіцієнта де Рітіса, нами виявлено вірогідне його зменшення в групі хворих із НАСГ порівняно з показником у групі ПЗО ($p < 0,05$) та відсутність вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про наявний цитолітичний синдром у хворих на МС із ЦД 2-го типу з проявами НАСГ.

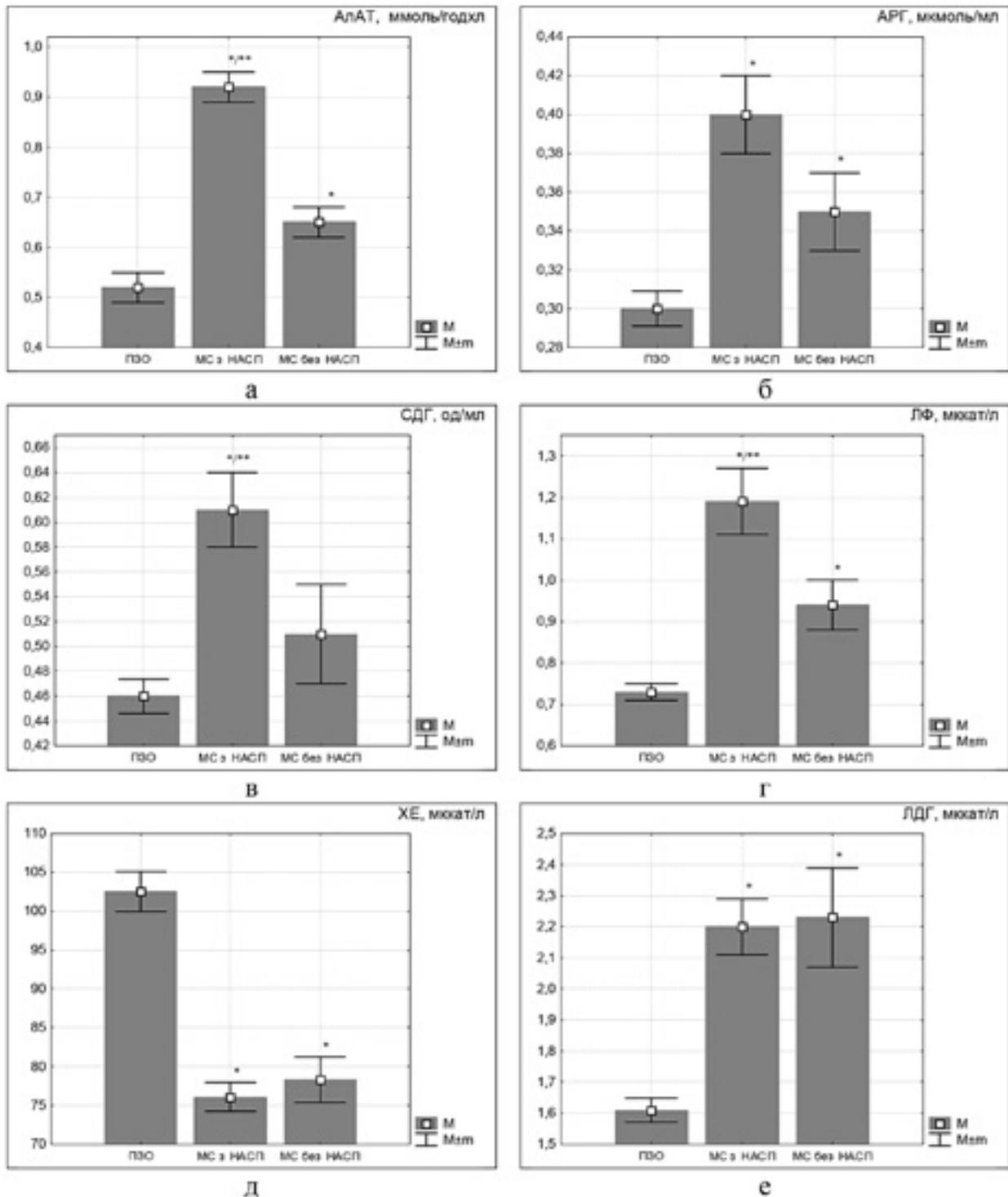
Аналіз проведених досліджень показав вірогідне збільшення вмісту аргінази, що є попередником оксиду азоту, у хворих із НАСГ на 33%, у хворих без НАСГ — на 16% порівняно

з групою ПЗО ($p < 0,05$). Міжгрупова різниця між показниками в них була відсутня ($p > 0,05$). Збільшення цього показника поєднувалось із гепатомегалією і може вважатися специфічним маркером НАСГ при ЦД 2-го типу.

Дослідження вмісту СДГ у крові вказує на істотний рівень її збільшення в усіх групах спостереження, який у хворих групи з НАСГ перевищував показник у групі ПЗО в 1,3 рази, при цьому був на 19% більший, ніж у групі хворих

Рисунок

Показники функціонального стану печінки залежно від наявності НАСГ: а — аланінамінотрансфераза; б — аргіназа; в — сорбітолдегідрогеназа; г — лужна фосфатаза; д — холінестераза; е — лактатдегідрогеназа; * — різниця вірогідна щодо практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна щодо групи хворих без НАСГ ($p < 0,05$)



Таблиця

Функціональні показники печінки у хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від ступеня інсулінорезистентності (M±m)

| Показники | ПЗО (n=30) | Усі хворі на МС (n=297) | I група, індекс НОМА-ІR <20 (n=47) | II група, індекс НОМА-ІR ≥20≤50 (n=70) | III група, індекс НОМА-ІR >50 (n=39) |
|-----------------------------|---------------|-------------------------------|---|--|---|
| Білірубін заг., мкмоль/л | 10,98±0,80 | 16,31±0,25* | 15,36±0,53* | 15,88±0,61* | 15,80± 0,64* |
| АсАТ, ммоль/ год×л | 0,46±0,04 | 0,64±0,03* | 0,65±0,05* | 0,57±0,03* | 0,78± 0,05*/** |
| АлАТ, ммоль/ год×л | 0,52±0,03 | 0,83±0,02* | 0,80±0,05* | 0,78±0,05* | 0,98± 0,07*/** |
| Коефіцієнт де Рітиса | 0,90±0,10 | 0,78±0,02 | 0,76±0,03 | 0,75±0,02 | 0,83± 0,04 |
| АРГ, мкмоль/ мл | 0,30±0,009 | 0,38±0,02* | 0,31±0,03 | 0,33±0,03 | 0,39± 0,02*/** |
| СДГ, од/мл | 0,46±0,014 | 0,58±0,03* | 0,53±0,02* | 0,49±0,04* | 0,71± 0,09*/**/# |
| ЛФ, мккат/л | 0,73±0,02 | 1,12±0,06* | 1,10±0,02* | 1,06±0,07* | 1,26± 0,08*/** |
| ХЕ, мккат/л | 102,54±2,54 | 76,72±1,56* | 74,74±1,29* | 70,52±4,98* | 70,26± 1,08*/** |
| ЛДГ, мккат/л | 1,61±0,04 | 2,21±0,08* | 2,21±0,09* | 2,18±0,12* | 2,15± 0,09* |

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників практично здорових осіб ($p < 0,05$);

** — різниця вірогідна щодо показників групи хворих із НОМА-ІR <20 ($p < 0,05$);

— різниця вірогідна щодо показників II і III групи ($p < 0,05$).

без НАСГ ($p < 0,05$). Оскільки СДГ виявляється в крові тільки при патології печінки, наростання її активності достатньою мірою чітко засвідчує про поглиблення явищ ушкодження гепатоцитів при МС із ЦД 2-го типу.

У хворих на МС з ознаками НАСГ концентрація ЛФ була збільшена в 1,6 раза порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Вірогідне збільшення ЛФ в 1,3 раза було відзначено в групі хворих на МС без НАСГ порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Виходячи з наведеного вище, рівень ЛФ був на 27% більший у групі хворих із НАСГ, ніж у хворих без НАСГ ($p < 0,05$).

Зменшення вмісту ХЕ в сироватці вказує на пригнічення синтетичної функції гепатоцитів. У хворих з ознаками НАСГ та без клінічних ознак гепатозу концентрація ХЕ вірогідно зменшувалась в 1,3 раза порівняно із ПЗО ($p < 0,05$). У хворих на МС із ЦД 2-го типу цей показник був приблизно однакової інтенсивності у всіх групах порівняння.

Аналіз результатів дослідження ЛДГ вказує на вірогідне збільшення цього показника у хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ та без НАСГ ($p > 0,05$): у хворих із НАСГ — на 37%, у хворих

без НАСГ майже аналогічно — на 38% порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$) без наявності вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$). ЛДГ належить до найважливіших клітинних ферментів, які беруть участь у процесі гліколізу і каталізують зворотну реакцію відновлення піровиноградної кислоти (пірувату) у молочну (лактат), є універсальним ферментом тканинного дихання. Різде підвищення вмісту ЛДГ може слугувати предиктором некрозу гепатоцитів.

З метою визначення ролі ІР у порушенні метаболізму нами проведено розподіл хворих на групи залежно від ступеня підвищення показника ІР — НОМА-ІR. До групи хворих, у яких встановлено I ступінь ІР (НОМА-ІR від 4,0 до 20,0), увійшли 47 (30%) осіб. До групи хворих, у яких було встановлено II ступінь ІР (НОМА-ІR від 20,0 до 50,0), увійшли 70 (45%) осіб. До групи хворих, у яких було встановлено III ступінь ІР (НОМА-ІR більше ніж 50,0), увійшли 39 (25%) осіб. Як впливає із встановлених нами даних, у групі хворих на МС із ЦД 2-го типу з індексом НОМА-ІR більше ніж 50,0 функціональні показники печінки вірогідно відрізнялись порівняно з групою хворих з індексом НОМА-ІR від 4,0 до 20,0 ($p > 0,05$). Водночас можна констатувати вірогідне зниження активності ХЕ на 6% у хворих із встановленим III ступенем ІР порівняно з групою хворих, у яких встановлено I ступінь ІР ($p < 0,05$) (табл.).

У зв'язку із цим нами встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА-ІR і активністю АлАТ ($r = 0,05$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,08$, $p < 0,05$), активністю АРГ ($r = 0,18$, $p < 0,050$), активністю СДГ ($r = 0,04$, $p < 0,05$) та активністю ЛФ ($r = 0,07$, $p < 0,05$).

Крім цього, зафіксовано наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА-ІR і вмістом ХЕ в сироватці у хворих із НАСГ ($r = -0,132$, $p < 0,05$). Отримані нами дані достатньою мірою свідчать про зв'язок ІР із поглибленням явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАСГ на тлі МС із ЦД 2-го типу.

Отже, для відповіді на питання щодо наявності ймовірного взаємозв'язку між функціональними показниками печінки та вуглеводним обміном у хворих на МС із ЦД 2-го типу був проведений кореляційний аналіз цього напрямку. Отримані дані вказують на наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між НbA1c і АсАТ ($r = 0,307$, $p = 0,000$), НbA1c і АлАТ ($r = 0,307$, $p = 0,000$), НbA1c і ЛДГ ($r = 0,231$, $p = 0,03$), що доводить зв'язок

компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Нами проведено також аналіз, який показав наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між загальним ХС і СДГ ($r=0,1873$, $p=0,044$), вмісту в крові ТГ і ЛДГ ($r=0,2496$, $p=0,0286$).

Виходячи із наведеного вище, нами доведено взаємозв'язок між функціональними показниками печінки та ліпідним спектром крові у хворих на МС із ЦД 2-го типу.

Таким чином, у хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ виявлено підвищення в сироватці крові рівнів АЛТ, СДГ, АРГ, ЛДГ, ЛФ та зниження вмісту ХЕ, що свідчить про зниження дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, наявність цитолізу та порушення процесів глікогенізації, особливо при формуванні ІР високого (III) ступеня. Отримані нами дані підтверджують зв'язок інсулінорезистентності з поглибленням явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАСГ на тлі МС із ЦД 2-го типу. Крім того, отримані результати засвідчують зв'язок компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих на МС із ЦД 2-го типу в механізмі ІР важлива роль належить дисбалансу активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами ураження гепатоцита.
2. Виявлено підвищення рівня АЛТ, СДГ, АРГ, ЛДГ, ЛФ та зниження ХЕ, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, глікогенізації, особливо при ІР високого ступеня.
3. Доведено прямий кореляційний взаємозв'язок між HbA1c і AcAT ($r=0,307$, $p=0,000$), HbA1c і АлАТ ($r=0,307$, $p=0,001$), HbA1c і ЛДГ ($r=0,231$, $p=0,03$), що доводить зв'язок компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення кореляційних взаємозв'язків ІР, адипоцитокінів та прозапальних цитокінів у хворих на МС із ЦД 2-го типу.

Список використаної літератури

1. Боднар П., Михальчишин Г., Кобиляк Н. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // *Ендокринологія*. — 2012. — № 17. — С. 94-101.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. For the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059-62.
3. Carr R.M., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2016. — Vol. 45. — P. 639-52.
4. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 1249-1253.
5. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. The State of the Disease // *Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 158. — P. 1851-64.
6. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. 865-73.
7. Ertle J., Dechêne A., Sowa J.P., Penndorf V., Herzer K., Kaiser G., Schlaak J.F., Gerken G., Syn W.K., Canbay A. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis // *International Journal of Cancer*. — 2011. — Vol. 128. — P. 2436-43.
8. Knebel B., Fahlbusch P., Dille M., et al. Fatty Liver Due to Increased de novo Lipogenesis: Alterations in the Hepatic Peroxisomal Proteome // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2019. — Vol. 7. — P. 248.
9. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview // *Hepatology Communications*. — 2020. — Vol. 4. — P. 478-92.
10. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 23. — P. 8263-76.
11. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2019. — Vol. 157. — P. 107-843.
12. Sanders F.W.B., Griffin J.L. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose // *Biological Reviews*. — 2016. — Vol. 91. — P. 452-68.
13. WHO. Global report on diabetes. <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>. Accessed 30 Jun 2020.
14. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective // *Journal of Hepatology*. — 2019. — Vol. 70. — P. 531-44.