



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104687

(13) U

(51) МПК

A61B 5/107 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21) Номер заявки: **u 2015 08484**(22) Дата подання заявки: **31.08.2015**(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.02.2016**(46) Публікація відомостей **10.02.2016, Бюл.№ 3**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Атраментова Любов Олексіївна (UA),  
Кравчун Нона Олександрівна (UA),  
Горшунська Мар'яна Юріївна (UA),  
Тижненко Тетяна Василівна (UA),  
Плохотніченко Ольга Олександрівна  
(UA),  
Гладких Олександр Іванович (UA),  
Лещенко Жанна Анатоліївна (UA),  
Красова Наталія Сергіївна (UA),  
Почерняєв Артем Константинович (UA),  
Опалейко Юлія Анатоліївна (UA),  
Полторак Вікторія Віталіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.  
В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",  
вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 (UA)****(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

(57) Реферат:

Спосіб визначення групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу включає визначення показників за клінічними та антропометричними критеріями. Визначають індекс маси тіла та концентрацію ретинолзв'язуючого протеїну-4 і при значенні індексу маси тіла понад  $31 \text{ кг/м}^2$ , а концентрації ретинолзв'язуючого протеїну-4 понад  $30 \text{ мг/л}$  роблять висновок про існування ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.

UA 104687 U



Корисна модель належить до медицини і стосується способу прогнозування ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метою проведення профілактичних заходів щодо попередження цього захворювання.

Ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу та гіпертригліцеридемія - основні фактори ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1-3]. Резистентність до інсуліну в таких тканинах як скелетні м'язи, жирова тканина та печінка, є невід'ємною характеристикою ЦД 2 типу і разом з ожирінням задіяна в його патогенезі [4].

Для проведення дійових профілактичних заходів важливо своєчасно і повно визначити групи ризику щодо розвитку патології. Виявлення груп ризику розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу проводиться за клінічними та антропометричними критеріями. Деякі дослідження, які вивчали взаємозв'язок між НАЖХП та ЦД 2 типу використовували прості біохімічні показники, такі як рівні сироваткової аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) і гамма-глутаматтрансферази (GGT), як маркери для НАЖХП [5]. Але ні один біохімічний тест окремо не є репрезентативним маркером для оцінки ризику розвитку НАЖХП, щодо терапевтичного менеджменту патології. Для діагностики НАЖХП використовують сучасні візуалізаційні методи: ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію і магнітно-резонансну томографію, але "золотим стандартом" є пункційна біопсія печінки [6]. Проте зазвичай визнається, що високою вартістю. Отже, досить актуальним є пошук нових можливостей як для діагностики НАЖХП, так і для оцінки ризику її розвитку.

Задачею корисної моделі є розробка способу визначення групи ризику відносно розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки серед осіб з цукровим діабетом 2 типу.

Поставлена задача вирішується тим, що визначають індекс маси тіла (ІМТ) та концентрацію ретинолзв'язуючого протеїну-4 (RBP-4) і при значенні ІМТ понад  $31 \text{ кг/м}^2$ , а концентрації RBP-4 понад  $30 \text{ мг/л}$  роблять висновок про існування ризику розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

Технічний результат - підвищення об'єктивності та точності виявлення групи ризику щодо розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки серед осіб з цукровим діабетом 2 типу для подальшого своєчасного проведення профілактичних заходів.

Відомо, що жирова тканина є важливим ендокринним органом, що секретує різні білки - адипокіни, які діють на віддалені тканини і відіграють важливу роль у цілому ряді фізіологічних функцій [7]. Ретинолзв'язуючий протеїн-4 зараз розглядається як новий адипокін, який регулює дію інсуліну в скелетних м'язах і печінці і робить внесок в розвиток резистентності до інсуліну [8]. Важлива роль RBP-4 в розвитку і прогресуванні НАЖХП зафіксована як експериментальними, так і клінічними дослідженнями [9], що дозволяє розглядати його як можливий незалежний предиктор.

В клініці ДУ "ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ" обстежено 66 хворих на ЦД 2 типу (ч/ж 34/32; вік 33-65 років; тривалість захворювання  $6,16 \pm 0,62$  років; з НАЖХП - 28, без НАЖХП - 38) і 21 практично здорову особу, співставну за віком та статтю з основною групою. Хворим провели загальне клінічне обстеження: вимірювали ріст, вагу, обсяг талії (ОТ), обсяг стегон (ОС), ІМТ та відношення ОТ/ОС. Ступінь компенсації ЦД визначили за урахуванням клінічних симптомів захворювання, глікемії натще та постпрандіальної, рівня глікованого гемоглобіну ( $\text{HbA}_{1c}$ ). НАЖХП діагностували на підставі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності АсАТ, АлАТ, відношення АсАТ/АлАТ та ехографічного обстеження печінки.

Досліджувану групу (окрім контрольних осіб) склали виключно хворі на ЦД 2 типу з інсулінорезистентним фенотипом (ІМТ:  $32,98 \pm 0,80 \text{ кг/м}^2$ , Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR):  $6,54 \pm 0,67 \text{ у.о.}$ , Quantitative Insulin Check Index (QUICKI):  $0,49 \pm 0,01 \text{ у.о.}$ ,  $p < 0,001$ ), з різним ступенем глікемічного контролю ( $\text{HbA}_{1c}$ :  $7,26 \pm 0,11 \%$ ,  $p < 0,001$ ). У всіх пацієнтів з НАЖХП у порівнянні з контролем відзначалось достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), глюкози натще, рівня  $\text{HbA}_{1c}$ , інсуліну та HOMA-IR.

У нашому дослідженні встановлено, що частота НАЖХП в групах чоловіків (47 %) і жінок (38 %) не відрізняється ( $\chi^2 = 1,09$ ;  $p = 0,30$ ), тому можна припустити, що стать не є фактором, модифікуючим ризик розвитку НАЖХП. У зв'язку з цим для подальшого аналізу дані для чоловіків і жінок були об'єднані.

Нашим завданням було з'ясувати, які з досліджуваних гормонально-метаболічних параметрів (інсулін, HOMA-IR, вільні жирні кислоти (ВЖК), глікемія, QUICKI, тривалість діабету, RBP-4, ІМТ) у пацієнтів з ЦД 2 типу можуть бути використані для передбачення ризику розвитку НАЖХП.

Для оцінки діагностичної значущості показників був застосований логістичний регресійний аналіз [10], виконано ROC-аналіз [11]. Розраховано відношення шансів (OR), а також

відношення шансів шагової зміни ( $OR_{unit-ch.}$ ), яке показує величину ризику розвитку ускладнення при підвищенні досліджуваної ознаки на одиницю, і відповідний довірчий інтервал (ДІ), показники чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного і негативного результатів, індекс точності тесту [12].

- 5 В результаті логістичної регресії були побудовані таблиці спряженості вірно та невірно класифікованих спостережень. В даному випадку OR розраховується як відношення добутків вірно класифікованих випадків до добутку невірно класифікованих випадків. Жоден з довірчих інтервалів для відношення шансів не включає 1, тому всі показники є статистично значущими (таблиця).

10

Таблиця

Результати логістичної регресії

Незалежні змінні	B	$S_{\bar{X}_B}$	W	P	$OR_{unjt-ch}$	ДІ
Інсулін	0,002	0,002	0,44	0,50	1,01	0,998-0,992
НОМА-IR	0,08	0,04	2,56	0,11	0,99	0,90-1,09
ВЖК	-0,21	0,45	0,21	0,88	0,85	0,26-2,84
Глікемія	0,07	0,07	0,91	0,33	0,95	0,80-1,14
QUICKI	1,23	1,54	0,64	0,42	2,98	0,004-2321
Тривалість діабету	-0,02	0,05	0,13	0,71	0,97	0,88-1,08
RBP-4	0,07	0,03	4,73	0,03	1,07	1,006-1,14
IMT	0,22	0,07	10,26	0,001	1,24	1,08-1,24

Примітки:

1) B - коефіцієнт регресії;

2)  $S_{\bar{X}_B}$  - стандартна похибка коефіцієнта регресії;

3) W - статистика Вальда;

За результатами логістичної регресії виявлено чинники ризику розвитку НАЖХП: підвищений IMT і високі рівні RBP-4.

- 15 Для досліджуваних показників OR становить: RBP-4 ( $OR=4,62$ ; 95 % ДІ 1,48-14,44;  $p<0,05$ ) і IMT ( $OR=7,11$ ; 95 % ДІ 2,25-22, 44  $p<0,05$ ).

- 20 Найбільш доступним для практичного використання показником є IMT: хворі на ІДД 2 типу з НАЖХП мають більший IMT ( $3,655 \pm 1,44$  кг/м<sup>2</sup>), ніж без НАЖХП ( $30,55 \pm 0,70$  кг/м<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ). Рівень RBP-4 у хворих на ЦЦ 2 типу був підвищеним у порівнянні з контрольними особами ( $33,46 \pm 1,09$  vs  $23,01 \pm 1,82$  мг/л,  $p<0,01$ ), при цьому більш виразне підвищення відзначалось при наявності НАЖХП ( $36,33 \pm 1,85$  vs  $31,35 \pm 1,22$  мг/л).

- 25 Зручним засобом оцінки ефективності діагностичного тесту є метод, оснований на аналізі так званої операційної характеристичної кривої ROC [13]. Традиційний ROC-аналіз передбачає порівняння операційних характеристик тесту - чутливості та специфічності [14]. Чим більше вигнута крива ROC, тим точнішим є прогнозування результатів тесту. Звичайно як інтегральна характеристика для оцінки ефективності тесту використовується площа під ROC-кривою [15]. Для показників RBP-4 (фіг. 1) і IMT (фіг. 2) були побудовані ROC-криві.

- 30 Діагностична модель, побудована на визначенні RBP-4, має хорошу якість. Про це свідчить площа під ROC-кривою, що дорівнює 69 %. ROC-аналіз використовують для знаходження оптимального значення порога або точки відсікання [16]. Порогове значення RBP-4 визначено на рівні 30 мг/л. При перевищенні цього значення ризик розвитку НАЖХП зростає в 4,62 разу. Чутливість тесту дорівнює 82 %, специфічність 50 %. Прогностична цінність позитивного результату тесту дорівнює 55 %, прогностична цінність негативного результату тесту складає 79 %.

- 35 Діагностична модель, побудована на визначенні IMT, має настільки ж гарну якість, як і модель, основана на використанні RBP-4. Площа під ROC-кривою в даній моделі дорівнює 70 %. Порогове значення IMT знаходиться на рівні 31 кг/м<sup>2</sup>. При перевищенні цього значення ризик розвитку НАЖХП зростає в 7 разів. Чутливість даного тесту складає 77 %, специфічність 47 %, PPV=50 %, NPV=75 %.

Приклад 1.

Хвора Л., 60 років, знаходилась на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ "ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ" з 18.01.2008 по 01.02.2008 р. Зріст - 159 см, вага - 118,5 кг, ІМТ - 41 кг/м<sup>2</sup>, співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (ОТ/ОС) - 1,2.

Цукровий діабет діагностований у 1996 році за наявності типових діабетичних скарг. Цукор крові при виявленні захворювання становив 13,0 ммоль/л. Дієти дотримується ситуативно. При обстеженні в клініці рівень глікемії натще на момент госпіталізації становив 10,2 ммоль/л, рівень глікозильованого гемоглобіну - 8,52 % (при нормі 3,3-5,3 %).

Визначені параметри: загальний холестерин - 7,04 ммоль/л (норма - 3,62-6,2 ммоль/л), ХС ЛПВЩ - 1,42 ммоль/л (норма > 1,0 ммоль/л), АсАт - 0,73 ммоль/л (норма - 0,1-0,45 ммоль/л), АлАт - 0,84 ммоль/л (норма - 0,1-0,68 ммоль/л), RBP-4-37,8 мг/л. Було проведено узд печінки: збільшена в розмірах за рахунок правої долі +5 см, гіперехогенної, однорідної структури, контури рівні, чіткі; Заключення: жировий гепатоз.

Таким чином, виявлено, що у хворі Л. наявні ознаки порушення ліпідного та білкового обмінів, а також підвищення рівнів RBP-4 та ІМТ, що підтверджують у обстеженої хворої НАЖХП, діагностовану також при проведенні УЗД печінки.

#### Приклад 2.

Хвора Г., 61 рік, знаходилась на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ "ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ" з 12.02.2009 по 25.02.2009 р. Зріст - 168 см, вага - 85 кг, ІМТ - 30 кг/м<sup>2</sup>, співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (ОТ/ОС) - 0,95.

Цукровий діабет діагностований у 1992 році за наявності типових діабетичних скарг. Цукор крові при виявленні захворювання становив 10,0 ммоль/л. Дієти дотримується не постійно. При обстеженні в клініці рівень глікемії натще на момент госпіталізації становив 9,81 ммоль/л, рівень глікозильованого гемоглобіну - 5,72 % (при нормі 3,3-5,3 %).

Визначені параметри: загальний холестерин - 3,72 ммоль/л (норма - 3,62-6,2 ммоль/л), ХС ЛПВЩ - 1,12 ммоль/л (норма > 1,0 ммоль/л), АсАт - 0,60 ммоль/л (норма - 0,1-0,45 ммоль/л), АлАт - 0,99 ммоль/л (норма - 0,1-0,68 ммоль/л), RBP-4-26,3 мг/л.

Було проведено узд печінки. Печінка - розміри не змінені, патологічних змін не виявлено.

Таким чином, виявлено, що у хворі Г. відсутні ознаки порушення ліпідного обміну, а також підвищення рівнів RBP-4 та ІМТ, що свідчить про відсутність у обстеженої хворої НАЖХП, що підтверджено УЗД печінки.

Отже, у зв'язку з тим, що на НАЖХП страждає велика кількість осіб, існує необхідність застосування нових неінвазивних маркерів виявлення пацієнтів з цим захворюванням. Розроблений спосіб дозволяє за величиною ІМТ і за рівнем RBP-4, оцінити ризик розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

#### Джерела інформації:

1. Chen, W. The relationship between nonalcoholic fatty liver and insulin resistance with abnormal glucose metabolism [Text] / W. Chen, Z. Yu, Y. Li // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. - 2000. - Vol. 8. - P. 76-77.
2. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome [Text] / G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi [et al] // Diabetes. - 2001. - Vol. 50. - P. 1844-1850.
3. Sharabi, Y. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hyperlipidemia and obesity [Text] / Y. Sharabi, A. Eldad // American Journal of Medicine. - 2000. - Vol. 109. - P. 171.
4. Shepherd, P.R. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus [Text] / P.R. Shepherd, B.B. Kahn // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 341. - P. 248-257.
5. The role of liver fat and insulin resistance as determinates of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Maximos, F. Bril., S.P. Portillo [et al.] // Hepatology. - 2014. - Vol. 61. - P. 153-160.
6. Боднар, П.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування [Текст] / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. - 2012. - Т. 17, № 1. - С. 94-101.
7. Kershaw, E.E. Adipose tissue as an endocrine organ [Text] / E.E. Kershaw, J. S. Flier // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 89. - P. 2548-2556.
8. Serum retinol binding protein contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [Text] / Q. Yang, T. E. Graham, N. Mody [et al.] // Nature. - 2005. - Vol. 436. - P. 356-362.
9. Tönjes, A. Retinol-binding protein 4 and new adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / A. Tönjes, M. Blüher, M. Stumvoll // Curr. Pharm. Des. - 2010. - Vol. 16. - № 17. - P. 1921-1928.
10. Fawcett, T. ROC Graphs: notes and practical considerations for researchers [Text] / T. Fawcett // Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands, 2004. - P. 1-38.

11. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. [Текст] / А.А. Халафян. - М.: Бинوم. - 2007. - 512 с.
12. Банерджи, А. Медицинская статистика понятным языком [Текст] / А. Банерджи. - М.: Практ. Медицина, 2007. - 288 с.
- 5 13. Metz, C.E. Fundamental ROC analysis [Text] / C.E. Metz // Handbook of Medical Imaging: Physics and Psychophysics [edited by] Jacob Beutel, Harold L. Kundel and Richard L. Van Metter-Bellingham WA, 2000. - Vol. 1. - P. 754-769.
14. Файнзильберг, Л.С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа [Текст] / Л.С. Файнзильберг, Т.Н. Жук // Управляющие системы и машины. - 2009. - № 5. - С. 3-13.
- 10 15. Van den Hout W.B. The area under an ROC curve with limited information [Text] / W.B. Van den Hout // Medical Decision Making. - 2003. - № 23. - P. 160-166.
16. Optimal Cut-point and Its Corresponding Youden Index to Discriminate Individuals Using Pooled Blood Samples [Text] / E.F. Schlisterman, N.J. Perkins, A. Liu [et al.] // Epidemiology. - 2005. - Vol. 16. - P. 73-81.
- 15

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 Спосіб визначення групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу, що включає визначення показників за клінічними та антропометричними критеріями, який **відрізняється** тим, що визначають індекс маси тіла та концентрацію ретинолзв'язуючого протеїну-4 і при значенні індексу маси тіла понад 31 кг/м<sup>2</sup>, а концентрації ретинолзв'язуючого протеїну-4 понад 30 мг/л роблять висновок про існування ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.

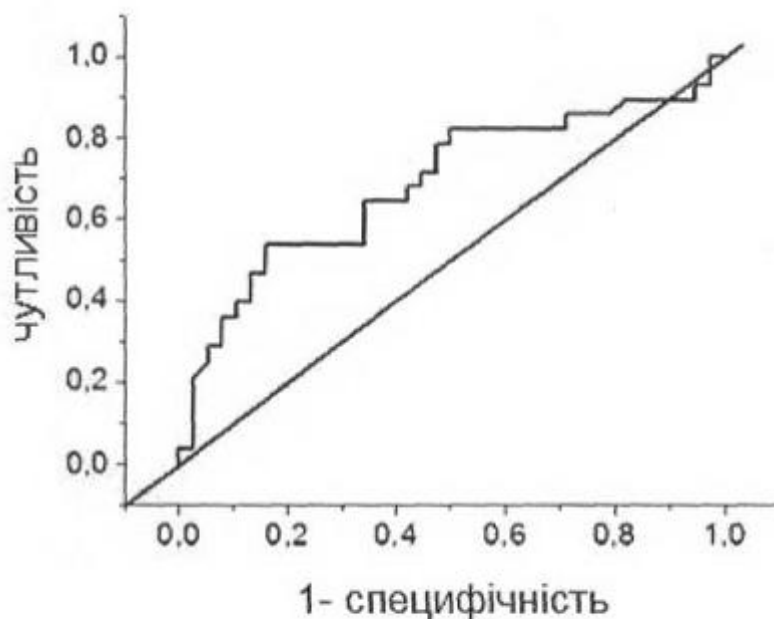
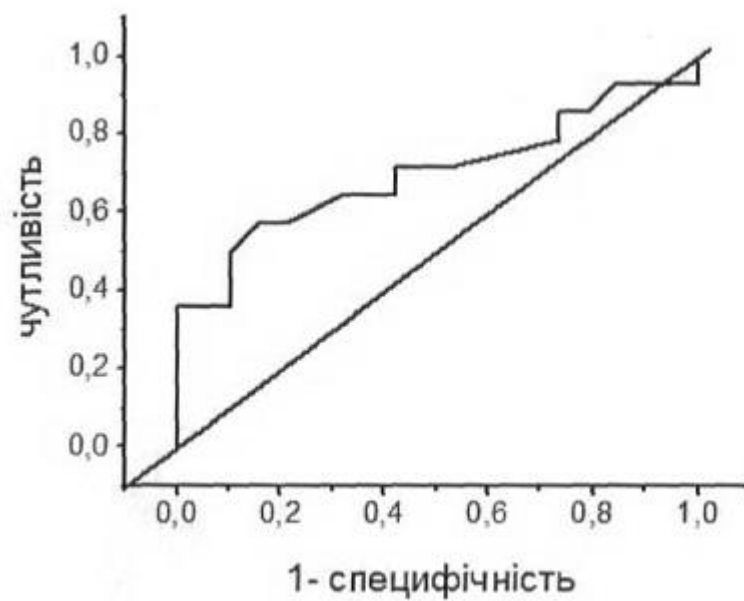


Fig. 1



Фіг. 2

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601