



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114439** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 5/00
G01N 33/68 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 09177	(72) Винахідник(и): Кравчун Нонна Олександрівна (UA), Караченцев Юрій Іванович (UA), Черняєва Анна Олександрівна (UA), Плохотніченко Ольга Олександрівна (UA), Тижненко Тетяна Василівна (UA), Горшунська Мар'яна Юріївна (UA), Красова Наталія Сергіївна (UA), Лещенко Жанна Анатоліївна (UA), Гладких Олександр Іванович (UA), Почерняєв Артем Константинович (UA), Атраментова Любов Олексіївна (UA), Полторак Вікторія Віталіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 01.09.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002 (UA)

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**(57) Реферат:**

Спосіб оцінки ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними клінічного аналізу, при якому вимірюють показники рівня тригліцеридів та фактор некрозу пухлин α у циркуляції. Розраховують дискримінантні функції щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та її відсутності. За більшим значенням функції приймають рішення про віднесення пацієнта до групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

UA 114439 U

Корисна модель належить до галузі медицини та стосується визначення ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу для своєчасного проведення необхідних терапевтичних заходів щодо попередження цього захворювання.

5 Для проведення дійових профілактичних заходів важливо своєчасно визначати групи ризику щодо розвитку патології.

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 ЦД 2 типу. Відомо, що жирова тканина є не тільки інертною тканиною для зберігання енергії, але також активний ендокринний орган [1], який синтезує багато видів адипокінів, такі як адипонектин, лептин, TNF- α і так далі. Деякі адипоцитокіни беруть участь у розвитку інсулінорезистентності (ІР), яка є важливою сполучною ланкою між патологічними станами, такими як метаболічні дисфункції, у тому числі ожиріння, ЦД і серцево-судинні захворювання (ССЗ) [1]. В останні роки, у зв'язку з поліпшенням рівня і способу життя, особливо зміни структури дієти і зниження фізичної активності, кількість пацієнтів з НАЖХП збільшується з кожним роком, а їх вік молодше, тому, НАЖХП стає глобальною суспільною проблемою. На даний час найбільш надійним методом діагностики НАЖХП визнана біопсія печінки, але цей метод має ряд серйозних недоліків: важкі ускладнення, такі як кровотеча та навіть, смерть [2]. Біопсію не можна проводити у пацієнтів з порушенням гемостазу та хронічною нирковою недостатністю [3]. Тому цей метод непридатний для широкого використання.

Захворювання печінки можна виявити за допомогою методик візуалізації (ультразвукове дослідження (УЗІ), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) [2], але, УЗІ добре виявляє наявність даного ускладнення в тому разі, якщо кількість жиру в паренхімі печінки складає $>33\%$ [3], тоді як виявити мікроскопічні зміни в гепатоцитах (балонну дистрофію), тобто ідентифікувати хворобу на ранній стадії такими методами складно, або взагалі неможливо [2]. Тому пошук нових неінвазивних діагностичних критеріїв для виявлення пацієнтів, що знаходяться в групі ризику за даним ускладненням, є актуальним.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу визначення груп ризику відносно розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки серед осіб хворих на ЦД 2 типу для подальшого своєчасного проведення профілактичних заходів.

Поставлена задача вирішується тим, що визначають рівень фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та тригліцеридів (ТГ), розраховують дискримінантні функції щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та її відсутності і за більшим значенням функції приймають рішення про віднесення пацієнта до групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Технічний результат - підвищення об'єктивності та точності виявлення групи ризику щодо розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

ФНП- α - представник родини адипокінів, що має прозапальні властивості, його виробляють такі типи клітин, як моноцити/макрофаги, нейтрофіли та Т-клітини, а також наступні тканини: ендотелій, жирова тканина. ФНП- α продукується безпосередньо гепатоцитами та Купферовськими клітинами, або непрямо абдомінальним жиром [4]. ФНП- α впливає на розвиток стеатозу шляхом стимуляції вивільнення вільних жирних кислот з адипоцитів у печінку, сприяє активації стелатних клітин печінки та стимулює фіброз. Цей адипокін може прямо індукувати апоптоз гепатоцитів [5]. ФНП- α сприяє розвитку інсулінорезистентності [6]. Первинним проявом НАЖХП є накопичення тригліцеридів в печінці, як результат резистентності до інсуліну. За останніми даними, жирова дистрофія печінки може бути не тільки проявом, але й викликати резистентність до інсуліну шляхом створення специфічних білків [7].

В клініці ДУ ІПЕП обстежено 57 хворих на ЦД 2 типу віком від 32 до 78 років (ч/ж 16/41; з НАЖХП - 42, без НАЖХП - 15) і 10 віком від 38 до 69 років (ч/ж 1/9) практично здорових осіб, співставних за віком та статтю з основною групою. Хворим провели загальне клінічне обстеження: вимірювали зріст, вагу, обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), розраховували індекс маси тіла (ІМТ) та відношення ОТ/ОС. Ступінь компенсації ЦД визначили за урахуванням клінічних симптомів захворювання, глікемії натще та постпрандіально, рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). НАЖХП діагностували на підставі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності аспартатамінотрансферази (АсАт), аланінамінотрансферази (АлАт) та ехографічного обстеження печінки. Досліджувану групу склали хворі на ЦД 2 типу з $\text{ІМТ } 31,95 \pm 0,73 \text{ кг/м}^2$, та з різним ступенем глікемічного контролю (HbA_{1c} : $8,28 \pm 0,24\%$). У всіх пацієнтів з НАЖХП у порівнянні з контролем відзначалось статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС

ЛПНЩ), глюкози натще, рівня HbA1c. Пацієнти з ЦД 2 типу, були розподілені на групи для подальшого визначення вираженості гормонально-метаболических порушень в залежності від наявності або відсутності НАЖХП (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності або відсутності неалкогольної жирової хвороби печінки

Порівняння груп пацієнтів з НАЖХП vs без НАЖХП					
Ознака	$\bar{x} \pm \bar{s}_x$ з НАЖХП	$\bar{x} \pm \bar{s}_x$ без НАЖХП	t	df	p
Вік, роки	59,33±1,37	60,47±2,55	0,41	55	0,68
Тривалість захворювання, роки	11,21±1,24	11,33±2,00	0,05	55	0,96
Зріст, м	163,67±1,37	163,47±2,11	0,07	55	0,93
Вага, кг	85,20±1,93	75,00±2,73	2,80	55	0,006
ОТ-ОС	0,92±0,01	0,83±0,01	9,10	55	0,0001
ІМТ, кг/м ²	34,24±0,66	25,60±0,72	7,31	55	0,0001
Гемоглобін, г/л	143,50±1,88	146,20±2,54	0,77	55	0,44
Еритроцити, * 10 ¹² /л	4,61±0,04	4,67±0,05	0,83	55	0,41
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	6,52±0,34	7,37±0,37	1,38	55	0,17
Кольоровий показник	0,92±0,01	0,92±0,01	0,40	26	0,70
Нейтрофіли паличкоядерні, %	2,05±0,21	1,80±0,22	0,66	55	0,51
Нейтрофіли сегментоядерні, %	55,38±0,84	53,27±2,12	1,12	55	0,27
Еозинофіли, %	2,12±0,23	2,60±0,49	1,01	55	0,32
Лімфоцити, %	35,31±0,81	35,73±1,99	0,24	55	0,81
ШЗЕ, мм/ч	10,86±1,44	9,53±1,15	0,53	55	0,60
Гкн, ммоль/л	7,55±0,33	7,11±0,56	0,68	55	0,50
Гпп, ммоль/л	8,41±0,37	8,10±0,67	0,43	55	0,67
HbA1c, %	8,38±0,28	8,02±0,51	0,64	55	0,53
ЗХС, ммоль/л	7,64±0,16	6,48±0,32	3,57	55	0,0008
β-ЛП, од.	104,24±5,33	84,47±6,98	2,00	55	0,05
Білірубін, мкмоль/л	12,69±0,52	13,11±0,89	0,41	52	0,68
Гімолова проба, од.дн.	3,88±0,35	4,10±0,67	0,32	55	0,75
ТГ, ммоль/л	3,69±0,14	1,66±0,30	7,02	55	0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,04	1,24±0,22	1,01	16	0,33
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,73±0,30	3,23±0,52	0,85	13	0,41
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,39±0,09	0,62±0,10	4,58	13	0,0005
Протромбін, індекс	95,63±0,81	95,79±1,29	0,10	50	0,92
Фібріноген г/л	2,87±0,13	2,76±0,16	0,45	50	0,66
Фібрін, мг	12,92±0,60	12,50±0,72	0,39	50	0,70
Фібрінна активність, хв	280,53±4,89	287,86±6,13	0,82	50	0,41
Цирк, імун. компл.	74,53±3,74	70,00±3,00	0,43	15	0,67
Т-лімфоцити	53,61±2,72	53,00±5,79	0,10	20	0,92
Т-хелпери, %	47,50±1,51	48,00±1,22	0,15	20	0,88
Т-супресори, %	14,22±1,03	14,75±2,90	0,21	20	0,84
Тх/Тс	3,87±0,44	3,85±1,11	0,02	20	0,99
АсАт, ммоль/л	0,65±0,08	0,52±0,12	0,91	12	0,38
АлАт, ммоль/л	0,67±0,07	0,74±0,09	0,63	12	0,54
Сечовина крові, ммоль/л	7,20±0,28	7,61±0,81	0,62	52	0,54
Сечовина сечі, ммоль/сут	454,30±17,48	438,93±20,30	0,53	42	0,60
Креатинін крові, ммоль/л	106,35±2,38	110,79±7,09	0,77	52	0,45
Креатинін сечі, ммоль/сут	8,96±1,03	7,57±0,99	0,84	42	0,41
Клубочкова фільтрація, мл/хв	73,03±3,65	79,43±6,20	0,92	47	0,36
Канальцева реарбсорбція, %	97,71±0,19	97,36±0,27	1,05	47	0,30
Загальний білок, г/л	79,40±2,27	79,58±2,02	0,06	25	0,95
Альбумін, мг	52,72±1,59	59,24±2,14	2,50	25	0,02
Глобулін α1, %	5,35±0,61	4,35±0,36	1,32	25	0,19

Глобулін α_2 , %	9,51 \pm 1,02	7,98 \pm 0,79	1,14	25	0,26
Глобулін β , %	13,04 \pm 0,92	11,66 \pm 1,11	0,97	25	0,34
Глобулін γ , %	19,36 \pm 1,15	16,71 \pm 1,18	1,59	25	0,12
Лужна фосфатаза, нмоль/с-л	2118,33 \pm 180,44	1675,00 \pm 350,90	1,27	7	0,25
ФНП- α , пг/мл	109,53 \pm 5,47	87,315 \pm 4,02	2,34	55	0,02

Примітка:

- 1) \bar{x} - середня арифметична;
- 2) \bar{s}_x - стандартна похибка;
- 3) t - критерій Ст'юдента
- 4) df - кількість ступенів свободи
- 5) p - рівень значущості
- 6) ОТ/ОС індекс обвід талії/обвід стегон
- 7) ІМТ- індекс маси тіла
- 8) ШЗЕ - швидкість зсідання еритроцитів
- 9) Гкн - глюкоза крові натще
- 10) Гпп - глюкоза крові постпрандіальна
- 11) HbA1c - глікований гемоглобін
- 12) ЗХС - загальний холестерин
- 13) β -ЛП - β -ліпопротеїди
- 14) ТГ - тригліцериди
- 15) Тх/Тс - відношення Т-хелпери/Т-супресори
- 16) АсАт - аспартатамінотрансфераза
- 17) АлАт - аланіламінотрансфераза
- 18) ФНП- α - фактор некрозу пухлин- α

Для пацієнтів з ЦД 2 типу характерні підвищені рівні прозапальних цитокінів, в тому числі ФНП- α (103,68 \pm 4,35 vs 23,40 \pm 3,32 пг/мл; $t=7,62$; $p<0,0001$) порівняно зі здоровими особами.

У пацієнтів з НАЖХП спостерігається підвищення рівнів ФНП- α як в сироватці, так і у печінці, а також цей показник корелює зі ступенем ураження тканин печінки [6]. В нашому дослідженні спостерігалось підвищення рівнів ФНП- α в сироватці 109,53 \pm 5,47 пг/мл vs 87,32 \pm 4,02 пг/мл; $t=2,34$; $p=0,02$, НАЖХП vs без НАЖХП відповідно. Відомо, що НАЖХП характеризується накопиченням тригліцеридів в гепатоцитах [6]. У пацієнтів з НАЖХП рівні ТГ значно вищі ніж в групі без ускладнення: 3,69 \pm 0,14 ммоль/л vs 1,66 \pm 0,30 ммоль/л; $t=7,02$; $p<0,0001$.

Оскільки розподіл ФНП- α не відповідає закону Гауса, його рівні замінили натуральними логарифмами. Були оцінені інформативність та статистична значущість розбіжностей ознак в досліджуваних групах.

Для оцінки діагностичної значущості показників був виконаний дискримінантний аналіз. Дискримінантний аналіз - це один з видів багатовимірної статистики, що дозволяє вивчити відмінності між окремими групами об'єктів за декількома ознаками одночасно [8]. При проведенні аналізу як групуюча змінна був прийнятий категоріальний показник "розвиток НАЖХП", який приймає два можливих значення "так"/"ні". Результати дослідження міжгрупових відмінностей за допомогою дискримінантного аналізу по декількох змінних одночасно у хворих на ЦД 2 типу при наявності або відсутності НАЖХП представлені в табл. 2. Як критерій відбору інформативних дискримінантних змінних використовувалася статистика F (критерій Фішера). За допомогою методу лінійної дискримінантної функції виявлені наступні найбільш значущі предиктори для ризику розвитку НАЖХП: рівень ФНП- α та ТГ (табл. 2).

Таблиця 2

Результати дискримінантного аналізу за декількома змінними для виявлення найбільш значущих предикторів

Показники	λ	λ_p	F	p	T_o
Вік	0,437	0,994	0,286	0,595	0,696
Тривалість діабету	0,442	0,9824	0,852	0,360	0,857
Зріст	0,437	0,9944	0,271	0,605	0,648
HbA1c	0,435	0,9984	0,084	0,773	0,154
ln(еритроцити)	0,437	0,9934	0,320	0,574	0,168
Лейкоцити	0,456	0,953	2,331	0,133	0,937
Глюкоза	0,437	0,999	0,031	0,859	0,813
ТГ	0,856	0,508	45,567	0,001	0,937
ln(ФНП- α)	0,483	0,899	5,279	0,026	0,853

Примітка: λ - статистика Уїлкса, λ_p - частна λ Уїлкса, F - критерій Фішера, T_o - толерантність, p - рівень значущості

Після уточнення складу аналізованої вибірки процедура дискримінантного аналізу була повторена. Підсумкова статистика змінних, що містяться в моделі, після її уточнення приведена в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники	λ	λ_p	F	p	T_o
ТГ, ммоль/л	0,894	0,529	47,891	0,001	0,985
ln (ФНП- α , пг/мл)	0,527	0,899	6,074	0,017	0,985

Примітка: λ - статистика Уїлкса, λ_p - частна λ Уїлкса, F - критерій Фішера, T_o - толерантність, p - рівень значущості

Отримані дані узгоджуються з сучасною концепцією патогенезу НАЖХП та обґрунтовують репрезентативність використання рівня ФНП- α та тригліцеридів для визначення ризику розвитку вищезначеної патології.

Щоб за значеннями дискримінантної функції можна було з максимальною чіткістю провести розподіл по групах (наявність або відсутність ризику розвитку НАЖХП), були обчислені коефіцієнти лінійних дискримінантних функцій для кожного із значень залежної ознаки в кожній з двох вибірок. Отримані в результаті канонічного аналізу стандартизовані коефіцієнти для кожної змінної дискримінантної функції наведені в таблиці 4. Дані коефіцієнти застосовані для побудови лінійних рівнянь.

Таблиця 4

Стандартизовані коефіцієнти

Показники	наявність НАЖХП	відсутність НАЖХП
ln (ФНП- α , пг/мл)	72,615	68,595
ТГ, ммоль/л	6,348	4,020
Константа	-181,006	-157,495

В ході дискримінантного аналізу отримані рівняння для розрахунку ризику розвитку НАЖХП.

Формули:

$$f_m = 6,348 \times \text{ТГ} + 72,615 \ln(\text{ФНП-}\alpha) - 181,006 \quad (1)$$

$$f_n = 4,020 \times \text{ТГ} + 68,595 \ln(\text{ФНП-}\alpha) - 157,495 \quad (2)$$

де f_m (manifestation) та f_n (no manifestation) - значення дискримінантної функції

181,006 та 157,495 - константи;

TГ - рівень TГ в ммоль/л;

ln(FНП-α) - натуральний логарифм рівня FНП-α в пг/мл.

fm - відповідає наявності ускладнення, fn - його відсутності. Порівнявши fm і fn, пацієнта слід віднести в групу з більшим значенням функції, тобто якщо $f_m > f_n$ обстежуваний в групі ризику за розвитком НАЖХП.

Приклад 1. Пацієнтка К. (60 років), знаходилася на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ з 10 по 24 листопада 2004. Зріст 1,56 м, вага 73 кг, $IMT=33 \text{ кг/м}^2$, співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (OT/OC) дорівнювало 0,89. Цукровий діабет діагностований за наявності типових діабетичних скарг (тривалість діабету 1 рік). При обстеженні в клініці рівень глюкози натще становив 5,9 ммоль/л (норма 3,89-5,83 ммоль/л), рівень глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} дорівнював 7,38 % (при нормі 3,3-5,3 %). Визначені параметри: загальний холестерин - 6,50 ммоль/л (норма 3,62-6,20 ммоль/л), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) - 2,62 (норма $>1,00$ ммоль/л), АсАт - 0,67 ммоль/л (норма 0,10-0,45 ммоль/л), АлАт - 0,7 ммоль/л (норма 0,10-0,68 ммоль/л). Досліджувані ознаки складають: TГ=3,1 ммоль/л, FНП-α=106,2 пг/мл, переводимо рівень FНП-α в натуральні логарифми та підставляємо в рівняння:

$$f_m = 6,348 \times 3,1 + 72,615 \times 4,66 - 181,006 = 177,064$$

$$f_n = 4,020 \times 3,1 + 68,595 \times 4,66 - 157,495 = 174,615$$

Оскільки $177,064 > 174,615$ тобто $f_m > f_n$ пацієнта, слід віднести в групу ризику за НАЖХП.

Приклад 2. Пацієнтка О. (58 років), знаходилася на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ з 29 листопада по 17 грудня 2004 року. Зріст 1,58 м, вага 47 кг, $IMT=18 \text{ кг/м}^2$, співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (OT/OC) дорівнювало 0,83. Цукровий діабет діагностований за наявності типових діабетичних скарг (тривалість діабету 5 років). При обстеженні в клініці рівень глюкози натще становив 4,10 (норма 3,89-5,83 ммоль/л), рівень глікозильованого гемоглобіну - 5,6 % (при нормі 3,3-5,3 %).

Визначені параметри: загальний холестерин 5,60 ммоль/л (норма 3,62-6,20 ммоль/л), Досліджувані ознаки складають: TГ=1,42 ммоль/л, FНП-α=90,63 пг/мл, переводимо рівень FНП-α в натуральні логарифми та підставляємо в рівняння:

$$f_m = 6,348 \times 1,42 + 72,615 \times 4,51 - 181,006 = 155,49$$

$$f_n = 4,020 \times 1,42 + 68,595 \times 4,51 - 157,495 = 157,57,$$

Оскільки $157,57 > 155,49$ тобто $f_n > f_m$, для даного пацієнта ризик відсутній.

Також були розраховані показники чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного {positive prognostic value-PPV} і негативного (negative prognostic value-NPV) результатів, індекс точності [9, 10]

На заключному етапі дискримінантного аналізу була проведена класифікація за допомогою розробленої моделі, за результатами якої розраховані діагностичні характеристики тесту: чутливість 98 %; специфічність 93 %; PPV=98 % (позитивна прогностична цінність) NPV=93 % (негативна прогностична цінність). Індекс точності = 96 %.

Запропонований спосіб має високі прогностичні характеристики в цілому, а також оптимальне їх співвідношення, тобто з високою вірогідністю визначає наявність, чи відсутність ризику розвитку захворювання, таким чином поєднання двох чинників ризику: новітнього та класичного дає надійний практичний результат. Отримані результати дозволяють визначити групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на доклінічній стадії маніфестації захворювання, що допоможе розробити оптимальний алгоритм обстеження і ведення хворих, комплекс терапевтичних заходів, направлених на попередження прогресування даного захворювання, а також своєчасну оптимізацію запроваджуваної терапії.

Джерело інформації:

1. 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.

2. Adams, L.A. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis [Text]/ L.A Adams, A.E. Feldstein // Journal of digestive diseases-2011. - Vol. 12-P. 10-16.

3. Orlić, L. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease-is there a link? [electronic resource]/ L. Orlić, I. Mikolasevic, Z. Bagic [et al.] // Gastroenterol Res Pract. 2014; 2014: 847539. Published online 2014 Mar 6. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/847539>

4. Cosma, M. The impact of cytokines and chemokines on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [Text]/ M. Cosma, // Biotechnology, molecular biology and nanomedicine-2014. - Vol. 2. - P. 15-16.

5. Sheriff, D.S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), adipocytokines and diabetes mellitus [Text] /D.S. Sheriff // Role of the adipocyte in development of type 2 diabetes, [edited by] Colleen Croniger, - InTech, 2011. - 242-252.
6. Dowman, J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. [Text]/ J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // Q J Med-2010. - Vol. 103. - P. 71-83.
7. Stefan, N. Causes and metabolic consequences of fatty liver [Text] / N. Stefan, K. Kantartzis, H.U. Häring // Endocr Rev. - 2008. - Vol. 29. - P. 939-960.
8. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. [Текст] /А.А. Халафян. - М.: Бином. - 2007. - 512 с.
9. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины [Текст]/ Т. Гринхальх. - "ГЭОТАР - Медиа", - 2006. - 240 с.
10. Банерджи, А. Медицинская статистика понятным языком [Текст] / А. Банерджи. - М.: Практ. Медицина, - 2007. - 288 с.

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб оцінки ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними клінічного аналізу, який **відрізняється** тим, що вимірюють показники рівня тригліцеридів та фактор некрозу пухлин α у циркуляції, розраховують дискримінантні функції щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та її відсутності, і за більшим значенням функції приймають рішення про віднесення пацієнта до групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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