

УДК 615.244.036:615.357:616.379-008.64

<https://doi.org/10.33989/2020.6.1-2.225048>**О. О. Дьомшина, А. Ю. Резяпов**

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, м. Дніпро, Україна, просп. Гагаріна, 72, Дніпро, 49010

olga-d2009@ukr.net

ФОРМУВАННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ БІОХІМІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 ТА ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ, ЯК МАРКЕРІВ ПЕЧІНКОВОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Представлено результати кореляційного аналізу між біохімічними показниками цукрового діабету типу 2 та маркерами енантіостазу печінки серед населення м. Дніпро загальною кількістю 400 осіб, по 200 чоловіків та жінок. Пацієнти були поділені на дослідні вікові групи: 1 – 21-45 повних років; 2 – 46-55 повних років; 3 – 56-64 повних років; 4 – 65 повних років і старше. Визначення біохімічних маркерів вуглеводного, ліпідного обміну і печінкового профілю проводили кінетичним, колориметричним, хемілюмінесцентним методами та методом вискоефективної рідинної хроматографії. Встановлено кореляційні зв'язки, які характеризують особливості формування типів інсулінорезистентності за цукрового діабету типу 2 в чоловіків і жінок, що впливає на обмінні процеси основних енергоносіїв. Сильний прямиї кореляційний зв'язок високого ступеню значущості між індексом НОМА та біохімічними показниками енантіостазу печінки свідчить про формування печінкової інсулінорезистентності в чоловіків у віці 21 роки, у жінок після 65 років. Встановлено, що у чоловіків у віці 21-45 років розвивається печінкова інсулінова резистентність зі змінами ліпідного обміну в жировій тканині, у жінок цієї ж вікової групи – інсулінова резистентність жирової тканини зі змінами ліпідного обміну в печінці. За результатами кореляційного аналізу встановлено, що найбільш уразливою ділянкою печінки за цукрового діабету типу 2 є печінкова тріада, що супроводжується підвищенням активності γ -глутамілтрансферази у 3-4 рази та сильними зв'язками високого ступеню значущості з концентрацією інсуліну, індексом НОМА. Коефіцієнт ате-рогенності має достовірну діагностичну значимість тільки для жінок вікових груп 21-45 років та старше 65 років, що підтверджено кореляційними зв'язками.

Ключові слова: кров; інсулінорезистентність; ліпідний обмін; печінкові ферменти; коефіцієнт Пірсона

Вступ. За даними Diabetes Atlas, у 2017 році в світі зареєстровано 425 млн хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2. Кожен день їхня кількість зростає, а у 2045 році сягне 629 млн (Cho et al., 2018). Однією з проблем вчасного встановлення діагнозу «ЦД типу 2» є його асимптомний перебіг. Тому, у половини пацієнтів ЦД типу 2 залишається не діагностованим протягом тривалого часу (Bantie et al., 2019). Серед досягнень людства кінця другого тисячоліття провідне місце належить успіхам клінічної медицини та медичної науки, результатом яких стало істотне зниження захворюваності та смертності від більшості патологій. Але, поряд із цим, значного поширення набули так звані хвороби цивілізації, зокрема порушення обміну речовин, насамперед ЦД типу 2 та метаболічний синдром (МС). Останній є комплексом обмінних порушень і клінічних проявів, які разом зумовлюють високий ризик захворюваності й смертності від серцево-судинної патології (Rahimi, Rajra, & Ismail-Beigi, 2018; Gupta et al., 2019). ЦД типу 2 характеризується коморбідністю, що виявляється стеатозом печінки або неалкогольною жировою хворобою печінки та захворюваннями серцево-судинної системи (Strain, & Paldanius, 2018). Окрім того, за умов гіперглікемії в печінці формується резистентність до інсуліну, що провокує зниження інтенсивності глікогенолізу (зниження запасної функції печінки) та посилення глюконеогенезу, що також обумовлює гіперглікемію (Brown, & Walker, 2016; Gentile et al., 2017; Budiyanı et al., 2018; Petersen, & Shulman, 2018; Hall, Yu, & Choi, 2020; Samuel, & Shulman, 2016). Дослідження зміни біохімічних показників гомеостазу організму в крові надає важливу інформацію про функціонування більшості органів і тканин за різних станів. Визначення змін гематологічного та

біохімічного профілів плазми крові забезпечують надійну інформацію про стан здоров'я (Zaccardi et al., 2017; Rahimi et al., 2020); також вони відображають реактивність організму до впливу як зовнішніх, так і внутрішніх факторів середовища (Artha et al., 2019). Тому, дослідження біохімічних та морфологічних показників крові є актуальним для діагностики різних захворювань (Garcia-Casal et al., 2018; Weykamp, & Siebelder, 2018; Rahimi, Rajpal, & Ismail-Beigi, 2020). Разом з тим, важливим є встановлення можливих кореляційних зв'язків між показниками енантіостазу печінки та показниками ліпідного та вуглеводного обміну, що лежать в основі формування печінкової інсулінорезистентності та розвитку ЦД типу 2.

Враховуючи вищевикладене, **метою роботи** було провести кореляційний аналіз між основними біохімічними маркерами цукрового діабету типу 2 та енантіостазу печінки, з метою виявлення закономірностей формування інсулінорезистентності серед пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 в залежності від віку та статі.

Матеріали і методи дослідження. Для проведення дослідження відібрано 400 осіб, серед яких: 200 чоловіків і 200 жінок з діагнозом цукровий діабет типу 2 серед населення м. Дніпро. Пацієнти були поділені на дослідні вікові групи по 50 осіб в кожній: 21-45 повних років; 46-55 повних років; 56-64 повних років; 65 повних років і старше (65+). Відбирання зразків крові натщесерце проводилося в умовах клініко-діагностичної лабораторії ІНВІТРО м. Дніпро за добровільної згоди пацієнтів.

Підтвердження діагнозу ЦД типу 2 та встановлення наявності інсулінорезистентності проводили з визначенням наступних показників: концентрації глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c) згідно з сертифікованою NGSP методикою, інсуліну та розрахунку індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА) (співвідношення добутку концентрації глюкози та імунореактивного інсуліну до 22,5).

Для встановлення інтенсивності ліпідного обміну проводили визначення наступних параметрів: концентрації загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності та розраховано коефіцієнт атерогенності (співвідношення різниці концентрації холестеролу та ЛПВЩ до концентрації ЛПНЩ).

Для встановлення енантіостазу печінки проводили визначення наступних параметрів: активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), γ -глутамілтрансферази (ГТП) та лужної фосфатази (ЛФ); концентрація загального та прямого білірубину.

Визначення проводилося за допомогою авторизованих та високочутливих аналізаторів: Bio-Rad D-10™ Hemoglobin Testing System (США), Beckman Coulter серії AU (США), Architect i2000SR (Abbott, США). Методи аналізу активності ферментів засновані відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC). Для діагностики на цукровий діабет використовували тест-системи виробництва: Beckman Coulter Ireland Inc. (Ірландія), Co. Bio-Rad Inc. (Франція), Abbott Laboratories Diagnostics Division (США).

Досліджені показники входили до меж вікових і статевих норм, встановлених преаналітичними вимогами незалежної лабораторії Інвітро в Україні, м. Дніпро.

Статистичний аналіз: значення були піддані однофакторному дисперсійному аналізу ANOVA із застосуванням прикладної програми GraphPad.Prism.v.8.0.2.263. Дані представлені у вигляді середнього значення (M) та стандартна похибка середнього значення (SEM). Розподіл даних підкорялися нормальному закону розподілення, що дозволяє використовувати параметричні критерії обробки інформації. Кореляційний аналіз проведено з розрахунком коефіцієнту кореляції Пірсона (ККП, r). Результати вважалися статистично достовірними при $P < 0,05$.

Результати та обговорення. Проведений кореляційний аналіз між показниками вуглеводного та ліпідного обміну (табл. 1) показав наявність наступних кореляційних зв'язків. Проведений кореляційний аналіз показав, що в чоловічому організмі залежність індексу НОМА, від концентрації глюкози підвищується з віком з максимумом 46-64 повних років

після чого така залежність зникає. У жіночому організмі пік лінійної залежності спостерігається у віці 46-55 років, після чого настає зниження.

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів дослідних груп

Дослідні групи	НОМА	НbA1c	ЗХС	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ
Глюкоза:						
чоловіки 21-45	0,18	0,78*	-	-	-	-
чоловіки 46-55	0,62	0,89**	-	-	-	-
чоловіки 56-64	0,62	0,83**	-	-	-	-
чоловіки 65+	0,09	0,82**	-	-	-	-
Глюкоза:						
жінки 21-45	0,54	0,70*	-	-	-	-
жінки 46-55	0,74*	0,79*	-	-	-	-
жінки 56-64	0,26	0,79*	-	-	-	-
Інсулін:						
чоловіки 21-45	0,80**	-0,39	0,90***	-0,06	-0,72*	0,77*
чоловіки 46-55	0,82**	-0,13	0,10	-0,01	-0,20	0,35
чоловіки 56-64	0,52	-0,37	-0,39	0,78*	-0,08	-0,71*
чоловіки 65+	0,93***	-0,19	0,24	1***	-0,15	0,48
Інсулін:						
жінки 21-45	0,55	0,84**	0,00	0,00	0,00	0,00
жінки 56-64	0,67	-0,19	-0,80**	-0,67	-0,61	-0,62
жінки 65+	0,84**	-0,47	-0,04	0,70*	-0,68	-0,41
НОМА:						
чоловіки 21-45	-	0,19	0,78*	-0,14	-0,62	0,70*
чоловіки 56-64	-	0,44	-0,19	0,91***	0,09	-0,71*
чоловіки 65+	-	0,09	-0,26	0,99***	-0,9***	0,66
НОМА:						
жінки 21-45	-	0,92***	0,00	0,00	0,00	0,00
жінки 65+	-	0,01	0,74*	0,55	-0,75*	0,88**

Примітка: * – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001

Однак, на відміну від концентрації глюкози, концентрація інсуліну в крові за умов розвитку цукрового діабету типу 2 має пряму лінійну залежність високого ступеню значущості з індексом НОМА у чоловіків протягом всього дорослого життя та з піком у віці 65+; у жінок – поступове збільшення з піком у віці 65+. Сильний кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози та концентрацією НbA1c, підтверджують літературні дані по рекомендації визначення їхньої концентрації, як основних діагностичних параметрів розвитку ЦД типу 2. З 2010 р. ADA (Американська Діабетична Асоціація) запропонувала використовувати для діагностики ЦД рівень НbA1c з граничним значенням 6,5% і вище (Pant, Mowar, & Chandra, 2018; Vajravelu, & Lee, 2018). У 2011 році ВООЗ схвалила використання НbA1c \geq 6,5% як діагностичного критерію ЦД типу 2.

Визначення залежності між концентрацією інсуліну та НbA1c показало її відсутність у чоловіків, та наявність у жінок лінійної високого ступеня значущості тільки в віковій групі 21-45 років. Також, для жінок віком 21-45 років встановлено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості між індексом НОМА та НbA1c. Скоріш за все, це пов'язано зі залежністю концентрації інсуліну від високої концентрації НbA1c в цій віковій групі жінок. Кореляційний аналіз показав повну відсутність кореляційних зв'язків між концентрацією глюкози та основними показниками ліпідного обміну всіх вікових груп обох статей. Для інсуліну встановлено пряму лінійну залежність від концентрації ЗХС високого ступеня зна-

чуності для чоловіків віком 21-45 років, яка після 46 років знижується. Для жінок встановлена зворотна лінійна залежність у віці 56-64 роки, а після 65 років вона зникає. Також, для чоловіків віком старше 56 років формується пряма лінійна залежність концентрації інсуліну від концентрації ТГ, яка після 65 років посилюється. Залежність концентрації інсуліну до концентрації ЛПНЩ визначено тільки для чоловіків, однак виявлено хвилеподібний характер від прямого лінійного високого ступеня значущості у віці 21-45 років до зворотного лінійного високого ступеня значущості у віці 56-64 років. Для жінок відсутня залежність концентрації інсуліну від концентрації ЛПНЩ. При цьому виявлена пряма лінійна залежність індексу НОМА від концентрації ТГ високого ступеня значущості в вікових групах чоловіків старше 56 років, що не характерно для груп жінок. Залежність індексу НОМА від концентрації ЛПВЩ та концентрації ЛПНЩ мала зворотну високого ступеня значущості тільки для дослідної групи чоловіків старше 65 років. У жінок тільки після 65 років формується пряма лінійна залежність індексу НОМА від концентрації ЛПНЩ високого ступеня значущості. Таким чином, можна зробити припущення, що формування інсулінорезистентності в жінок пов'язано зі змінами ліпідного обміну внаслідок чого збільшується концентрація ЗХС та ТГ.

Встановлені кореляційні зв'язки між показниками ліпідного профілю дослідних груп представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного профілю дослідних груп

Дослідні групи	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	Коефіцієнт атерогенності
Загальний холестерол:				
чоловіки 21-45	0,92***	0,95***	0,93***	0,20
чоловіки 46-55	0,44	0,34	0,92***	0,58
чоловіки 56-64	0,36	0,51	0,95***	0,52
чоловіки 65+	0,61	0,52	0,96***	0,61
Загальний холестерол:				
жінки 21-45	0,91***	0,18	0,96***	0,91***
жінки 46-55	0,40	0,16	0,97***	0,59
жінки 56-64	0,23	0,35	0,94***	0,52
жінки 65+	0,31	0,19	0,97***	0,71*
Тригліцериди:				
чоловіки 21-45	-	0,95***	-0,21	-0,04
чоловіки 46-55	-	-0,32	0,11	0,79*
Тригліцериди:				
жінки 21-45	-	-0,08	0,27	0,92***
ЛПНЩ:				
чоловіки 21-45	-	-	-	0,72*
ЛПНЩ:				
жінки 65+	-	-	-	0,75*

Примітка: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$

Отримані результати свідчать про більшу діагностичну значущість коефіцієнту атерогенності за умов розвитку ЦД типу 2 для жіночого організму, ніж чоловічого. Так, для чоловіків встановлено пряму лінійну залежність середнього ступеня значущості між коефіцієнтом атерогенності та концентрацію ТГ у віковій групі 46-55 років, та концентрацію ЛПНЩ у віковій групі 21-45 років.

Тобто, у чоловіків саме у віці 21-45 років підвищення концентрації ЛПНЩ є причиною атерогенності, а у віці 46-55 років – ТГ. В жіночому організмі навпаки, у віці 21-45 років коефіцієнт атерогенності залежить від концентрації ЗХС та ТГ; у віці 65+ років від концентра-

ції ЗХС та ЛПНЩ. Однак, для дослідних груп визначено загальні закономірності залежності показників ліпідного обміну. Так, у чоловіків та жінок вікової групи 21-45 років визначено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості концентрації ЗХС від концентрації ТГ. Також, як для чоловіків, так і для жінок усіх вікових груп, визначено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості між концентрацією ЗХС та ЛПНЩ.

У чоловіків вікової групи 21-45 років також визначено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості між концентрацією ЛПВЩ та ЗХС, та ТГ, що не було характерно для жінок цієї ж вікової групи. Отже, розрахунок коефіцієнту атерогенності є більш діагностичним для жінок вікових груп 21-45 та старше 65 років, які більш схильні до розвитку атеросклеротичного процесу, що підтверджує літературні дані (Brown, & Walker, 2016; Bloomgarden, 2017; Pendharkar, Mathew, & Petrov, 2017).

Для визначення існування можливих зв'язків між розвитком ЦД типу 2 та захворюваннями печінки було розраховано коефіцієнт Пірсона для показників енантиостазу печінки (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між дослідними параметрами енантиостазу печінки дослідних груп

Дослідні групи	АсАТ	Загальний білірубін	Прямий білірубін	ГТП	ЛФ
АлАТ:					
чоловіки 21-45	0,90***	-0,10	0,00	0,15	0,03
чоловіки 46-55	0,98***	0,12	0,46	0,95***	0,53
чоловіки 65+	0,92***	-0,20	-0,19	0,83**	0,36
АлАТ:					
жінки 21-45	0,17	0,26	0,12	0,65	0,82**
жінки 46-55	0,77*	0,06	0,15	0,49	0,15
жінки 56-64	0,83**	0,33	0,40	0,37	0,00
жінки 65+	0,76*	0,13	0,06	0,13	0,06
АсАТ:					
чоловіки 46-55	-	-	-	0,96***	-
чоловіки 56-64	-	-	-	0,76*	-
чоловіки 65+	-	-	-	0,79*	-
Загальний білірубін:					
чоловіки 21-45	-	-	0,94***	0,86**	-
чоловіки 46-55	-	-	0,82**	0,16	-
чоловіки 56-64	-	-	0,83**	0,26	-
чоловіки 65+	-	-	0,85**	-0,11	-
Загальний білірубін:					
Жінки 21-45	-	-	0,86**	0,22	-
Жінки 46-55	-	-	0,96***	-0,27	-
Жінки 56-64	-	-	0,91***	0,17	-
Жінки 65+	-	-	0,94***	-0,22	-
Прямий білірубін:					
чоловіки 21-45	-	-	-	0,97***	-
ГТП:					
жінки 21-45	-	-	-	-	0,85**

Примітка: * – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001

Кореляційний аналіз показав наявність прямої лінійної залежності високого ступеня значущості у чоловіків усіх вікових груп між активністю АлАТ та АсАТ; для вікових груп 46-55 та старше 65 років між активністю АлАТ та ГТП, та активністю АсАТ та ГТП. У жінок визначено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості в віці 21-45 років тільки між активністю ЛФ та АлАТ, та ГТП.

Встановлені кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та енантіостазу печінки дослідних груп представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та енантіостазу печінки дослідних груп

Дослідні групи	АлАТ	АсАТ	Загальний білірубін	Прямий білірубін	ГТП	ЛФ
Глюкоза:						
чоловіки 21-45	-	-	0,76*	-	-	-
Інсулін:						
чоловіки 21-45	0,70*	0,74*	-0,68	-0,64	0,59	0,09
чоловіки 56-64	-0,32	-0,89**	-0,07	-0,16	0,85**	-0,40
чоловіки 65+	-1***	-1***	-1***	-1***	-1***	-1***
Інсулін:						
жінки 21-45	-1***	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
жінки 65+	0,75*	0,19	-1***	-1***	0,94***	-1***
НОМА:						
чоловіки 21-45	0,81**	0,91***	-0,82**	-	0,77*	-0,73*
чоловіки 46-55	0,58	0,39	0,00	-	0,83**	-0,21
НОМА:						
жінки 21-45	-1***	0,00	0,00	-	0,00	0,00
жінки 56-64	0,36	0,42	-0,69	-	0,81**	0,69
жінки 65+	1***	1***	0,00	-	1***	0,00

Примітка: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$

Слід зазначити, що залежності високого ступеня значущості концентрації інсуліну від активності АлАТ, АсАТ, ГТП, ЛФ, концентрації загального та прямого білірубину формуються в організмі чоловіків старше 56 років. Серед досліджуваних груп жінок тільки в віковій групі 21-45 років була визначена залежність зворотного лінійного характеру дуже високого ступеня значущості концентрації інсуліну від активності АлАТ. У віковій групі 65 повних років формується зворотна лінійна залежність високого ступеня значущості концентрації інсуліну від концентрації загального та прямого білірубину, та активності ЛФ, а також пряма лінійна залежність високого ступеня значущості концентрації інсуліну від активності ГТП. Саме після 65 повних років незалежно від статі формується захворювання печінки за розвитку ЦД типу 2. У досліджуваних груп чоловіків найсильніша залежність індексу НОМА від основних показників стану печінки, встановлено для вікової групи 21-45 років. Так, визначено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості між індексом НОМА та активністю АлАТ, АсАТ, ГТП, а також зворотну лінійну залежність високого ступеня значущості між індексом НОМА та концентрацією загального білірубину. Однак, у віковій групі 46-55 років також встановлено пряму лінійну залежність індексу НОМА від активності ГТП. Для досліджуваних груп жінок спостерігали іншу картину. Так, у віковій групі 21-45 років залежність індексу НОМА була встановлена тільки для активності АлАТ і мала зворотній характер дуже високого ступеня значущості на відміну від чоловіків цієї вікової групи. У віці 56-64 роки у жінок встановлено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості між індексом НОМА та активністю ГТП. Після 65 років у жінок встановлено пряму лінійну залежність дуже високого ступеня значущості між індексом НОМА та

активністю АлАТ, АсАТ, ГТП, що вказує на формування печінкової інсулінорезистентності. Таким чином, можна зробити висновок, що формування печінкової інсулінорезистентності у чоловіків відбувається набагато раніше ніж у жінок.

Також, визначено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості між концентрацією загального та прямого білірубину всіх досліджених вікових груп обох статей. Окрім того, для чоловіків вікової групи 21-45 років визначено пряму лінійну залежність високого ступеня значущості між концентрацією прямого білірубину та активністю ГТП. А для жінок цієї ж вікової групи подібну залежність, але між активністю ГТП та ЛФ.

Проведений кореляційний аналіз між дослідними параметрами енантіостазу печінки та ліпідного обміну дослідних груп, показав наявність залежності високого ступеню значущості між активністю АлАТ та концентрацією ТГ, коефіцієнтом атерогенності в вікових групах: чоловіків 46-55 років і жінок 21-45 років (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки між дослідними параметрами енантіостазу печінки та ліпідного обміну дослідних груп

Дослідні групи	ЗХС	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	Коефіцієнт атерогенності
АлАТ:					
чоловіки 46-55	0,40	0,83**	-0,37	0,01	0,79*
АлАТ:					
жінки 21-45	-0,74*	1***	-0,81**	-0,92***	0,90***
АсАТ:					
чоловіки 46-55	-	0,79*	-0,39	-	0,76*
чоловіки 65+	-	-0,30	0,78*	-	-0,71*
Загальний білірубін:					
жінки 46-55	-	-	0,77*	-	-
Прямий білірубін:					
жінки 21-45	-	0,91***	-0,55	-0,72*	0,70*
жінки 46-55	-	-0,53	0,70*	0,03	-0,72*
ГТП:					
чоловіки 21-45	0,52	0,38	-0,28	0,49	0,76*
чоловіки 46-55	0,54	0,95***	-0,44	0,26	0,95***
ГТП:					
жінки 21-45	-0,76*	0,81**	-0,80**	-0,73*	0,92***
ЛФ:					
чоловіки 21-45	0,29	0,70*	-0,11	-0,07	0,35
ЛФ:					
жінки 21-45	-0,74*	0,95***	-0,97***	-1***	1***

Примітка: * – P < 0,05, ** – P < 0,01, *** – P < 0,001

Отримані результати підтверджують дослідження науковців (Lallukka, & Yki-Järvinen, 2016; Bloomgarden, 2017) про кореляцію підвищення активності АлАТ з кількістю жирових відкладень у печінці та свідчить про формування печінкової інсулінорезистентності та є передвісником розвитку ЦД типу 2 незалежно від інших провісників (артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, підвищення концентрації С-реактивного білку).

Встановлені кореляційні зв'язки в вікових групах чоловіків: 46-55 років між активністю АсАТ та концентрацією ТГ, коефіцієнтом атерогенності; 65+ років з концентрацією ЛПВЩ вказують на підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця саме у чоловіків, яка досить часто є коморбідною патологією ЦД типу 2 (Ali et al., 2020).

Сильний прямий кореляційний зв'язок високого ступеня значущості між активністю ЛФ та показниками ліпідного обміну визначено тільки у віковій групі 21-45 років як для

чоловіків, так і для жінок. Кореляційний аналіз між діагностичними параметрами енантіостаза печінки та ліпідного обміну показав наявність суттєвої залежності між ними. Так, для чоловіків вікової групи 46-55 років між активністю АЛАТ та активністю ТГ пряму лінійну залежність високого ступеня значущості. Залежність дуже високого ступеня значущості активності АЛАТ від показників ліпідного обміну в дослідних групах жінок визначена тільки для вікової групи 21-45 років. Залежність активності АсАТ від показників ліпідного обміну визначена тільки для чоловіків вікових груп 46-55 років та старше 65 років. Так, для вікової групи 46-55 років пряма лінійна залежність з концентрацією ТГ та коефіцієнтом атерогенності; 65+ пряма лінійна залежність з концентрацією ЛПВЩ та зворотною лінійною залежністю з коефіцієнтом атерогенності. Залежність концентрації білірубінових фракцій від показників ліпідного обміну визначено тільки для досліджуваних груп жінок. Для вікової групи жінок 21-45 років пряма лінійна залежність високого ступеня значущості між концентрацією прямого білірубину та ТГ та середнього ступеня значущості з коефіцієнтом атерогенності.

В дослідній віковій групі чоловіків 46-55 років встановлено пряму лінійну залежність дуже високого ступеня значущості між активністю ГТП та концентрацією ТГ, та коефіцієнтом атерогенності. Тоді як серед дослідних груп жінок подібна залежність встановлена тільки для вікової групи 21-45 років.

Залежність активності ЛФ від показників ліпідного обміну визначено тільки для вікової групи 21-45 років як для чоловіків, так і для жінок. Однак, для чоловіків тільки пряма лінійна залежність з концентрацією ТГ, а для жінок, пряма лінійна залежність дуже високого ступеня значущості з концентрацією ТГ; зворотна лінійна залежність дуже високого ступеня значущості з концентрацією ЛПВЩ, концентрацією ЛПНЩ.

Таким чином, ЦД типу 2 у чоловіків і жінок розвивається та впливає на обмінні процеси основних енергоносіїв різними шляхами. Так, найбільш суттєві зміни в метаболізмі вуглеводів, які призводять до зсувів гормональної регуляції та сприяють розвитку печінкової інсулінової резистентності, відбуваються в організмі чоловіків у віці 21-45 років, тобто, у віці найвищої репродуктивної активності. Окрім того, такі зміни вуглеводного обміну тісно пов'язані зі змінами ліпідного обміну саме в жировій тканині цієї дослідної вікової групи чоловіків.

В організмі жінок 21-45 років, яким було діагностовано ЦД типу 2, зміни ліпідного обміну пов'язані з формуванням інсулінорезистентності жирової тканини, внаслідок чого, активізується даний тип обміну в печінці. Також, слід зазначити, що з віком, а саме після 46 років, у жінок формується печінкова інсулінорезистентність, що, скоріш за все, пов'язано з суттєвою перебудовою гормонального фону, що впливає на загальний метаболізм. Якщо, у жінок печінкова інсулінорезистентність розвивається після 46 років, то у чоловіків починаючи з 21 року та зберігається протягом життя. Окрім того, доведено, що розрахунок коефіцієнту атерогенності має достовірну значущість при постановці діагнозу тільки для жінок вікових груп 21-45 та старше 65 років. Враховуючи результати кореляційного аналізу між біохімічними показниками розвитку ЦД типу 2 та енантіостаза печінки можна зробити висновок про тісний зв'язок між ендокринними захворюваннями та формуванням захворювань печінки. Отримані результати підтверджують літературні дані (Klil-Drori, Azoulay, & Pollak, 2017; Mantovani, & Targher, 2017) щодо ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми за розвитку ЦД типу 2. Також, отримані результати свідчать, що найбільш вразливою ділянкою печінки за умов розвитку ЦД типу 2 є печінкова триада, що підтверджується даними по активізації ГТП у 3-4 рази та сильними кореляційними зв'язками цього показниками з іншими параметрами.

Висновки. Встановлено кореляційні зв'язки, які характеризують та поглиблюють знання щодо особливостей формування типів інсулінорезистентності за цукрового діабету типу 2 в чоловіків і жінок залежно від віку, що впливає на обмінні процеси основних енергоносіїв. Отримані результати є теоретичною основою за трактування результатів біохімічного

дослідження при постановці діагнозу, призначення терапії, спостереження за динамікою перебігу захворювання та важливим прогностичним фактором.

Список використаної літератури:

- An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia / M. Gupta et al. *Progress in cardiovascular diseases*. 2019. Vol. 62, Iss. 4. P. 334–341. DOI:https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.006
- Antidiabetic Potency, Antioxidant Effects, and Mode of Actions of Citrus reticulata Fruit Peel Hydroethanolic Extract, Hesperidin, and Quercetin in Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Wistar Diabetic Rats / A. M. Ali et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. Vol. 2020. DOI:https://doi.org/10.1155/2020/1730492
- Bloomgarden Z. Beyond HbA1c. *Journal of diabetes*. 2017. Vol. 9, Iss. 12. P. 1052–1053. DOI:https://doi.org/10.1111/1753-0407.12590
- Brown A. E., Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Current cardiology reports*. 2016. Vol. 18, Iss. 8. P. 75. DOI:https://doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4
- DNA damage by lipid peroxidation products: implications in cancer, inflammation and autoimmunity / F. Gentile et al. *AIMS genetics*. 2017. Vol. 4, Is. 2. P. 103–137. DOI:https://doi.org/10.3934/genet.2017.2.103
- Hall C., Yu H., Choi E. Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance. *Experimental & molecular medicine*. 2020. Vol. 52, Iss. 6. P. 911–920. DOI:https://doi.org/10.1038/s12276-020-0456-3
- High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus / I. Artha et al. *Vascular health and risk management*. 2019. Vol. 15. P. 149–157. DOI:https://doi.org/10.2147/VHRM.S209830
- IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N. H. Choi et al. *Diabetes research and clinical practice*. 2018. Vol. 138. P. 271–281. DOI:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Insulin Resistance in Gastroesophageal Reflux Disease / L. Budiyanı et al. *Acta medica Indonesiana*. 2018. Vol. 50, Iss. 4. P. 336–342.
- Klil-Drori A. J., Azoulay L., Pollak M. N. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nature reviews. Clinical oncology*. 2017. Vol. 14(2). P. 85–99.
- Lallukka S., Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2016. Vol. 30, Iss. 3. P. 385–395. DOI:https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.06.006
- Mantovani A, Targher G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Transl Med*. 2017. Vol. 5, Iss. 13. P. 270. DOI: https://doi:10.21037/atm.2017.04.41
- Pant D. C., Mowar A. B., Chandra N. Co-relation Between Total Cholesterol, High Density Lipoprotein, Low Density Lipoprotein and Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) in Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2018. Vol. 66, Iss. 7. P. 20–22.
- Pendharkar S. A., Mathew J., Petrov M. S. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2017. Vol. 49, Iss. 5. P. 540–544. DOI:https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.12.010
- Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis / M. N. Garcia-Casal et al. *PLoS one*. 2018. Vol. 13, Is. 5. P. e0196576. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196576
- Petersen M. C., Shulman G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*. 2018. Vol. 98, Iss. 4. P. 2133–2223. DOI:https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017
- Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A case-control study / Zaccardi F. Et al. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2017. Vol. 27, Iss. 10. P. 902–909. DOI:https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.016
- Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and associated factors among adult residents of Bahir Dar city, northwest Ethiopia: a community-based cross-sectional study / G. M. Bantie et al. *BMJ Open*. 2019. Issue 9(10). DOI:https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030158
- Rahimi L., Rajpal A., Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2020. Vol. 13. P. 1133–1145. DOI:https://doi.org/10.2147/DMSO.S247379
- Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes / A. Rawshani et al. *The New England journal of medicine*. 2018. Vol. 379, Iss. 7. P. 633–644. DOI:https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256
- Samuel V. T., Shulman G. I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of clinical investigation*. 2016. Vol. 126, Iss. 1. P. 12–22. DOI:https://doi.org/10.1172/JCI77812
- Strain W. D., Paldánıus P. M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovascular diabetology*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 57. DOI:https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2
- Vajravelu M. E., Lee J. M. Identifying Prediabetes and Type 2 Diabetes in Asymptomatic Youth: Should HbA1c Be Used as a Diagnostic Approach? *Current diabetes reports*. 2018. Vol. 18, Iss. 7. P. 43. DOI:https://doi.org/10.1007/s11892-018-1012-6
- Weykamp C., Siebelder C. Evaluation of Performance of Laboratories and Manufacturers Within the Framework of the IFCC model for Quality Targets of HbA1c. *Journal of diabetes science and technology*. 2018. Vol. 12, Iss. 4. P. 747–752. DOI:https://doi.org/10.1177/1932296817741320

O. Dyomshyna, A. Reziapov

Oles Honchar Dnipro National University

FORMATION OF CORRELATION BETWEEN BIOCHEMICAL PARAMETERS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND LIVER DISEASES LIKE THE INSULIN RESISTANCE MARKERS

The results of correlation analysis between biochemical parameters of type 2 diabetes mellitus and markers of liver enantiosis among the population of Dnipro with a total number of 400 people, 200 men and women are presented. Patients were divided into experimental age groups: 1 – 21-45 years; 2 – 46-55 years; 3 – 56-64 years; 4 – 65 years and older. Determination of biochemical markers of carbohydrate, lipid metabolism and liver profile was performed by kinetic, colourimetric, chemiluminescent methods and the method of high-performance liquid chromatography. Correlations have been established that characterize the peculiarities of the formation of types of insulin resistance in type 2 diabetes in men and women, which affects the metabolic processes of the main energy sources. A strong direct correlation of high significance between the HOMA index and biochemical parameters of hepatic enantiosis indicates the formation of hepatic insulin resistance in men aged 21 years, in women over 65 years. It was found that men aged 21-45 years develop hepatic insulin

resistance with changes in lipid metabolism in adipose tissue, women of the same age group – insulin resistance of adipose tissue with changes in lipid metabolism in the liver. Correlation analysis has shown that the most vulnerable area of the liver in type 2 diabetes is the hepatic triad, which is accompanied by a 3-4-fold increase in γ -glutamyltransferase activity and strong links of high significance with insulin concentration, HOMA index. The atherogenic factor has a significant diagnostic value only for women aged 21-45 years and over 65 years, which is confirmed by correlations

Key words: blood; insulin resistance; lipid metabolism; liver enzymes; Pearson coefficient

References

- Ali, A. M., Gabbar, M. A., Abdel-Twab, S. M., Fahmy, E. M., Ebaid, H., Alhazza, I. M., & Ahmed, O. M. (2020). Antidiabetic Potency, Antioxidant Effects, and Mode of Actions of Citrus reticulata Fruit Peel Hydroethanolic Extract, Hesperidin, and Quercetin in Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Wistar Diabetic Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020. doi:https://doi.org/10.1155/2020/1730492
- Artha, I., Bhargah, A., Dharmawan, N. K., Pande, U. W., Triyana, K. A., Mahariski, P. A., ... & Rina, I. K. (2019). High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vascular health and risk management*, 15, 149–157. doi:https://doi.org/10.2147/VHRM.S209830
- Bantie, G. M., Wondaye, A. A., Arike, E. B., Melaku, M. T., Ejigu, S. T., Lule, A., Lingerew, W. M., & Tamirat, K. S. (2019). Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and associated factors among adult residents of Bahir Dar city, northwest Ethiopia: a community-based cross-sectional study. *BMJ open*, 9(10). doi:https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030158
- Bloomgarden, Z. (2017). Beyond HbA1c. *Journal of diabetes*, 9(12), 1052–1053. doi:https://doi.org/10.1111/1753-0407.12590
- Brown, A. E., & Walker, M. (2016). Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Current cardiology reports*, 18(8), 75. doi:https://doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4
- Budiyani, L., Purnamasari, D., Simadibrata, M., & Abdullah, M. (2018). Insulin Resistance in Gastroesophageal Reflux Disease. *Acta medica Indonesiana*, 50(4), 336–342.
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271–281. doi:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Garcia-Casal, M. N., Peña-Rosas, J. P., Urrechaga, E., Escanero, J. F., Huo, J., Martinez, R. X., & Lopez-Perez, L. (2018). Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 13(5), e0196576. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196576
- Gentile, F., Arcaro, A., Pizzimenti, S., Daga, M., Cetrangolo, G. P., Dianzani, C., ... & Barrera, G. (2017). DNA damage by lipid peroxidation products: implications in cancer, inflammation and autoimmunity. *AIMS genetics*, 4(2), 103–137. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196576
- Gupta, M., Tummala, R., Ghosh, R. K., Blumenthal, C., Philip, K., Bandyopadhyay, D., Ventura, H., & Deedwania, P. (2019). An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Progress in cardiovascular diseases*, 62(4), 334–341. doi:https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.006
- Hall, C., Yu, H., & Choi, E. (2020). Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance. *Experimental & molecular medicine*, 52(6), 911–920. doi:https://doi.org/10.1038/s12276-020-0456-3
- Klil-Drori, A. J., Azoulay, L., & Pollak, M. N. (2017). Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nature reviews. Clinical oncology*, 14(2), 85–99.
- Lallukka, S., & Yki-Järvinen, H. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 30(3), 385–395. doi:https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.06.006
- Mantovani, A., & Targher, G. (2017). Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of translational medicine*, 5(13), 270. DOI: https://doi:10.21037/atm.2017.04.41
- Pant, D. C., Mowar, A. B., & Chandra, N. (2018). Co-relation Between Total Cholesterol, High Density Lipoprotein, Low Density Lipoprotein and Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) in Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). *The Journal of the Association of Physicians of India*, 66(7), 20–22.
- Pendharkar, S. A., Mathew, J., & Petrov, M. S. (2017). Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 49(5), 540–544. doi:https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.12.010
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133–2223. doi:https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017
- Rahimi, L., Rajpal, A., & Ismail-Beigi, F. (2020). Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 1133–1145. doi:https://doi.org/10.2147/DMSO.S247379
- Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., ... & Gudbjörnsdóttir, S. (2018). Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 379(7), 633–644. doi:https://doi.org/10.1056/nejmoa1800256
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of clinical investigation*, 126(1), 12–22. doi:https://doi.org/10.1172/jci77812
- Strain, W. D., & Paldánus, P. M. (2018). Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 57. doi:https://doi.org/10.1172/jci77812
- Vajravelu, M. E., & Lee, J. M. (2018). Identifying Prediabetes and Type 2 Diabetes in Asymptomatic Youth: Should HbA1c Be Used as a Diagnostic Approach? *Current diabetes reports*, 18(7), 43. doi:https://doi.org/10.1007/s11892-018-1012-6
- Weykamp, C., & Siebelder, C. (2018). Evaluation of Performance of Laboratories and Manufacturers Within the Framework of the IFCC model for Quality Targets of HbA1c. *Journal of diabetes science and technology*, 12(4), 747–752. doi:https://doi.org/10.1177/1932296817741320
- Zaccardi, F., Rocca, B., Rizzi, A., Ciminello, A., Teofili, L., Ghirlanda, G., De Stefano, V., & Pitocco, D. (2017). Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 27(10), 902–909. doi:https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.016

Отримано 10.10.2020