УДК 616.379-008.64:616.36-003.826:577.175
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2019-4-83

Вплив статусу D_3 на основні клініко-лабораторні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки

М. Б. Алудван, Н. М. Кобиляк, Ю. І. Комісаренко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є неспецифічним, інтегральним і багатофакторним ураженням органа при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2), ожирінні, інсулінорезистентності (ІР), метаболічному синдромі, дисліпідемії та атеросклерозі [1, 2] і за результатами гістологічного дослідження виявляється за наявності стеатозу більш ніж у 5 % гепатоцитів [3]. НАЖХП — найбільш поширене захворювання печінки в західних країнах, де його поширеність становить 60—95 % [4]. Залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної приналежності частота НАЖХП серед дорослого населення варіює від 17 до 46 % [5].

Вітамін D_3 є продуктом фотосинтезу з його попередника 7-дегідрохолестерину в шкірі людини під впливом ультрафіолетового (УФ) випромінювання. Після цього вітамін D_3 в печінці піддається 25-гідроксилюванню до форми 25-(OH)D_3, яка є найбільш чутливим клінічним маркером статусу D у людини. 1,25-Дигідроксивітамін D_3 (1,25(OH)2D_3) є активним метаболітом вітаміну, який синтезується в нирках за допомогою ферменту 25-(OH)D_3 1-α-гідроксилази [6] і регулює гомеостаз кальцію і фосфору, мінералізацію кісток, процеси проліферації, диференціювання і апоптозу [7, 8]. Вітамін D_3 проявляє свою біологічну дію головним чином через VDR (vitamin Dreceptor), який належить до суперсімейства ядерних рецепторів і регулює експресію генів у ліганд-залежний спосіб. Їхнє відкриття та синтез у клітинах «нетрадиційних» для цього вітаміну органів і тканин передбачає ширший спектр фізіологічних ефектів вітаміну [9, 10]. Існує кілька досліджень, в яких описано зв'язок між рівнем вітаміну D_3 та НАЖХП, однак досі триває суперечка щодо існування причинно-наслідкового зв'язку. Наприклад, за результатами нещодавно проведеного масштабного дослідження, в якому використовували магнітно-резонансну спектроскопію та біопсію печінки для діагностики НАЖХП, не виявлено асоціативного зв'язку між хворобою печінки та рівнем вітаміну D_3 [11, 12]. При цьому доведено, що між рівнем вітаміну D_3 та антропометричними параметрами існує зворотний кореляційний зв'язок. Це означає, що вітамін D_3 може накопичуватись в жировій тканині при ожирінні, призводячи до його об'ємного розведення з подальшим формуванням дефіциту в плазмі крові [13]. Eliades et al. в метааналізі результатів 17 досліджень встановили статистично достовірний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та НАЖХП. Згідно з отриманими результатами порівняно з показниками у пацієнтів контрольної групи з НАЖХП виявлено достовірно нижчий рівень 25(OH)D_3 — 0,36 нг/мл (95 % ДІ 0,32; 0,40 нг/мл) і в 1,26 разу в них частіше діагностували дефіцит вітаміну D (OR 1,26; 95 % ДІ 1,17; 1,35) [14]. Однак залишається незрозумілим, що саме призводить до дефіциту вітаміну D_3 при НАЖХП. Досі немає доказів того, чи є зниження рівня D_3 первинним через власне захворювання печінки або через змен-

Алудван Махмуд, аспірант кафедри ендокринології; Кобиляк Назарій Миколайович, к. мед. н., доц. кафедри ендокринології; Комісаренко Юлія Ігорівна, д. мед. н, проф., зав. кафедри ендокринології
Тел. (044) 235-60-05; E-mail: julia.komissarenko@gmail.com

шення його споживання, впливу УФ-випромінювання, і як наслідок, зниження синтезу.

Мета роботи — оцінити функціональний стан печінки, індекси стеатозу та параметри метаболічного профілю у пацієнтів з НАЖХП залежно від забезпеченості їхнього організму вітаміном D_3.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділеннях Київського міського клінічного ендокринологічного центру, після отримання згоди, проводили набір пацієнтів для участі у перехресному одноцентровому дослідженні. Когорту склали пацієнти віком понад 18 років із ЦД2 і супутньою НАЖХП.

Для діагностики НАЖХП використано критерії Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) [15]. Кожному пацієнту проводили УЗД печінки, оцінювали клініко-анамнестичні дані, параметри вуглеводного та ліпідного обміну, визначали активність АЛТ, АСТ і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ).

В дослідження не включали пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки іншої етіології, а саме вірусним, автоімунним чи медикаментозно-індукованим гепатитом. У всіх обстежених оцінювали алкогольний анамнез і у разі виявлення зловживання їх не включали в дослідження. Хвороба Вільсона—Коновалова, вроджена недостатність α1-антитрипсину та ідіопатичний гемохроматоз також були критеріями виключення. Крім того, в дослідження не включали пацієнтів, які повідомили, що за 3 міс до початку вони приймали протисудомні препарати або вживали біологічні добавки із кальцієм чи вітаміном D_3.

Протокол був затверджений комісією з етики при Київському міському клінічному ендокринологічному центрі, а саме дослідження проводили згідно з основними рекомендаціями Гельсінської Декларації (1979 р). Після підписання інформованої згоди у пацієнтів натщесерце збирали зразки сироватки крові, які негайно заморожували за температури -20 °С. Отримано відповідні клінічні і демографічні дані для кожного пацієнта. Антропометричні параметри включали вимірювання маси тіла та зросту з точністю до 100 г і 0,5 см відповідно. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як масу тіла в кілограмах, поділену на квадрат зросту в метрах (маса тіла/зріст^2). Окружність талії (ОТ) пацієнта вимірювали без одягу, на 1 см вище верхніх передніх гребенів клубової кістки, на видиху в положенні стоячи.

Концентрацію 25(OH)D в сироватці крові оцінювали за допомогою електрохемілюмінесцентного білок-опосередкованого методу для кількісного визначення (Roche Diagnostics, Mannheim, Німеччина) із внутрішньо- та міждослідницьким коефіцієнтом варіації < 5,5 та < 7,0 % відповідно. Для аналізу використовують білок, що зв'язує вітамін D (vitamin D bindingprotein — VDBP), як каркасний білок, який зв'язується з обома формами 25-OH D_3 і 25-OH D_2 [16]. В основі методу лежить 3-етапний процес інкубації тривалістю 27 хв. На першому етапі зразок сироватки інкубують з реагентом для попередньої обробки, який вивільняє загальний 25-OH D_3 від VDBP. На другому етапі попередньо оброблений зразок інкубують з міченим рутенієм VDBP, створюючи комплекс між 25-OH D та рутенільованим VDBP [17]. Третій етап інкубації передбачає додавання покритих мікрочастинок стрептавідину і міченого біотином 25-OH D. Вільні сайти рутенільованого VDBP стають зайнятими, утворюючи комплекс, що складається з міченого рутенієм VDBP і міченого біотином 25-OH D. Весь комплекс зв'язується з твердою фазою через взаємодію біотину і стрептавідину [16, 17]. На початковому етапі проводять вимірювання стандартів, після чого моделюють калібрувальну криву, за даними якої визначають концентрацію 25(OH) D_3 у зразках (нг/мл).

Дефіцит вітаміну 25(OH) D в організмі діагностують згідно із сучасними рекомендаціями Європейської ендокринологічної асоціації (ECE) [18] за його рівня нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну 25(OH)D — за рівня 21—29 нг/мл (50,1—74,9 нмоль/л). Інтоксикація вітаміном D зазвичай не виникає за рівня 25(OH)D в організмі, нижчого від 150 нг/мл (375 нмоль/л). Класифікацію ступеня забезпеченості організму вітаміном D наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Класифікація ступеня забезпеченості організму вітаміном D [18]

Вміст 25(OH)D_3 у сироватці крові		Діагноз
нг/мл	нмоль/л	
> 40	>100	Оптимальний рівень забезпеченості
30—40	75—100	Передклінічний латентний D-гіповітаміноз
20—30	50—75	Недостатність вітаміну D
< 20	< 50	Дефіцит вітаміну D
> 80	> 200	D-гіпервітаміноз

Для оцінки функціонального стану печінки досліджували активність АЛТ, АСТ та ГГТ. Активність АЛТ та АСТ визначали за УФ-кінетичним методом, загального білірубіну та загального білка — за допомогою колориметричного методу відповідно до рекомендацій виробника (ERBA Lachema, Чехія). В дослідження включали пацієнтів з активністю АЛТ і АСТ не вище 3 норм, співвідношенням АСТ/АЛТ менше 1 і підвищеним вмістом трансаміназ.

Концентрацію загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) вимірювали з використанням ферментативних наборів зі стандартизованими реагентами (BioVendor, Чехія). Рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за формулою Friedewald [19], тільки якщо рівень ТГ був нижче 5,5 ммоль/л; у разі перевищення зазначеного порогу рівень ЛПНЩ визначали за допомогою електрофорезу і денситометрії (BioVendor, Чехія).

Для оцінки ІР використана модель HOMA2-IR, яка є модернізованою версією структурної математичної моделі на основі визначення концентрації глюкози в плазмі крові та інсуліну натще — HOMA (home ostasis model assesment) із вирахуванням індексу HOMA-IR за формулою: імунореактивний інсулін (мкОД/мл) × глюкоза в плазмі крові натще/22,5, вперше запропонованої Matthews et al. [20]. Ця модель може бути розрахована з використанням програмного забезпечення, що поставляється Оксфордським центром ендокринології, діабету та метаболізму, і доступного за посиланням http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php.

Bedogni et al. вперше запропонували FLI (fatty liver index) у 2006 р. як алгоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & LiverStudy [21]. Індекс варіює від 0 до 100 і розраховується за формулою, до якої входять значення рівня ТГ і ГГТ, ІМТ та ОТ:

ІЖГ = (e 0,953 · loge (ТГ) + 0,139 · ІМТ + 0,718 · loge (ГГТ) + 0,053 · ОТ – 15,745) / (1 + e 0,953 · loge (ТГ) + 0,139 · ІМТ + 0.718 · loge (ГГТ) + 0,053 · ОТ — 15,745) · 100.

Індекс ТГ до глюкози (TyG) є новим методом скринінгу ІР, оскільки він простий у використанні та потребує визначення лише двох лабораторних показників: ln [ТГ натще (мг/дл) · глюкоза натще (мг/дл)]/2.

Індекс HSI (Hepatic steatosis index) розраховували за формулою:

HSI = 8 · (співвідношення АЛТ/АСТ) + ІМТ + 2 (якщо жінка) + 2 (за наявності ЦД).

Поріг визначення HSI > 36,0 підтверджує наявність стеатозу печінки з чутливістю 93,1 %, специфічністю 92,4 % та з діагностичною точністю AUROC 0,812 [22].

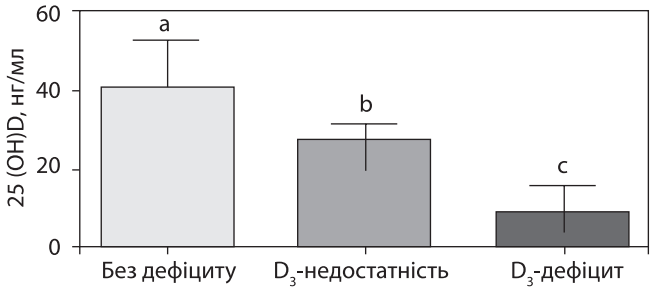

Рис. 1. *Рівень вітаміну D_3 у сироватці крові у пацієнтів досліджуваних груп*

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS версії 21.0. Кількісні зміні представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини (M ± SD), якісні — у вигляді %. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова—Смірнова. Для оцінки відмінності кількісних показників застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-WayANOVA), і якщо його результат був достовірним, проводили апостеріорний тест Tuckey. Дані з непараметричним розподілом аналізували з використанням критерію Крускалла—Уолліса. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2. Рівень значущості вважали достовірним при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В дослідження було включено 126 пацієнтів із ЦД2 та супутньою НАЖХП. Залежно від базового рівня вітаміну D_3 (рис. 1) на основі сучасних рекомендацій ECE щодо забезпеченості ним [18] пацієнтів розділили на три групи.

Дані представлені у вигляді M ± SD. a, b, c — різні літери над двома стовпчиками діаграми відображають достовірні відмінності між відповідними двома групами ($p < 0,05$).

Групи хворих були однотипними за віком ($p = 0,187$), тривалістю ЦД2 ($p = 0,258$) та статтю. До 1-ї групи увійшли 23 пацієнти з оптимальним рівнем вітаміну D_3 (> 30 нг/мл). Середній вік хворих даної групи був (64,83 ± 7,26) року, тривалість ЦД — (14,3 ± 8,11) року. До двох інших груп включено пацієнтів зі зниженим базовим рівнем вітаміну D_3: до 2-ї групи (n = 31) — з недостатністю вітаміну D_3 (20—29,9 нг/мл), до 3-ї (n = 73) — з дефіцитом вітаміну

Таблиця 2

Антропометричні та клініко-лабораторні параметри пацієнтів

Показник	Без дефіциту (n = 23)	p_1	p_2	Недостатність D_3 (20—29,9 нг/мл) (n = 31)	Дефіцит D_3 (< 20 нг/мл) (n = 72)	p_3	p
Вік, роки	64,83 ± 7,26	—	—	60,68 ± 10,08	60,72 ± 10,15	—	0.187
Тривалість ЦД, роки	14,3 ± 8,11	—	—	11,42 ± 5,92	13,42 ± 6,78	—	0.258
ІМТ, кг/м^2	28,46 ± 3,64	0,083	0,008	31,88 ± 5,28	32,65 ± 6,45	0,806	0.011
ОТ, см	96,83 ± 7,94	0,607	0,026	100,32 ± 8,37	105,23 ± 16,06	0,204	0.020
АЛТ, Од/л	25,76 ± 8,0	—	—	31,08 ± 21,95	32,00 ± 21,36	—	0.420
АСТ, Од/л	26,54 ± 13,63	—	—	22,64 ± 14,27	27,63 ± 17,68	—	0.360
Білірубін, мкмоль/л	11,9 ± 3,81	—	—	10,42 ± 4,12	9,62 ± 4,23	—	0.071
Лужна фосфатаза, Од/л	81,33 ± 23,2	—	—	81,15 ± 23,1	79,3 ± 20,29	—	0.960
ГГТ, Од/л	44,24 ± 17,27	—	—	43,06 ± 17,58	51,17 ± 19,4	—	0.078
Ліпаза, Од/л	25,5 ± 12,59	—	—	45,32 ± 38,97	43,87 ± 45,63	—	0.577
Амілаза, Од/л	45,8 ± 14,02	—	—	44,5 ± 19,33	46,86 ± 21,45	—	0.963
HOMA2-IR	2,41 ± 1,36	0,902	0,048	2,56 ± 1,44	3,07 ± 1,68	0,125	0.038
HSI	39,67 ± 4,37	0,529	0,032	41,46 ± 5,55	43,34 ± 6,59	0,314	0.031
FLI	64,96 ± 17,72	0,099	0,007	75,89 ± 19,02	79,21 ± 19,61	0,700	0.010
TyG-індекс	5,02 ± 0,26	—	—	5,13 ± 0,34	5,18 ± 0,38	—	0,175
ЗХ, ммоль/л	5,43 ± 1,0	—	—	5,15 ± 1,09	5,68 ± 1,29	—	0.123
ТГ, ммоль/л	1,73 ± 0,89	—	—	2,15 ± 1,28	2,55 ± 1,75	—	0,052
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76 ± 0,41	—	—	0,98 ± 0,62	1,13 ± 0,89	—	0.176
ЛПВЩ, ммоль/л	1,6 ± 0,28	—	—	1,24 ± 0,32	1,33 ± 0,43	—	0.105
ЛПНЩ, ммоль/л	2,88 ± 0,97	—	—	2,94 ± 0,65	2,93 ± 0,95	—	0.988

Примітка. p — оцінка достовірності різниці між досліджуваними групами, розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA) або критерію Крускалла—Уолліса. $p^{1—3}$ — для попарних порівнянь використано апостеріорний тест Tuckey; p^1 — різниця між оптимальним рівнем та недостатністю D_3; p^2 — різниця між оптимальним рівнем та дефіцитом D_3; p^3 — різниця між недостатністю та дефіцитом D_3. Вірогідною вважають різницю при значенні $p < 0,05$.

D_3, який діагностували при значенні < 20 нг/мл. Середній вік пацієнтів даних груп був практично ідентичним — (60,68 ± 10,08) та (60,72 ± 10,15) року відповідно (табл. 2). Тривалість ЦД у пацієнтів із дефіцитом D_3 становила (13,42 ± 6,78) року, а із його недостатністю — (11,42 ± 5,92) року, що статистично достовірно не відрізнялось.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що більш ніж у 90 % обстежених була надмірна маса тіла або ожиріння різного ступеня. Надмірну масу тіла відзначено у 65,2 % пацієнтів 1-ї групи, в той час як більш ніж у 60 % осіб 2-ї і 3-ї груп діагностували ожиріння різного ступеня, що було статистично достовірно вище порівняно з показниками у групі без дефіциту D_3 ($p = 0,027$). Морбідне ожиріння (ІМТ > 40,0 кг/м^2) діагностовано лише у пацієнтів груп зі зниженим рівнем вітаміну D_3. В групі з його дефіцитом морбідне ожиріння було у 10 (13,9 %) пацієнтів, що статистично достовірно не відрізнялось від показника у групі недостатності D_3 (2 (6,5 %) учасників; $p = 0,113$). Одночасно із вищою поширеністю ожиріння виявлено прогредієнтне зростання ІМТ та ОТ паралельно зі зниженням рівня вітаміну D_3 в сироватці крові. Середнє значення для ІМТ та ОТ в групі дефіциту D_3 становило (32,65 ± 6,45) кг/м^2 і (105,23 ± 16,06) см, що було статистично достовірно вище порівняно з показником у пацієнтів з його оптимальним рівнем ((28,46 ± 3,64) кг/м^2; $p = 0,008$) і (96,83 ± 7,94) см; $p = 0,026$) відповідно). У пацієнтів із недостатністю D_3 середнє значення ІМТ було (31,88 ± 5,28) кг/м^2, а ОТ — (100,32 ± 8,37) см, що статистично достовірно не відрізнялось від показника в осіб інших груп (табл. 2).

Важливо відзначити, що у пацієнтів з ІМТ < 30 кг/м^2 (чи навіть < 25 кг/м^2), але з накопиченням вісцерального жиру або дисфункцією жирової тканини НАЖХП

не супроводжується порушенням активності печінкових ферментів [23, 24]. Згідно з нашими даними спостерігалась тенденція до підвищення активності трансаміназ паралельно зі зниженням рівня вітаміну D_3, проте середні значення не перевищували норму. Не відзначено статистично достовірної різниці між всіма обстежуваними групами. Активність АЛТ була вищою порівняно з АСТ у групах зі зниженим рівнем D_3. В групі оптимального забезпечення вітаміном D_3 активність АСТ була вищою за таку АЛТ. Як видно з даних табл. 2, середнє значення для АЛТ становило (25,76 ± 8,0), (31,08 ± 21,95) та (32,0 ± 21,36) Од/л (p = 0,420), а для АСТ — (26,54 ± 13,63), (22,64 ± 14,27) та (27,63 ± 17,68) Од/л (p = 0,360) відповідно для групи оптимального забезпечення вітаміном D_3, недостатності та дефіциту D_3. Активність ГГТ, іншого показника функціонального стану печінки, також була найвищою в групі дефіциту D_3 ((51,17 ± 19,4) Од/л), проте порівняно із іншими групами статистично достовірного характеру дані зміни не мали (p = 0,078). Середнє значення ГГТ у групі оптимального забезпечення D_3 було (44,24 ± 17,27) та відповідно (43,06 ± 17,58) Од/л для пацієнтів із недостатністю D_3 (див. табл. 2). Рівень лужної фосфатази був практично ідентичним у всіх пацієнтів та статистично достовірно не відрізнявся (p = 0,960).

Порушень пігментного обміну печінки в усіх обстежених не виявлено, про що свідчать нормальний рівень загального білірубіну та відсутність статистично достовірної різниці за даним показником (p = 0,071). Максимальне значення білірубіну діагностовано у пацієнтів із оптимальним забезпеченням вітаміном D_3 (11,9 ± 3,81 мкмоль/л).

Згідно з отриманими результатами не відмічено статистично достовірної різниці за показниками, які характеризують зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози. Середнє значення амілази було практично на одному рівні у пацієнтів усіх груп (p = 0,963). На відміну від амілази рівень ліпази був практично вдвічі вищий у пацієнтів групи із зниженим рівнем D_3 порівняно з показником у групі його оптимального рівня, де середнє значення було (25,5 ± 12,59) Од/л (p = 0,577).

Згідно з отриманими результатами ми спостерігали практично ідентичні значення індексу HOMA2-IR (2,41 ± 1,36 проти 2,56 ± 1,44; p = 0,902) відповідно у групі оптимального рівня D_3 та його недостатності. У пацієнтів з дефіцитом D_3 індекс HOMA2-IR становив 3,07 ± 1,68, що було статистично достовірно вище порівняно з показником у групі його оптимального забезпечення (p = 0,048). Для індексу HOMA2-IR статистично достовірна різниця між групами недостатності та дефіциту D_3 була відсутня (p = 0,125).

Протягом останніх десятиліть все більшої поширеності для діагностики та оцінки ефективності лікування пацієнтів з НАЖХП на стадії стеатогепатозу набувають малоінвазивні методи верифікації, засновані на результатах біохімічного дослідження венозної крові. Дані методи умовно можна розділити на рутинні — показники ліпідограми та розрахункові коефіцієнти: стеатотест (SteatoTest®), індекси жирового гепатозу (HSI та FLI), шкала вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fats core), результати яких розраховують на підставі спеціальних алгоритмів з декількох біохімічних показників [25]. Зовнішня валідність даних тестів, підтверджена в загальній популяції і в осіб з морбідним ожирінням, дає змогу з різним ступенем точності прогнозувати результати і смертність, пов'язані з метаболічними, печінковими і серцево-судинними проявами [23]. Дані тести також асоційовані з ІР і дають змогу надійно прогнозувати наявність стеатозу, але не його тяжкість [26]. В нашому дослідженні проаналізовано зміни індексів стеатозу печінки (HSI та FLI) в контексті забезпеченості організму вітаміном D_3. Максимальне значення для обох індексів діагностовано у пацієнтів із дефіцитом D_3, що статистично достовірно відрізнялось від показника в осіб групи оптимального забезпечення (HIS 43,34 ± 6,59 проти 39,67 ± 4,37; p = 0,032) та відповідно FLI (79,21 ± 19,61 проти 64,96 ± 17,72; p = 0,007). В групі недостатності D_3 середнє значення для HIS становило 41,46 ± 5,55, а для FLI — 75,89 ± 19,02, що не було значущим порівняно з показником в обох інших групах (див. табл. 2).

Нещодавно TyG-індекс був запропонований як новий простий маркер ІР. В подальших дослідженнях було продемонстровано, що TyG-індекс незалежно асоційований зі стеатозом печінки [27], а його порогове значення ≥ 8,5 є достатньо ефективним діагностичним маркером НАЖХП з AUC 0,782 та має вищу діагностичну цінність порівняно із АЛТ [28]. У нашому дослідженні на тлі погіршення статусу D_3 TyG-індекс зростав. Максимального значення він досяг у пацієнтів із дефіцитом D_3 (5,18 ± 0,38), проте рівня статистичної достовірності порівняно з показником у пацієнтів інших груп не було досягнуто (p = 0,175).

У переважної більшості обстежених виявлено порушення ліпідного обміну. В цілому спостерігали характерне для НАЖХП та ЦД2 підвищення проате-

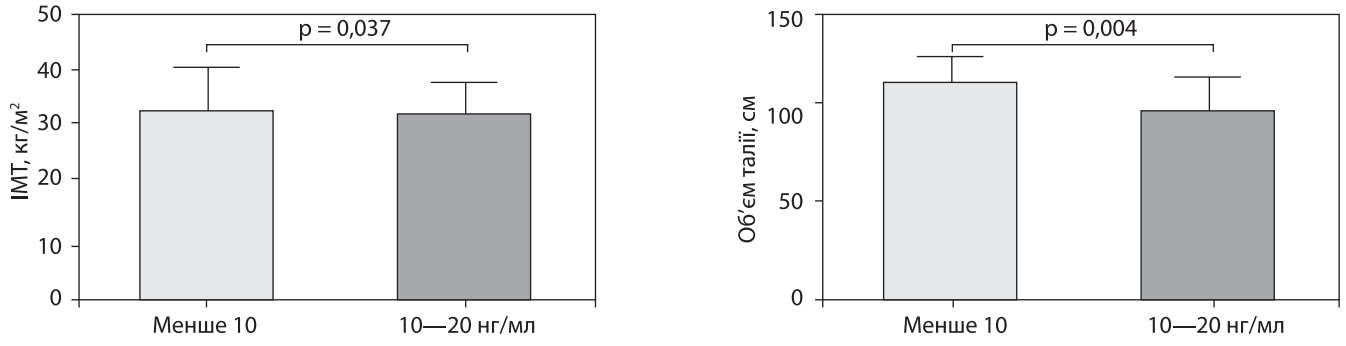

Рис. 2. *Антропометричні параметри пацієнтів із вираженим дефіцитом D_3 та рівнем вітаміну в діапазоні 10—20 нг/мл. Дані представлені у вигляді M ± SD*

рогенних частинок (ЗХ, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ) паралельно зі зниженням вмісту протекторних ЛПВЩ. Найбільш виражені зміни були констатовані у групі дефіциту D_3, де середнє значення ТГ становило 2,55 ± 1,75 (p = 0,052), ЛПДНЩ — основного транспортера ТГ — 1,13 ± 0,89 (p = 0,0176), ЗХ — 5,68 ± 1,29 (p = 0,123), ЛПНЩ — 2,93 ± 0,95 (p = 0,988) та відповідно ЛПВЩ — 1,33 ± 0,43 (p = 0,105). Проте згідно з даними табл. 2 показники ліпідограми незалежно від забезпеченості вітаміном D_3 статистично достовірно між групами не відрізнялись.

Останнім часом все більшої актуальності набуває проблема вираженого дефіциту вітаміну D_3, який діагностують за його рівня нижче 10 нг/мл. У нашому дослідженні проведено субаналіз у групі дефіциту D_3, в якому проаналізовано зміни антропометричних параметрів та метаболічних показників у пацієнтів через призму даної проблеми. Виражений дефіцит констатовано у 22 (27,7 %) учасників 3-ї групи.

Встановлено, що у пацієнтів із вираженим дефіцитом D_3 статистично достовірно на 12 % збільшені ІМТ (p = 0,037) та ОТ (p = 0,004) порівняно з показником у пацієнтів з діапазоном вітаміну від 10 до 20 нг/мл (рис. 2). Отримані результати узгоджуються з даними дослідження, в яке було включено 82 пацієнтів із вперше діагностованою НАЖХП з підвищеним рівнем амінотрансфераз. Середній рівень вітаміну D_3 у сироватці крові у них становив 13,0 нг/мл, а у 35,4 % пацієнтів діагностовано виражений дефіцит D_3, який характеризується підвищеним ризиком абдомінального ожиріння (72,4 % проти 47,2 %; p = 0,023) і більш високою поширеністю метаболічного синдрому (69 % проти 42,2 %; p = 0,015) порівняно зі значенням у пацієнтів з рівнем D_3 > 10 нг/мл [29]. Також виявлено статистично достовірно вищий рівень ТГ та глюкози натще у хворих із D_3 < 10 нг/мл. У нашому дослідженні серед усіх показників ліпідограми лише вміст ЗХ та ТГ статистично достовірно відрізнявся залежно від рівня вітаміну D_3 (рис. 3). Середнє значення ЗХ та ТГ у пацієнтів із вираженим дефіцитом D_3 становило (6,22 ± 0,88) і (3,17 ± 1,76) ммоль/л, що було статистично достовірно вище порівняно з таким у пацієнтів із D_3 > 10 нг/мл

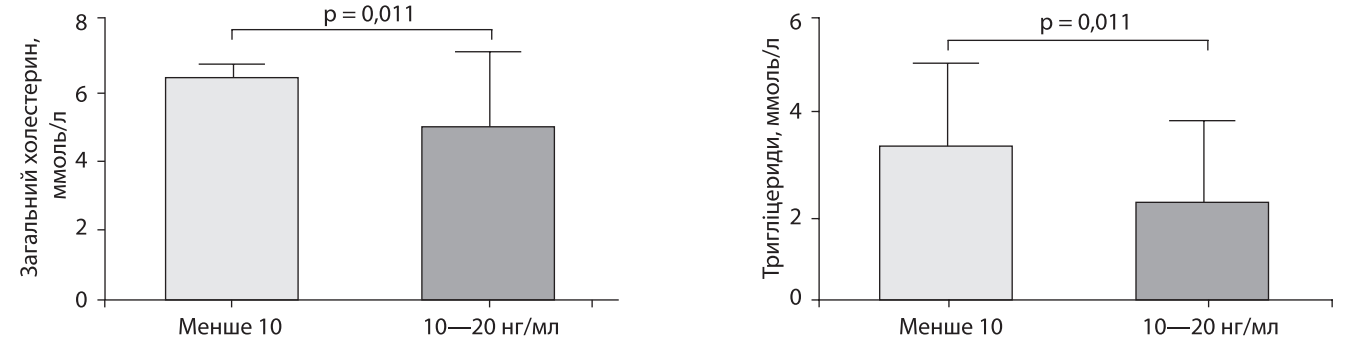

Рис. 3. *Показники ліпідограми у пацієнтів із вираженим дефіцитом D_3 та рівнем вітаміну в діапазоні 10—20 нг/мл. Дані представлені у вигляді M ± SD*

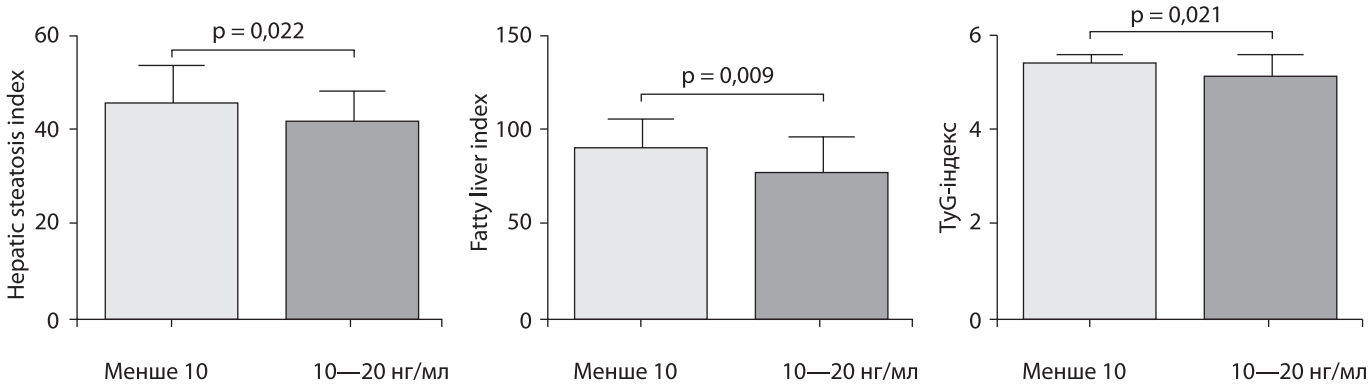

Рис. 4. *Індекси стеатозу печінки та TyG у пацієнтів з вираженим дефіцитом D_3 та рівнем вітаміну в діапазоні 10—20 нг/мл. Дані представлені у вигляді M ± SD*

((5,47 ± 1,36) ммоль/л; p = 0,011 і (2,32 ± 1,71) ммоль/л; p = 0,011 відповідно).

Індекси стеатозу печінки (HSI та FLI), а також TyG-індекс були статистично достовірно вищими у пацієнтів із вираженим дефіцитом D_3 порівняно з такими в осіб групи D_3 > 10 нг/мл: HIS — 46,19 ± 7,1 проти 42,24 ± 6,1 (p = 0,022), FLI — 88,75 ± 16,57 проти 75,54 ± 19,59 (p = 0,009) та відповідно TyG — 5,35 ± 0,26 проти 5,11 ± 0,41 (p = 0,021) (рис. 4). У когорті пацієнтів (n = 789) зі встановленим на основі УЗ-критерієв Хамагучі стеатозом печінки (28,0 %) не виявлено статистично достовірної різниці за рівнем вітаміну D_3 порівняно з показником в осіб контрольної групи ((25,2 ± 8,7) нг/мл проти (26,4 ± 10,3) нг/мл відповідно; p = 0,071) [30].

Розходження результатів даного дослідження з нашими даними можна пояснити включенням в когорту Leitão et al. здебільшого пацієнтів із недостатністю (20—30 нг/мл) вітаміну D_3, зміни метаболічних параметрів у яких носять менш виражений характер. Також зазначимо, що дане дослідження було проведено в Португалії, тому не можна виключити впливу підвищеної гіперінсоляції, сезонності та етнічної приналежності.

У пацієнтів із вираженим дефіцитом вітаміну D_3 активність печінкових трансаміназ була статистично достовірно вищою (практично в 1,5 разу) порівняно з такою в осіб із рівнем D_3 > 10 нг/мл. Проте її середні значення не перевищували норму. Як видно з рис. 5, середнє значення для АЛТ становило (40,85 ± 26,29) Од/л проти (28,6 ± 18,3) Од/л (p = 0,028), а для АСТ — (37,4 ± 26,08) Од/л проти (23,87 ± 11,4) ОД/л (p = 0,003) відповідно.

У ретроспективному дослідженні в педіатричній когорті (n = 234) із підтвердженою за даними біопсії НАЖХП частка пацієнтів зі значним фіброзом (стадія ≥ II) була статистично достовірно вищою за недостатності D_3 (29 %) порівняно з показником в осіб з дефіцитом D_3 (15 %; p = 0,040). Інші патогістологічні параметри, а саме важкість стеатозу, балонування,

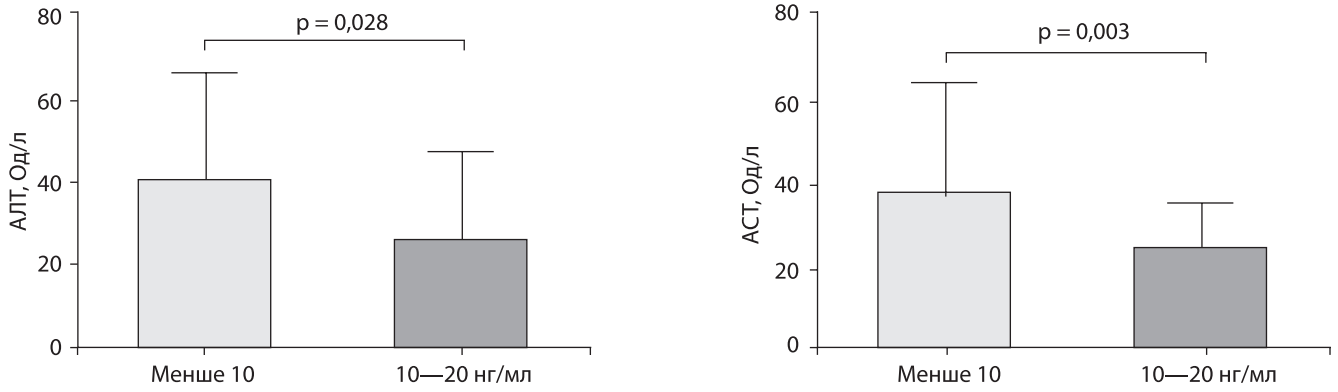

Рис. 5. *Активність трансаміназ печінки у пацієнтів із вираженим дефіцитом D_3 та рівнем вітаміну в діапазоні 10—20 нг/мл. Дані представлені у вигляді M ± SD*

лобулярне/портальне запалення і загальний гістологічний бал за NAS-шкалою статистично достовірно між групами не відрізнялись [31]. Targher et al. у пацієнтів з підтвердженою за даними біопсії НАЖХП продемонстрували, що дефіцит 25(OH)D_3 був статистично достовірно асоційований з такими гістологічними ознаками, як стеатоз печінки, запально-некротичні зміни паренхіми та фіброз ($p < 0,001$ для всіх) незалежно від віку, статі, ІМТ, вмісту креатиніну, кальцію, наявності ІР та інших кластерів метаболічного синдрому [32]. В іншому дослідженні рівень вітаміну D_3 у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом був достовірно нижчим порівняно з таким у хворих зі стеатозом печінки ((18,1 ± 8,4) нг/мл проти (25,0 ± 11,3) нг/мл). На думку авторів, низький рівень в плазмі крові вітаміну D_3 є незалежним предиктором тяжкості НАЖХП [33].

ВИСНОВКИ

Наше дослідження продемонструвало, що у пацієнтів з ЦД2 та супутньою НАЖХП спостерігається тенденція до підвищення активності трансаміназ і зниження рівня вітаміну D_3. Максимальне значення індексів жирового гепатозу діагностовано у пацієнтів із дефіцитом D_3, що статистично достовірно відрізнялось від показника в осіб групи оптимального забезпечення (HSI — 43,34 ± 6,59 проти 39,67 ± 4,37; $p = 0,032$ та відповідно FLI — 79,21 ± 19,61 проти 64,96 ± 17,72; $p = 0,007$). Виявлено тенденцію до зростання TyG-індексу одночасно із погіршенням статусу D_3 ($p = 0,175$). За даним субаналізу встановлено, що виражений дефіцит D_3 (< 10 нг/мл) характеризується статистично достовірно вищими показники індексів жирового гепатозу, антропометричними параметрами та активністю трансаміназ порівняно з показниками у пацієнтів із рівнем D_3 в діапазоні від 10 до 20 нг/мл.

Джерела фінансування: *не було. Гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін автори не отримували.*

Етичні аспекти. *Протокол був затверджений комісією з етики при Київському міському клінічному ендокринологічному центрі, а саме дослідження проводилося згідно з основними рекомендаціями Гельсінської Декларації (1979 р). Усі пацієнти підписали інформовану згоду.*

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: *консультація пацієнтів, підготовка статті — М. Б. Алудван; консультація пацієнтів, аналіз статистичних даних, інтерпретація даних, редагування статті — Н. М. Кобиляк; дизайн дослідження — Ю. І. Комісаренко.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. J New Engl. of Med. 2002;346:1221-1231.
2. Kobyliak N, Mykhalchyshyn G, Bodnar P. Diagnostic accuracy of acyl-ghrelin and it association with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. J. of Diabetes and Metabolic. Disorders. 2015;14(44).
3. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L et al. Obeticholic Acid: A New Era in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Pharmaceuticals (Basel). 2018;11(4).doi: 10.3390/ph11040104.
4. Adams LA, Lymp JF, Sauver J et al. The natural history of non-alcoholic fatty liverdisease: a population-based cohort study. J Gastroenterology. 2005;129:113-121.
5. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. J Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:274-285.
6. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. Nutr Rev. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S182-94. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00104.x.
7. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D 33 to prevent cancer. J Curr Med Res Opin. 2008;24:139-149.
8. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. J Kidney Int. 2010;78:140-145.
9. Komisarenko YI, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. J Front Endocrinol. (Lausanne). 2018;9(600). doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
10. Mazanova A et al. Effects of Cholecalciferol on Key Components of Vitamin D-Endo.Para.Autocrine System in Experimental Type 1 Diabetes. J Endocrinol. 2018. doi: 2494016; 10.1155/2018/2494016.
11. Li L, Zhang L, Pan S et al. No significant association between vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population. J Dig Dis Sci. 2013;58(8):2376-82. doi: 10.1007/s10620-013-2658-1.
12. Catena C, Cosma C, Camozzi V et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not associated with vitamin D deficiency in essential hypertension. High Blood Press. J Cardiovasc Prev. 2013;20(1):33-37. doi: 10.1007/s40292-013-0010-7.
13. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. J Obesity. 2012;20:1444-1448.
14. Eliades M, Spyrou S, Agrawal N et al. Meta-analysis:

vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. J Aliment Pharmacol. 2013;38(3):246-254.
15. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. J Hepatology. 2012;55(6):2005- 2023.
16. Cobas E. Vitamin D Total Reagent Insert (06268668001V1) Roche Diagnostics Website (accessedon 19 March 2019). Available online: doi: http://www.captodayonline.com/productguides/instruments/automated-immunoassay-analyzers-july-2012/roche-diagnostics-cobas-e411-immunoassay-analyzers-june-2011.html.
17. Abdel-Wareth L et al. Total vitamin D assay comparison of the Roche Diagnostics «Vitamin D total» electro-chemiluminescence protein binding assay with the Chromsystems HPLC method in a population with both D2 and D3 forms of vitamin D. J Nutrien. 2013;5:971-980.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari T et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guide. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-1930.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. J Clin Chem. 1972;18:499-502.
20. Matthews DR. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. J Diabetol. 1985;28:412-419.
21. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. J. BMC Gastroenterol. 2006;6:33.
22. Lee JH, Kim D, Kim HJ et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. J Dig Liver Dis. 2010;42(7):503-508. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
23. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
24. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC et al. Body mass index classification misses subjects with increased-cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. J Obes (Lond). 2012;36:286-294.
25. Диденко ВИ. Современные достижения в оценке стеатоза печени. Гастроентерологія. 2015;3(57):94-100.
26. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:1209-1222.
27. Petta S, Di Marco V, Di Stefano R et al. TyG index, HOMA score and viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. J Viral Hepat. 2011;18:372-380. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01439.x
28. Shujun Zhang, Tingting Du I., Jianhua Zhang I. et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. J Lipids Health Dis. 2017;16:15.
29. Lee SM, Jun DW, Cho YK, Jang KS. Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg? J Clin Nutr.- 2017;36(1):191-197. doi: 10.1016/j.clnu.2015.10.017.
30. Leitão J, Carvalhana S, Silva AP et al. No Evidence for Lower Levels of Serum Vitamin D in the Presence of Hepatic Steatosis. A Study on the Portuguese General Population. J Med Sci. 2018;29(14):1778- 1786. doi: 10.7150/ijms.26586.
31. Yodoshi T, Orkin S, Arce-Clachar AC et al. Vitamin D deficiency: prevalence and association with liver disease severity in pediatric nonalcoholic fattyliver disease. Clin Nutr. 2019. doi: 10.1038/s41430-019-0493-y.
32. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D_3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17(7):517-524.
33. Dasarathy J, Periyalwar P, Allampati S et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver. J Liver Int. 2014;34(6):118-127.

РЕЗЮМЕ

Вплив статусу D_3 на основні клініко-лабораторні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки

М. Б. Алудван, Н. М. Кобиляк, Ю. І. Комісаренко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є неспецифічним, інтегральним і багатофакторним ураженням органа при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2), ожирінні, інсулінорезистентності, метаболічному синдромі. Останнім часом дефіцит вітаміну D_3 вважають одним із чинників, який асоційований з розвитком НАЖХП.

Мета роботи — оцінити функціональний стан печінки, індекси стеатозу та параметри метаболічного профілю у пацієнтів з НАЖХП залежно від забезпеченості їхнього організму вітаміном D_3.

Матеріали та методи. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації ендокринологів усіх пацієнтів було розділено на три групи: 1-шу — з оптимальним рівнем вітаміну D_3 (30 нг/мл), 2-гу — з недостатністю D_3 (21—29 нг/мл), 3-тю — з дефіцитом D_3 (< 20 нг/мл). Діагноз НАЖХП встановлювали на підставі результатів клінічного аналізу, активності трансаміназ та за даними УЗ-обстеження.

Результати та обговорення. В дослідження включено 126 пацієнтів із ЦД2 та супутньою НАЖХП. Більш ніж у 90 % усіх хворих виявлено надмірну масу тіла або ожиріння різного ступеня, а індекс маси тіла та окружність талії збільшувались у міру зниження рівня вітаміну D_3. Також відзначено тенденцію до підвищення активності трансаміназ паралельно зі зниженням рівня вітаміну D_3, проте значущої різниці між групами не виявлено. Максимальне значення індексів жирового гепатозу діагностовано у пацієнтів із дефіцитом D_3, що статистично достовірно відрізнялось від показника у групі оптимального забезпечення (HIS: 43,34 ± 6,59 проти 39,67±4,37; p = 0,032 та відповідно для FLI: 79,21 ± 19,61 проти 64,96 ± 17,72; p = 0,007). Продемонстровано тенденцію до зростання TyG-індексу одночасно із погіршенням статусу D_3 (p = 0,175). За даними субаналізу встановлено, що виражений дефіцит D_3 (< 10 нг/мл) характеризується статистично достовірно вищими показниками індексів жирового гепатозу, антропометричними параметрами та активністю трансаміназ порівняно із такими у пацієнтів із рівнем D_3 в діапазоні від 10 до 20 нг/мл.

Висновки. Дефіцит D_3 у пацієнтів з НАЖХП характеризується статистично достовірно вищими показниками індексів жирового гепатозу, антропометричними параметрами та активністю трансаміназ порівняно з такими в осіб з його оптимальним рівнем або недостатністю.

Ключові слова: вітамін D_3, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ожиріння.

РЕЗЮМЕ

Влияние статуса D_3 на основные клинико-лабораторные показатели пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М. Б. Алудван, Н. Н. Кобыляк, Ю. И. Комиссаренко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является неспецифическим, интегральным и многофакторным поражением органа при сахарном диабете 2-го типа (СД2), ожирении, инсулинорезистентности, метаболическом синдроме. В последнее время дефицит витамина D_3 считают одним из факторов, ассоциированным с развитием НАЖБП.

Цель работы — оценить функциональное состояние печени, индексы стеатоза и параметры метаболического профиля у пациентов с НАЖБП в зависимости от обеспеченности их организма витамином D_3.

Материалы и методы. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эндокринологов всех пациентов разделили на три группы: 1-ю — с оптимальным уровнем витамина D_3 (30 нг/мл), 2-ю — с недостаточностью D_3 (21—29 нг/мл), 3-ю — с дефицитом D_3 (< 20 нг/мл). Диагноз НАЖБП устанавливали на основании результатов клинического анализа, активности трансаминаз и данных УЗ-обследования.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 126 пациентов с СД2 и сопутствующей НАЖБП. Более чем у 90 % всех обследованных выявлена избыточная масса тела или ожирение различной степени, а индекс массы тела и объем талии повышались по мере снижения уровня витамина D_3. Также отмечена тенденция к повышению активности трансаминаз параллельно со снижением уровня витамина D_3, однако значимой разницы между группами не выявлено. Максимальное значение индексов жирового гепатоза диагностировано у пациентов с дефицитом D_3, что статистически достоверно отличалось от показателей у лиц группы оптимального обеспечения (HSI: 43,34 ± 6,59 против 39,67 ± 4,37; p = 0,032 и соответственно для FLI: 79,21 ± 19,61 против 64,96 ± 17,72; p = 0,007). Продемонстрирована тенденция к росту TyG-индекса одновременно с ухудшением статуса D_3 (p = 0,175). По данным субанализа установлено, что выраженный дефицит D_3 (< 10 нг/мл) характеризуется статистически достоверно высшими показателями индексов жирового гепатоза, антропометрическими параметрами и активностью трансаминаз по сравнению с таковыми у пациентов с уровнем D_3 в диапазоне от 10 до 20 нг/мл.

Выводы. Дефицит D_3 у пациентов с НАЖБП характеризуется статистически достоверно высшими показателями индексов жирового гепатоза, антропометрическими параметрами и активностью трансаминаз по сравнению с таковыми у пациентов с оптимальным его уровнем или недостаточностью.

Ключевые слова: витамин D_3, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, ожирение.

SUMMARY

Impact of vitamin D_3 status on major clinical and laboratory parameters of patients with non-alcoholic fatty liver disease

M. B. Aludwan, N. M. Kobyliak, Y. I. Komisarenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a non-specific, integral and multifactorial organ damage in type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity, insulin resistance (IR), metabolic syndrome. Recently, vitamin D3 deficiency is considered one of the factors associated with the development of NAFLD.

Objective — to evaluate the functional state of the liver, steatosis indices, and metabolic profile parameters in patients with NAFLD depending on the availability of vitamin D3 to the patient's body.

Materials and methods. According to the recommendations of the European Association of Endocrinologists, all patients were divided into 3 groups: group 1 — with an optimal level of vitamin D_3 (30 ng/ml) group 2 — D_3 insufficiency (21—29 ng/ml) and group 3 — D_3 deficiency (< 20 ng/ml). The diagnosis of NAFLD was made on the basis of clinical analysis, transaminase activity and ultrasound examination.

Results and discussion. The study included 126 patients with T2DM and concomitant NAFLD. Over 90 % of all examined showed overweight or obesity of varying degrees, and BMI and WC increased in parallel with a decrease in the concentration of vitamin D_3. There was also a tendency to an increase in transaminase activity in parallel with a decrease in vitamin D_3 levels, however, no significant difference between the groups was revealed. The maximum value of fatty hepatosis indices was diagnosed in patients with D_3 deficiency, which was statistically significantly different from patients from the optimal support group (HSI — 43.34 ± 6.59 versus 39.67 ± 4.37; p = 0.032 and, respectively, for FLI — 79.21 ± 19,61 versus 64.96 ± 17.72; p = 0.007). For the TyG index, a tendency to its increase was demonstrated at the same time as the D_3 status worsened (p = 0.175). The subanalysis found that the pronounced D3 deficiency (< 10 ng/ml) is characterized by statistically significantly higher indicators of fatty hepatosis indices, anthropometric parameters and transaminase activity compared with patients with a D3 level in the range of 10—20 ng/ml.

Conclusions. Vitamin D_3 deficiency in patients with NAFLD is characterized by statistically significantly higher indices of fatty hepatosis indices, anthropometric parameters and transaminase activity compared to the optimal level or its insufficiency.

Key words: vitamin D_3, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, obesity.

Дата надходження до редакції 1.12.2019 р.