



УДК:616.36-004.2-092:575.191

АССОЦИАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Е.В. КОЛЕСНИКОВА*ГУ «Институт терапии
имени Л.Т. Малой НАМН
Украины», г. Харьков**e-mail: igorchupin@yandex.ru*

В статье представлены результаты собственных исследований, которые свидетельствуют о существовании предрасположенности к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов, имеющих метаболические нарушения, что обусловлено достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR1. Показано, что прогрессирование степени стеатоза печени ассоциировано с носительством G аллеля полиморфного гена ADIPOR1. Пациенты НАЖБП GG генотипа полиморфного гена ADIPOR1 имеют более высокие показатели инсулина, гаммаглутамилтранспептидазы и низкие – адипонектина, в сравнении с носителями GA, AA генотипов. С формированием более тяжелых степеней стеатоза печени сопряжены такие показатели, как уровень адипонектина, гаммаглутамилтранспептидазы, аспарагиновой трансминазы, общего холестерина, а также % жира в печени у пациентов НАЖБП носителей G генотипа, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, рецепторы адипонектина, полиморфизм гена ADIPOR1.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из ведущих хронических заболеваний печени в развитых странах. Популяционные исследования показали, что по данным сонографического исследования печени и аутопсий, проведенных на протяжении 20 лет, распространенность НАЖБП составляет около 20% населения в западных странах и 15% в восточных регионах. Наблюдения за этой категорией пациентов подтвердили более высокие показатели летальности, чем в общей популяции. Более того, существенное количество пациентов НАЖБП имеют тяжелый фиброз печени, который через какое-то время имеет тенденцию к прогрессированию. Прогрессирование НАЖБП тесно связывают с сахарным диабетом (СД-2), ожирением и метаболическим синдромом [7]. Исследования в группах пациентов НАЖБП продемонстрировали связь уровня адипоцитокинов сыворотки крови с развитием заболевания. Адипоцитокины – группа биоактивных протеинов, выделенных из жировой ткани, влияющих на развитие инсулинорезистентности (ИР). Адипонектин представляет собой адипокин, который регулирует метаболизм глюкозы, липидов и процессы воспаления. Исследования на животных показали способность адипонектина ингибировать воспалительные пути и приводить к приостановке атеросклероза [1]. Низкая плазменная концентрация адипонектина связана с ИР у здоровых добровольцев [8] и является предиктором увеличения риска развития ИР и СД-2 [1, 6, 8]. Имеются сообщения о том, что уровень адипонектина имеет положительную связь с TNF- α , C-реактивным протеин и холестерином липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) [5].

Связь между адипоцитокинами и НАЖБП может быть первична или вторична. С одной стороны, больные со специфическим генетическим патерном могут иметь «особый» адипокиновый профиль, предрасполагающий к развитию НАЖБП. С другой стороны, собственно адипокиновый статус может быть причиной манифестации ИР в отсутствие других причин [5, 7].

Последние годы появляются данные относительно влияния адипонектина и его рецепторов на регуляцию метаболизма жиров и углеводов, однако результаты исследований не всегда однозначны. Не так давно были клонированы гены рецепторов адипонектина-1 (ADIPOR1) и -2 (ADIPOR2) [2]. Оба рецептора опосредуют эффекты глобулярной части и/или всей молекулы адипонектина. У мышей экспрессия mRNAADIPOR1 в основном обнаружена в скелетной мускулатуре, а самые высокие концентрации mRNAADIPOR2 были найдены в печени. В противовес этому, в тканях человека самые высокие mRNA уровни обоих рецепторов были найдены в скелетной мускулатуре [9], которые положительно коррелируют с инсулиночувствительностью, что подтверждено в недавнем исследовании [2]. Это дает основания думать о том, что рецепторы адипонектина, возможно, также модулируют ИР в человеческом организме. Однако инсулин показал способность воздействовать на экспрессию рецепторов адипонектина в органах-мишенях, таких как скелетная мускулатура и печень. *In vivo* при возрастающем дефиците инсулина его пополнение угнетает экспрессию ADIPOR1 и ADIPOR2, вовлекая в процесс инсулин/фосфоинозид-3-киназный/Foxo1 путь



[12]. Поэтому остается дискуссионным вопрос относительно ассоциации уровня экспрессии адипонектиновых рецепторов и чувствительности к инсулину.

Единым подходом к определению роли рецепторов адипонектина является изучение полиморфизма генов рецепторов адипонектина, а также связи его с лабораторными маркерами метаболических нарушений. В этой связи, целью проведенного исследования явилось изучение полиморфизма гена ADIPOR1 в развитии НАЖБП и сопоставление его с метаболическими показателями.

Работа выполнена в рамках НИР отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта «Разработать способы выявления и профилактики неалкогольной жировой болезни печени на основе изучения клинических, фено- и генотипических особенностей у пациентов с метаболическим синдромом», номер государственной регистрации 0110U002879.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были 102 пациента НАЖБП, средний возраст которых составил 42,7±5,6 года. У 87 (85,4%) пациентов имела место избыточная масса тела, у 57 (56,2%) – диагностировали нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета 2 типа (СД-2). Клинические признаки артериальной гипертензии были выявлены у 55 (54,2%) пациентов НАЖБП, дислипидемии – у 51 (50%), ишемической болезни сердца – у 36 (35,4%). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Всем пациентам, включенным в исследование, на основании проведенной компьютерной томографии (КТ) установлен стеатоз печени по критериям, предложенным Birnbaum V. et. al., 2007.

Для определения степени стеатоза печени проводилось вычисление индекса H/R посредством анализа изображений, полученных при исследовании гепатобилиарной системы на ультразвуковом сканере «Phiips-IU» (США), конвексным мультимодальным датчиком 2-5 МГц.

Все пациенты, включенные в исследование, употребляли менее 20 г/день этанола, не имели признаков хронического вирусного В, С, D-гепатита; аутоиммунного и лекарственного гепатита, болезни Коновалова-Вильсона, идиопатического гемохроматоза, врожденной недостаточностью α1-антитрипсина.

Для оценки функционального состояния печени проводилось исследование белкового, пигментного, ферментативного обменов по стандартным общепринятым методикам. У всех пациентов ферментативным методом на автоанализаторе «Humalyser» (фирмы «Human», Германия) определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. с учетом измерения показателя в ммоль/л: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,22)$.

Для оценки углеводного обмена исследовали уровень глюкозы натощак глюкозоксидазным методом, на анализаторе «Humalyzer». Определение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) осуществлялось при помощи набора «Реагент» (Украина) по реакции с тиобарбитуровой кислотой и общего гемоглобина на спектрофотометре «Specol-11» (Германия). Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, при помощи набора-реагентов «DRG» (США). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: $НОМА-IR = \text{Инсулин} \times \text{глюкоза} / 22,5$.

Иммуноферментным методом проведено определение уровня адипонектина в сыворотке крови

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов DIAtom™ DNAPrep Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Принцип действия набора «DIAtom™ DNAPrep» основан на использовании лизирующего агента с гуанидинтиоцианатом, который предназначен для разрушения клеток, солюбилизации клеточного дебриса, а также денатурации клеточных нуклеаз. В присутствии лизирующего реагента ДНК активно сорбируется на NucleoS™ сорбенте, затем легко отмывается от солей и белков спиртовым раствором. ДНК, элюированная из сорбента Экстра-Геном™ или чистой водой, может исследоваться различными методами.

Методической основой генотипирования являлась тетрапраймерная полимеразная цепная реакция с использованием двух внутренних аллель-специфичных праймеров: AD16666089S337 5' – ATGAAATAGTATTATTGTTATCC3', AD16666089S167 5' – ATAATTACSTCATCTGAAAAGTA-3'; и двух внешних праймеров: AD16666089F 5' – ACCTCAATATGGCTGTAACTCC-3', AD16666089R 5' – CTGAGGGTGTATACAAATGG-3'. Метод позволяет амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Каждый внешний праймер в сочетании с соответствующим ему внутренним праймером инициирует амплификацию аллель-специфичных фрагментов (337 п.н. – норма и 167 п.н. – мутация).



Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения полимеразной цепной реакции осуществлялся посредством программы Vector NTI («Invitrogen») и информационного ресурса NCBI.

В данной работе ПЦР последовательности гена ADIPOR1 rs 666089 проводилась в автоматическом режиме на термоциклерах «Терцик» («ДНК-технология»), «GeneAmp® 9700» с 96-ячеечным блоком («Applied Biosystems») с использованием коммерческого набора реактивов GenePak® PCR Core «Изоген» в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя.

Температурно-часовой режим полимеразной цепной реакции оптимизирован для амплификации данной нуклеотидной последовательности: иницирующая денатурация – 95°C – 2 мин. – 1 цикл; денатурация – 95°C – 30 с; отжиг праймеров – 56°C – 15 с; 40 циклов; элонгация – 74°C – 30 с; завершающая элонгация – 74°C – 2 мин. – 1 цикл.

Детекция ПЦР-продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 2,5% агарозного геля с добавлением бромистого этидия – специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК(РНК)-красителя – с использованием стандартного трис-боратного буфера при напряженности поля ~20 В/см в течение 30 минут. Поглощая ультрафиолетовый свет с максимальной длиной волны 256 нм, бромид этидия, связанный с участком ДНК (ампликоном), способен в соответствии с правилом Стокса флуоресцировать, что регистрируется в видимом спектре (610–620 нм) в виде оранжевой полоски. Получаемые результаты электрофореза ампликонов оценивали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе TFP-M/WL («VILBER-LOURMAT»). Фиксирование результатов проводилось посредством стандартной геле-документирующей системы с использованием программного обеспечения VitranPhoto.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ обработки данных общего назначения StatisticaforWindows версии 6.0. На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки. Распределения всех анализируемых количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики преимущественно использовались медиана (50-й процентиль) и 25-й и 75-й процентиля (верхний и нижний квартили). Для описания качественной вариации традиционно использовали частоту встречаемости признака. Для исследования влияния независимой переменной на зависимую применялись непараметрические аналоги дисперсионного анализа – критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест. Для получения достоверности различий между группами, представленными альтернативной вариацией, использовался точный метод Фишера.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного гена rs 666089 ADIPOR1 показал наличие ассоциации аллелей G ($\chi^2 = 134,36$, $p = 0,0000$) и A ($\chi^2 = 29,32$, $p = 0,0000$), а также генотипов GG, GA, AA ($\chi^2 = 141,75$, $p = 0,0000$) с развитием НАЖБП (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR1 в группах здоровых с больных НАЖБП

Аллели и генотипы	Без НАЖБП, n=30	С НАЖБП, n=102
Аллель G	61,54%	98,04%
Критерий χ^2 134,36; $p < 0,001$		
Аллель A	84,62%	49,02%
Критерий χ^2 29,32; $p < 0,001$		
GA	46,15%	47,06%
GG	15,38%	50,98%
AA	38,46%	1,96%
Критерий χ^2 141,75; $p = p < 0,001$		

При анализе вклада полиморфного гена ADIPOR1 в развитие НАЖБП оказалось, что распределение генотипов rs 666089 гена ADIPOR1 ассоциировано со степенью выраженности стеатоза, определяемого по индексу H/R. Подтверждением этого является наличие достоверной связи ($\phi = 23,93$, $p = 0,0008$) (табл. 2).

Также нами проанализирован вклад каждого из аллелей A и G в формирование степени стеатоза печени. Оказалось, что и аллель A, и аллель G ответственны за развитие разной степени стеатоза. При этом влияние аллеля G оказалось более существенным в сравнении с влиянием аллеля A, что подтверждается $p = 0,0005$, критерий χ^2 19,63 в сравнении с $p = 0,18$, критерий χ^2 7,98 (табл. 3).



Таблица 2

Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфного маркера rs 666089 гена ADIPOR1 в зависимости от степени стеатоза печени

Степень стеатоза печени	Генотипы rs 666089 ADIPOR1		
	GA	GG	AA
1	48,39%	29,03%	22,58%
2	54,76%	45,24%	0%
3	38,10%	61,90%	0%
p=0,0008, критерий χ^2 23,93			

Таблица 3

Сравнительный анализ распределения аллелей А и G полиморфного маркера rs 666089 гена ADIPOR1 в зависимости от степени стеатоза печени

Степень стеатоза печени	Частота А аллеля	
	А -	А +
1	29,03%	70,97%
2	45,24%	54,76%
3	61,90%	38,10%
p=0,18, критерий χ^2 7,98		
Степень стеатоза печени	Частота G аллеля	
	G -	G +
1	22,58%	77,42%
2	0%	100%
3	0%	100%
p=0,0005, критерий χ^2 19,63		

Из данных табл. 3 следует, что при 1-й степени стеатоза печени доминирует А аллель, а при 3-й – G аллель. Для 2-й степени стеатоза печени характерным является их паритетное соотношение.

Таблица 4

Характеристика метаболических показателей у больных НАЖБП в зависимости от генотипов ADIPOR1

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. отклон.
GG							
Адипонектин, нг/мл	8,96	8,65	3,41	14,73	5,68	12,33	3,22
Инсулин, мкЕд/мл	15,79	15,79	12,38	19,2	12,2	19,8	4,82
ЛПВП, моль/л	1,29	1,25	0,54	3,45	1,04	1,50	0,47
ГТП, Ед/л	84,31	66	23	510	37	108	88,10
GA							
Адипонектин, нг/мл	10,16	9,87	4,92	16,49	7,47	13,21	3,20
Инсулин, мкЕд/мл	12,68	11,75	4,98	22,92	8,14	18,29	5,40
ЛПВП, моль/л	1,41	1,40	0,6	2,18	1,07	1,73	0,42
ГТП, Ед/л	67,59	64	0,7	118	47	94	32,31
AA							
Адипонектин, нг/мл	14,72	14,72	14,45	14,98	14,68	15,2	0,37
Инсулин, мкЕд/мл	11,94	9,88	4,92	25,13	8,24	16,84	5,18
ЛПВП, моль/л	1,09	1,08	0,77	1,4	0,68	1,42	0,45
ГТП, Ед/л	55	55	38	72	36	74	24,04

Для подтверждения существующей связи между полиморфным маркером ADIPOR1 и метаболическими параметрами нами были проанализированы показатели липидного, углеводного обменов, функционального состояния в зависимости от генотипа ADIPOR1 rs 666089. В табл. 4 представлены результаты, имеющие высокий уровень достоверности.



Концентрации изучаемых метаболических показателей у пациентов НАЖБП отличались в зависимости от генотипа ADIPOR1 rs 666089. Более высокие показатели инсулина, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и низкие адипонектина отмечались у пациентов с GG генотипом, при этом достоверно превышая аналогичные показатели носителей GA и AA генотипов. Достоверность различий (p) изучаемых показателей у больных НАЖБП в зависимости от генотипов полиморфного маркера rs666089 гена ADIPOR1 согласно критерию Краскела-Уоллиса составила для адипонектина – 0,0016, для инсулина и ГГТП – $p < 0,01$. Показатели ЛПВП были разнородными в зависимости от генотипа ADIPOR1, что, вероятно, обусловлено неравномерностью распределения пациентов в зависимости от массы тела.

Непараметрические аналоги дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест) позволили выделить группу показателей, достоверно зависящих от степени стеатоза печени, табл. 5.

Таблица 5

Показатели, достоверно зависящие от степени стеатоза печени (критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест)

Показатель	p	Медианы		
		Стеатоз печени 1-й степени	Стеатоз печени 2-й степени	Стеатоз печени 3-й степени
ГГТП, Ед/л	< 0,01	42	78	80
Адипонектин, нмоль/л	< 0,01	14,2	9,3	8,1
АСТ, моль/л	0,043	0,3	0,55	0,68
Общий холестерин, моль/л	0,012	4,9	5,8	6,0
ЛПОНП, моль/л	0,0015	0,052	0,67	0,94
жир в печени, %	< 0,01	6	9,2	10,8

Из табл. 5 следует, что показателями, которые достоверно зависят от степени стеатоза печени среди исследуемой выборки пациентов НАЖБП являются уровень адипонектина, ГГТП, АСТ, общего холестерина, ЛПОНП, а также % жира в печени.

Результаты исследования показали, что риск развития НАБП ассоциирован с полиморфизмом гена rs 666089 ADIPOR1. При этом носитель аллеля G, гомозиготы по G аллелю имеют более высокие градации стеатоза печени, что свидетельствует о вкладе генетического полиморфизма не только в развитие, но и прогрессирование стеатоза печени. Пациенты НАЖБП, имеющие GG генотип, имеют достоверно более низкие показатели уровня адипонектина и более высокие – уровень инсулина и ГГТП, в сравнении с носителями GA, AA генотипов. Эти факты согласуются с гипотезой о том, что механизм действия адипонектина, вероятно, реализующийся в условиях инсулинорезистентности, включает его прямое влияние на обмен липидов в печени, в результате которого изменяется количество жира в печени.

При этом в опубликованных работах представлены разноречивые результаты. Так, Nara с коллегами утверждает, что экспрессия ADIPOR1 коррелирует с уровнем инсулина [4]. Результаты, полученные Damcott, выявили наличие связи ADIPOR1 с нарушением толерантности к углеводам и СД-2 [3], в то время как результаты работы Tan показали отсутствие этой взаимосвязи [11]. По данным другого исследования [9], ни одна из нуклеотидных последовательностей не была связана с развитием ИР.

Полученные нами данные согласуются с результатами работы N. Stefan, а наличие большего количества жира в печени больных, носителей определенного аллеля, подтверждают гипотезу, согласно которой регуляция накопления жира в печени может отражать связь между полиморфизмом и инсулинорезистентностью [10].

В целом можно констатировать, что у пациентов НАЖБП выделены вариации гена ADIPOR1, которые ассоциированы с формированием ИР и большим содержанием жира в печени, что подтверждает гипотезу, о том, что адипонектин в организме человека может регулировать количество жира в печени и чувствительность к инсулину.

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. Предрасположенность к развитию НАЖБП у пациентов, имеющих метаболические нарушения, обусловлена достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR1.

2. Прогрессирование степени стеатоза печени ассоциировано с носительством G аллеля полиморфного гена ADIPOR1.



3. Пациенты НАЖБП GG генотипа полиморфного гена ADIPOR1 имеют более высокие показатели инсулина, гаммаглутамилтранспептидазы и низкие – адипонектина, в сравнении с носителями GA, AA генотипов.

4. У пациентов НАЖБП, носителей G генотипа, показатели адипонектина, гаммаглутамилтранспептидазы, аспарагиновой трансаминазы, общего холестерина, а также % жира в печени сопряжены с формированием более тяжелых степеней стеатоза печени.

Литература

1. Balmer, M.L. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease / M.L. Balmer, J. Joneli, A. Schoepfer // *Clinical Science*. – 2010. – V. 119. – P. 431-436.
2. Collins, S.C. Adiponectin receptor genes: mutation screening in syndromes of insulin resistance and association studies for type 2 diabetes and metabolic traits in UK populations / S.C. Collins, J. Luan, A.J. Thompson et al. // *Diabetologia*. – 2007. – V. 50. – P. 555-562.
3. Damcott, C.M. Genetic variation in adiponectin receptor 1 and adiponectin receptor 2 is associated with type 2 diabetes in the Old Order Amish / C.M. Damcott., S.H. Ott., T.I. Pollin et al. // *Diabetes*. – 2005. – V. 54. – P. 2245-2250.
4. Hara, K. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes / K. Hara, M. Horikoshi, H. Kitazato et al. // *Diabetologia*. – 2005. – V. 8. – P. 1307-1314.
5. Kadowaki, T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocr. Rev.* – 2005. – V. 26. – P. 439-451.
6. Kahn, R. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern // *Diabetologia*. – 2005. – V. 48. – P. 1684-1699.
7. Lall, C.G. Nonalcoholic fatty liver disease / C.G. Lall, A.M. Aisen, N. Bansal, K. Sandrasegaran // *AJR*. – 2008. – Vol. 190. – P. 993-1002.
8. Polyzos, S.A. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos et al. // *Med. Hypotheses*. – 2010. – № 74(6). – P. 1089-1090.
9. Siitonen, N. Association of sequence variations in the gene encoding adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) with body size and insulin levels. The Finnish Diabetes Prevention Study / N. Siitonen, L. Pulkkinen, U. Mageret et al. // *Diabetologia*. – 2006. – V. 49. – P. 1795-1805.
10. Stefan, N. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat / N. Stefan, F. Machicao, H. Staiger et al. // *Diabetologia*. – 2005. – V. 48. – P. 2282-2291.
11. Tan, G.D. Changes in adiponectin receptor expression in muscle and adipose tissue of type 2 diabetic patients during rosiglitazone therapy / G.D. Tan, C. Debard, T. Funahashi et al. // *Diabetologia*. – 2005. – V. 48. – P. 1585-1589.
12. Vaxillaire, M. Genetic analysis of ADIPOR1 and ADIPOR2 candidate polymorphisms for type 2 diabetes in the Caucasian population / M. Vaxillaire, A. Dechaume, V. Vasseur-Delannoy et al. // *Diabetes*. – 2006. – V. 55. – P. 856-861.

ASSOCIATION OF METABOLIC AND GENETIC MARKERS OF THE RISK AND PROGRESSION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O.V. KOLESNIKOVA

*Institute of therapy named
by L.T. Malaya NAMS of Ukraine,
Kharkov*

e-mail: igorchupin@yandex.ru

The results of our own research, which suggests that there is a predisposition to the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with metabolic disorders, are presented. This is due to reliable association of alleles and genotypes of polymorphic marker ADIPOR1 gene. It is shown that the degree of progression of hepatic steatosis associated with carriage of allele G polymorphic gene ADIPOR1. NAFLD patients with GG genotype have higher level of insulin, γ -glutamyltranspeptidase and low adiponectin, compared with carriers of GA, AA genotypes. The carriers of the G genotype of more severe hepatic steatosis related to changes in indicators such as the level of adiponectin, γ -glutamyltranspeptidase, aspartataminotransferase, total cholesterol, and % liver fat, which should be considered in the appointment of therapeutic interventions.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, receptors of adiponectin, polymorphism in gene ADIPOR1.