

Славица Цонић

Дом здравља "Др Симо Милошевић",
Београд, Србија

Активности ензима јетре код дијабетичара тип 2 и недијабетичара са стеатозом јетре, у односу на присуство метаболичког синдрома

Кључне речи:

масна јетра,
метаболички синдром,
дијабетес

Сажетак

Увод. Метаболички синдром (МС) представља истовремено постојање више метаболичких поремећаја, а доминантан међу њима је инсулинска резистенција. Налаз неалкохолне масне јетре је често удружен са компонентама МС и генерално се сматра манифестацијом метаболичког синдрома.

Циљ рада је био да се испита повезаност метаболичког синдрома и стеатозе јетре (дијагностиковане ултрасонографски), код пацијената са дијабетесом тип 2 и недијабетичара; да се испита повезаност вредности трансминаза (*AST* и *ALT*) и ултрасонографског налаза стеатозе јетре у односу на присуство метаболичког синдрома; да се утврди однос *ALT* / *AST* код пацијената са МС и налазом стеатозе јетре.

Метод. У студију су укључена 82 пацијента са ултразвучним налазом масне јетре, са дијабетесом (n=40) и без дијабетеса (n=42); у односу на присуство метаболичког синдрома, подељени су у четири групе:

- Група 1, n=21 - оболели од дијабетеса тип 2 са МС;
- Група 2, n=19 - оболели од тип 2 дијабетеса без МС;
- Група 3, n=19 - недијабетичари са МС;
- Група 4, n=23 - недијабетичари без МС.

Код свих пацијената су извршена антропометријска мерења (ОС - обим струка, *BMI* - *Body Mass Index*); утврђени нивои укупног холестерола, *LDL*-холестерола, *HDL*-холестерола, триглицерида, гликемије, *ALT*-а, *AST*-а у крви, затим мерење артеријског притиска и ултрасонографски преглед абдомена. На основу критеријума за метаболички синдром (*IDF* - *International Diabetes Federation* 2005), извршено је узорковање по групама.

Резултати. Средња вредност година живота испитаника је била $58,89 \pm 9,044$, без статистички значајне разлике ($p > 0,05$). У групама са *DM*, средње вредности укупног холестерола, *LDL*-холестерола, триглицерида, значајно су веће уз присуство МС. У групама без дијабетеса, просечне вредности гликемије, укупног холестерола, *HDL*-холестерола, *LDL*-холестерола су приближно исте. Вредности триглицерида су веће у групи *nDM* са МС, са значајном разликом ($p = 0,000$). Веће просечне вредности *AST* и *ALT* су забележене у групама са МС; *AST* / *ALT* однос је већи код пацијената код којих је верификован дијабетес; *ALT* / *AST* је већи од 1 у групама без *DM*.

Закључак. Код особа са метаболичким синдромом, чест је ултразвучни налаз стеатозе јетре, која је често праћена повећањем ензима јетре, али у односу на присуство *DM* тип 2 и/или МС, вредности *ALT* нису значајно различите. Зависно од заступљености компоненти МС, особе које имају МС и/или масну јетру, у ризику су да оболе од дијабетеса, што захтева превентивни приступ. Третман треба да се усмери на смањење таложена масти у јетри, смањењу инсулинске резистенције терапијом инсулинским сензибилизаторима и сузбијању последичних фактора ризика.

Correspondence to:

Прим. др Славица Цонић
Дом здравља "Др Симо Милошевић"
11000 Београд, Пожешка 82
Email: sanbgd65@gmail.com

Увод

Метаболички синдром (МС) представља истовремено постојање више метаболичких поремећаја^{1,2}, а доминантан међу њима је инсулинска резистенција³. Налаз неалкохолне масне јетре је често удружен с компонентама МС и генерално се сматра манифестацијом метаболичког синдрома⁴.

Неалкохолна масна болест јетре – *NAFLD* (*non-alcoholic fatty liver disease*) обухвата спектар клиничко-патолошких ентитета, почев од најједноставније стеатозе (масна јетра), преко неалкохолног стеатохепатитиса (*NASH*) до фиброзе и цирозе јетре⁵. Услед нагомилавања липида, у хепатоцитима се доминантно акумулирају триглицериди, а мање фосфолипиди и холестерол⁶. Као последица оштећеног интегритета хепатоцита настају биохемијски поремећаји, који се манифестују повећаном активношћу нивоа ензима јетре, у првом реду трансaminaза (*AST - aspartat aminotransferaza*, *ALT - alanin aminotransferaza*).

Поред јетре, аминоксидотрансферазе се налазе и у другим ткивима (срчаном мишићу, скелетним мишићима, бубрезима, мозгу, панкреасу, плућима, леукоцитима и еритроцитима). Највећа концентрација *ALT* је у јетри и она је специфичнији показатељ оштећења хепатоцита. Услед оштећења мембране хепатоцита, долази до повећања нивоа оба ензима^{7,8}. Сматра се да 47% пацијената са повишеним нивоом трансaminaза има ултразвучно потврђен налаз стеатозе јетре⁹. Код стеатохепатитиса неалкохолне етиологије однос *AST:ALT* углавном је мањи од 1⁴, мада је у неким студијама забележен *AST:ALT* однос >1 и то код 21,6% пацијената са стеатохепатитисом¹⁰.

NAFLD и метаболички синдром

Неколико студија је показало повезаност стеатозе јетре и метаболичког синдрома, укључујући инсулинску резистенцију (ИР), као значајну компоненту оба ентитета⁴. Масна јетра представља хепатичку компоненту метаболичког синдрома⁴. Метаболички синдром представља истовремено постојање више метаболичких поремећаја², а доминантан међу њима је инсулинска резистенција³. Налаз неалкохолне масне јетре је често удружен са компонентама МС и сматра се манифестацијом метаболичког синдрома⁴. Инсулинска резистенција је главни механизам у патогенези МС и сматра се, такође, и да је главни иницијатор процеса у настанку масне болести јетре неалкохолне етиологије^{11,12}.

Инсулинска резистенција, пораст проинфламаторне продукције цитокина, оксидативни стрес и дисфункција митохондрија, доводе до оштећења или уништења хепатоцита, што је важан патофизиолошки механизам у етиопатогенези *NAFLD*¹³.

Ензими јетре

У већини случајева, неалкохолна болест јетре је праћена асимптоматским повећањем *ALT*, *AST* и *GGT*, али је као маркер обољења најчешће помињан *ALT*¹⁴. Неколико упоредних студија је показало повезаност повишеног *ALT* са већим бројем параметара којима се дефинише метаболички синдром¹⁵⁻²¹; *ALT* се често користи као додатни маркер за дијагнозу *NAFLD*, али и за процену ризика оболевања од дијабетеса типа 2 (*DM* тип 2) и метаболичког синдрома¹⁵⁻²¹.

Инсулинска резистенција и абдоминална гојазност имају главну улогу у регулаторним процесима липопротеина и метаболизму глукозе. Нормална супресија липолизе од стране инсулина је оштећена у инсулин-резистентном стању, што доводи до повећања нивоа слободних масних киселина, ослобођених из масног ткива, и консеквентног нагомилавања у хепатоцитима, проузрокујући хепатостеатозу и следствено повећање ризика од атеросклеротичне болести код особа са *NAFLD* и инсулинском резистенцијом.

Масна јетра и инсулинска резистенција доводе до скока глукозе и *VLDL* липопротеина²². Такође, цитокини који се ослобађају из висцералног масног ткива, укључујући интерлеукин 6 (*IL-6*) и тумор некротичног фактора алфа (*TNF α*), повезани су са смањењем сензитивности инсулина на нивоу јетре²³, што доводи до масне инфилтрације и опадања интегритета хепатоцита.

У самој јетри, активност *AST* и *ALT* је практично једнака у цитоплазми хепатоцита, док се у митохондријама хелија јетре налази 40% *AST*. Стања у којима је концентрација *AST* већа од *ALT*, указују на патолошка стања са оштећењем мембрана митохондрија, односно на стања са већим степеном оштећења хелија јетре.

Метаболички синдром и ензими јетре

Метаболички синдром представља истовремено постојање више метаболичких поремећаја², а доминантан међу њима је инсулинска резистенција³. У скорашњим студијама често је испитивана повезаност активности неких ензима јетре (*ALT*, *AST*, *ALT/AST*, *AST/ALT* однос) и масне јетре²⁴⁻²⁸. Нањи (*Nanji*) и сарадници су 1986. године изнели податке о повезаности *ALT/AST* односа са налазом масне јетре код гојазних пацијената²⁹⁻³¹. У другим студијама указано је на ограничену специфичност и сензитивност *ALT* као маркера *NAFLD*^{32,33}. *Prati* и сарадници³⁴ сугеришу дефинисање граничних вредности *ALT* које би имплицирале идентификацију *NAFLD*, што би, уколико је то могуће, умногоме допринело превентивном приступу у третману инсулинске резистенције третирањем инсулинским сензибилизаторима.

Неколико проспективних студија показало је повезаност *ALT* са *DM* тип 2, чиме је улога јетре у патогенези *DM* тип 2 добила нову димензију. Кларк (*Clark*) и сарадници су у својим истраживањима (*National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES*) показали да је повећање *ALT* у 31% испитаних узроковано оштећењима јетре услед вирусне инфекције (хепатитис *B* или *C* вирус), употребе алкохола, сагура-ције трансферина. У осталих 69% испитаника нађене патолошке вредности *ALT* су корелирале са повећаним *BMI*, повећаним обимом струка, повишеним триглицеридима, хиперинсулинемијом, сниженим *HDL*¹⁰. Такође, неке студије су показале да постоји нормалан ниво *ALT*, чак и код пацијената којима је биопсијом доказано постојање *NAFLD*³⁵. Код пацијената са *DM* тип 2 повећање серумског *ALT*-а је чешће него у општој популацији³⁶.

Циљ рада

- да се испита повезаност метаболичког синдрома и стеатозе јетре (ултрасонографски дијагностиковане), код пацијената са дијабетесом тип 2 и недијабетичара;
- да се испита корелација вредности трансаминаза и ултрасонографског налаза стеатозе јетре, у односу на присуство метаболичког синдрома;
- да се утврди однос *AST* / *ALT*, односно *ALT* / *AST* код пацијената са *MC* и налазом стеатозе јетре.

Метод

У студију су укључени пацијенти са ултрасонографским налазом масне јетре, са дијабетесом тип 2 (*n*=40) и без дијабетеса (*n*=42), а у односу на присуство метаболичког синдрома подељени су у четири групе:

- Група 1, *n*=21 - оболели од дијабетеса тип 2 са *MC*;
- Група 2, *n*=19 - оболели од дијабетеса тип 2 без *MC*;
- Група 3, *n*=19 - недијабетичари са *MC*;
- Група 4, *n*=23 - недијабетичари без *MC*.

Критеријуми којима се дефинише *MC* су одређени од стране *IDF* (*International Diabetes Federation - IDF* 2005) и подразумевају постојање абдоминалне гојазности (жене: *OC*>80 *cm*, мушкарци: *OC*>94 *cm*) и најмање два од следећих фактора: гликемија>5,6 *mmol/l*; триглицериди > 1,7 *mmol/l*; *HDL*-холестерол < 1,03 *mmol/l* (мушкарци), *HDL*-holesterol < 1,29 *mmol/l* (жене); артеријски притисак (*TA*) > 130/85 *mmHg*.

Свим пацијентима су урађена следећа испитивања: антропометријска мерења: *OC* (обим струка), *TT* (телесна тежина), *TB* (телесна висина); биохемијске анализе (укупни холестерол, *LDL*- холестерол, *HDL*- холестерол,

триглицериди, гликемија, *ALT*, *AST*); мерење артеријског притиска и ултрасонографски преглед абдомена.

Обим струка и *TB* су изражени у сантиметрима (*cm*), телесна тежина (*TT*) у килограмима (*kg*); *BMI* (*Body mass index*) је изражен као количник *TT* и квадрата *TB* (*kg/cm*²).

На основу критеријума за метаболички синдром, извршено је узорковање по групама.

Резултати

Истраживањем су обухваћена 82 пацијента, од којих је 40 лечено од дијабетеса тип 2 (*DM* тип 2). Основни подаци о пацијентима оболелим од дијабетеса, који су укључени у истраживање, приказани су у табели 1.

Табела 1. Карактеристике пацијената са дијабетесом

Параметар	<i>DM</i> (<i>MC</i> +)	<i>DM</i> (<i>MC</i> -)	<i>p</i>
Број (<i>n</i>)	21	19	
м	7	9	
Пол			<i>NS</i>
ж	14	10	
Године	57±9.63	60.0±8.22	<i>NS</i>
<i>TT</i> (<i>kg</i>)	94.43±12.77	72.05±7.45	.000
<i>BMI</i> (<i>kg/m</i> ²)	31.72±4.13	24.19±2.10	.000
<i>OC</i> (<i>cm</i>)	103.95±12.13	83.84±6.61	.000
<i>TAs</i> (<i>mmHg</i>)	139.76±15.53	133.16±11.69	<i>NS</i>
<i>TAd</i> (<i>mmHg</i>)	87.62±8.16	81.58±5.54	.052

DM - *Diabetes mellitus*; *MC* - метаболички синдром; *TT* - телесна тежина; *OC* - обим струка; *BMI* - *Body mass index*; *Tas* - систолни крвни притисак; *TAd* - дијастолни крвни притисак; *NS* - није статистички значајно.

У односу на присуство метаболичког синдрома (*MC*), подељени су у две групе: група 1 (*DM* са *MC*) и група 2 (*DM* без *MC*).

Заступљеност по групама је била приближна, а није постојала значајна разлика у заступљености по полу.

Испитаници у обе групе су били приближно исте животног доба. Средње вредности *TT* (телесна тежина), *BMI* (*Body mass index*) и *OC* (обим струка) су биле значајно веће у групи са *MC*.

Средње вредности систолног крвног притиска (*TAs*) нису се разликовале по групама, док је разлика постојала у просечним вредностима *TAd* (дијастолни крвни притисак).

Табела 2. Карактеристике пацијената без дијабетеса

Параметар	<i>nDM</i> (MC+)	<i>nDM</i> (MC-)	<i>p</i>
Број (н)	19	23	
м	10	8	
Пол			NS
ж	9	15	
Године	55.16±11.29	62.39±5.40	.057
ТТ (kg)	86.63±12.97	79.04±11.84	NS
<i>BMI</i> (kg/m ²)	29.58±2.94	27.34±3.43	NS
ОС (cm)	98.72±7.59	94.39±8.31	NS
<i>TAs</i> (mmHg)	141.58±12.59	135.22±16.48	NS
<i>TAd</i> (mmHg)	90.00±5.77	82.39±8.24	.007

nDM - пацијенти без дијабетеса; MC - метаболички синдром; ТТ - телесна тежина; ОС - обим струка; *BMI* - *Body mass index*; *Tas* - систолни артеријски притисак; *TAd* - дијастолни артеријски притисак; NS - није статистички значајно.

Карактеристике испитаника који нису имали дијабетес (*nDM*) а укључени су у истраживање, приказане су у табели 2. У односу на присуство MC, подељени су у две групе: група 3 (*nDM* са MC) и група 4 (*nDM* без MC). У групама је био приближан број испитаника, а према полу није било значајне разлике. Средња вредност година живота испитаника у групи 4 је била мања у односу на групу 3. Није било значајне разлике по групама, у просечним вредностима ТТ, *BMI*, ОС и *TAs*. Средње вредности *TAd* су биле веће у групи са MC и постојала је значајна разлика између ове две групе.

Табела 3. Биохемијске карактеристике пацијената са дијабетесом

Параметар	<i>DM</i> (MC+)	<i>DM</i> (MC-)	<i>p</i>
Гликемија (mmol/L)	7.88±1.43	7.37±1.85	NS
Холестерол тотал (mmol/L)	7.25±1.21	5.82±0.87	.001
<i>HDL</i> -холестерол (mmol/L)	1.15±0.16	1.33±0.37	NS
<i>LDL</i> -холестерол (mmol/L)	4.60±1.05	3.54±0.69	.000
Триглицериди (mmol/L)	3.93±3.23	1.84±0.83	.000

HDL - high-density lipoprotein; *LDL* - low-density lipoprotein.

У табели 3 су представљене просечне вредности ових параметара код оболелих од *DM* као и корелација у односу на присуство MC. У групама са *DM*, средње вредности укупног холестерола, *LDL*-холестерола, триглицерида, значајно су веће уз присуство MC. Нема значајне разлике у просечним вредностима гликемије (што је и очекивано) и *HDL*-холестерола код оболелих од *DM*, без обзира на присуство MC.

Табела 4. Биохемијске карактеристике пацијената без дијабетеса

Параметар	<i>nDM</i> (MS+)	<i>nDM</i> (MS-)	<i>p</i>
Гликемија (mmol/L)	5.33±0.65	5.35±0.38	NS
Холестерол тотал (mmol/L)	6.86±1.89	6.44±1.12	NS
<i>HDL</i> -холестерол (mmol/L)	1.37±0.43	1.65±0.40	NS
<i>LDL</i> -холестерол (mmol/L)	3.75±0.90	3.82±1.19	NS
Триглицериди (mmol/L)	2.79±1.94	1.56±0.57	.000

HDL - high-density lipoprotein; *LDL* - low-density lipoprotein.

У групама 3 и 4 (пацијенти без дијабетеса), просечне вредности гликемије, укупног холестерола, *HDL*-холестерола, *LDL*-холестерола су приближно исте; није било статистички значајне разлике међу групама.

Вредности триглицерида су веће у групи *nDM* са MC, са значајном разликом у односу на групу *nDM* без MC ($p=0,000$), (Табела 4). Процена функције стеатозне јетре код свих пацијената вршена је на основу лабораторијских показатеља, одређивањем активности ензима јетре.

Просечне концентрације трансаминаза (*ALT*, *AST*, као и њихов међусобни однос), код оболелих од *DM*, представљене су у табели 5. Поређење је извршено у односу на постојање критеријума MC (група 1 и група 2). Веће средње вредности оба ензима су забележене у групи са MC, али је корелација између група 1 и 2 показала да не постоји статистички значајна разлика.

Такође, у међусобном односу ензима, *AST* је већи од *ALT*, а поређењем односа ензима по групама са *DM*, нема статистичке значајности.

Табела 5. Вредности трансаминаза код пацијената са дијабетесом

Параметар	<i>DM</i> (MC+)	<i>DM</i> (MC-)	<i>P</i>
<i>AST</i> (IU/L)	36.00±14.89	28.9±10.25	NS
<i>ALT</i> (IU/L)	30.52±11.52	25.42±8.37	NS
<i>AST/ALT</i> (IU/L)	1.29±0.62	1.13±0.13	NS
<i>ALT/AST</i> (IU/L)	0.93±0.42	0.89±0.09	NS

Узајамни однос просечних вредности ензима јетре у групама 3 и 4, приказана је у табели 6. Код испитаника који нису имали дијабетес, веће вредности су такође забележене у групи са MC. Поређењем просечних вредности *AST*, *ALT*, затим односа *AST / ALT* и/или *ALT / AST* у групама недијабетичара, у односу на присуство MC, показано је да разлике нису значајне.

Табела 6. Вредности трансминаза код пацијената без дијабетеса

Параметар	nDM (MC+)	nDM (MC-)	p
AST (IU/L)	30.10 ±6.47	31.26±10.14	NS
ALT (IU/L)	39.89±37.23	31.43±16.15	NS
AST/ALT (IU/L)	1.08±0.40	1.13±0.41	NS
ALT/AST (IU/L)	1.04±0.36	1.02±0.43	NS

AST - aspartate aminotransferase; ALT - alanine aminotransferase.

Код особа без дијабетеса (групе 3 и 4), утврђено је да постоји индиректна веза између ALT и AST са годинама живота (ниво значајности $p=0,05$); ALT је такође у индиректној корелацији са LDL (Табела 7).

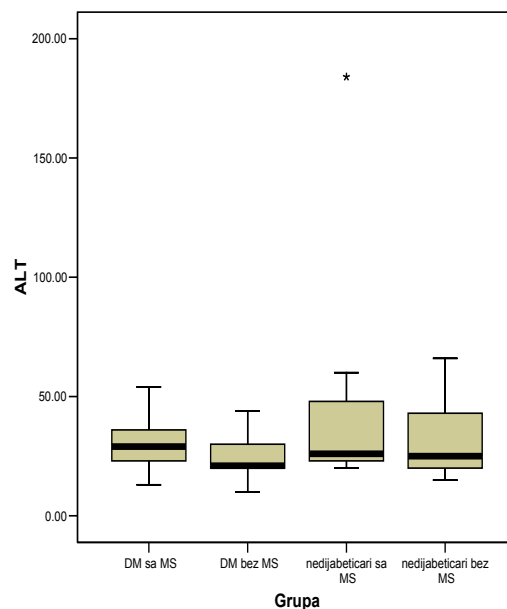
Код пацијената са DM, ALT је у директној корелацији са TAs ($p=0,05$), а AST је у корелацији са вредностима укупног холестерола и LDL-холестерола ($p=0,001$), као и са гликемијом ($p=0,05$), (Табела 7).

Табела 7. Корелације ензима јетре и других параметара, у односу на присуство дијабетеса
Correlation Coefficient Spearman's rho

DM		ALT	AST	ALT/AST	AST/ALT
не	Старост	-.363*	-.330*	-.205	.205
	BMI	-.241	-.298	-.079	.079
	OC	-.133	-.288	.060	-.060
	TAs	-.191	-.115	-.026	.026
	TAd	-.147	-.065	-.204	.204
	Холестерол	-.236	-.218	-.166	.166
	Триглицериди	-.124	-.137	-.058	.058
	HDL	-.004	-.063	.139	-.139
	LDL	-.352*	-.309	-.236	.236
	Гликемија	.222	-.018	.248	-.248
да	Старост	.053	.275	-.291	.291
	BMI	.235	.183	.106	-.106
	OC	.153	.102	.115	-.115
	TAs	.380*	.038	.387*	-.387*
	TAd	-.042	-.187	.203	-.203
	Холестерол	.286	.477**	-.261	.261
	Триглицериди	.289	.253	.052	-.052
	HDL	-.250	-.142	-.141	.141
	LDL	.237	.460**	-.247	.247
	Гликемија	.214	.323*	-.076	.076

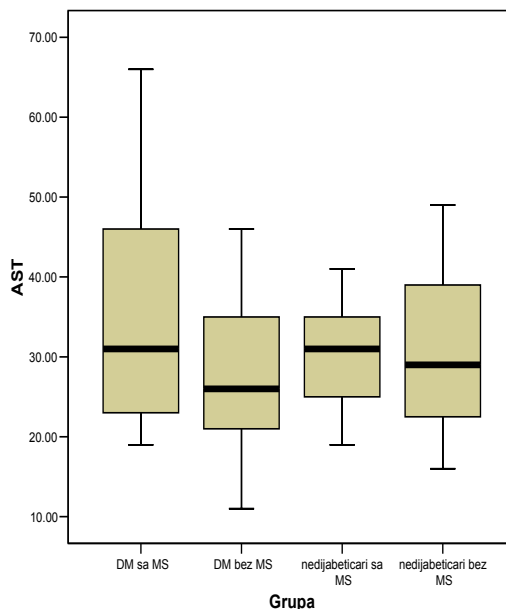
** Корелација значајна на нивоу $p=0,01$; * Корелација значајна на нивоу $p=0,05$

Просечне вредности ALT су веће у групама са MC (група 1 и група 3), али поређењем нивоа ензима ALT између група, утврђено је да нема статистички значајне разлике, (Графикон 1).



IU/L $\chi^2=3.27$; $df=3$; $p=0.35$

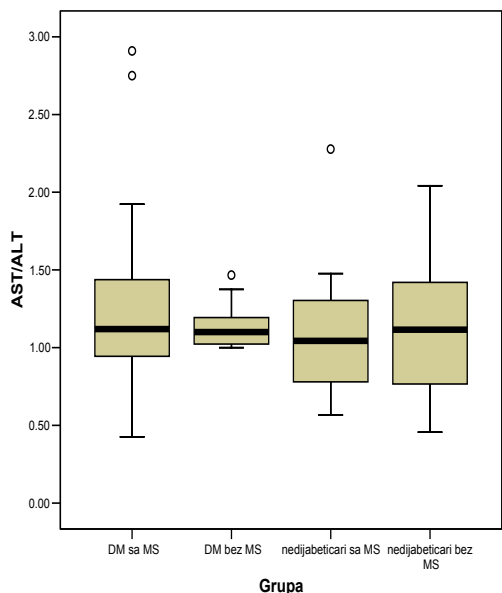
Графикон 1. Вредности ALT по групама



IU/L $\chi^2=2.478$; $df=3$; $p=0.479$

Графикон 2. Вредности AST по групама

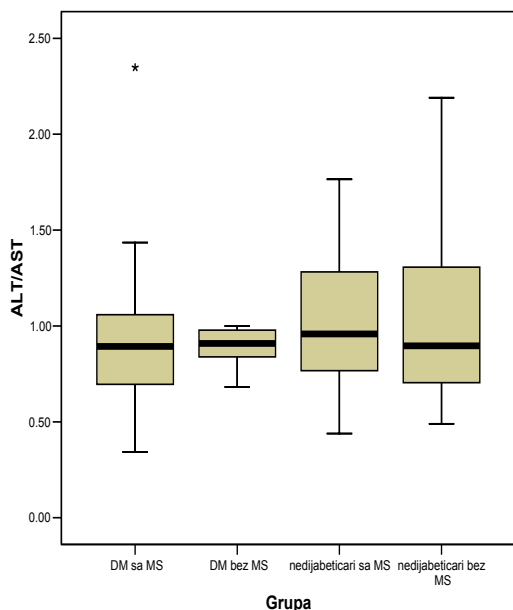
Просечна вредност AST је највећа у групи 1 (DM са MC), а однос просечних вредности између група нема значајне разлике (Графикон 2).



$\chi^2=1.329; df=3; p=0.72$

Графикон 3. Вредности односа *AST/ALT* по групама

Однос *AST:ALT* је већи од 1 у свим групама, али међу групама нема значајне разлике у овом односу. Вредности *ALT/AST* су веће у групама *nDM*, али такође без значајне разлике (Графикони 3 и 4).



$\chi^2=1.329; df=3; p=0.72$

Графикон 4. Вредности односа *ALT/AST* по групама

Дискусија

Укупно су испитана 82 пацијента код којих је ултразвуком потврђен налаз масне јетре, 48,8% са дијабетесом и 51,2% без дијабетеса. У раду су анализирани биохемијске карактеристике пацијената са стеатозом јетре у односу на присуство *MC* са и без *DM*.

Налаз неалкохолне масне јетре је често удружен са компонентама *MC* и генерално се сматра манифестацијом метаболичког синдрома. Претпоставља се да је инсулинска резистенција (*IP*) главни иницијатор у патогенези *MC*, као и да је главни иницијатор процеса у настанку болести масне јетре⁴.

Неколико студија је показало повезаност стеатозе јетре и метаболичког синдрома, а заједничка компонента оба поремећаја је инсулинска резистенција. По неким ауторима масна јетра представља хепатичку компоненту метаболичког синдрома⁴. Из тога би се могло претпоставити да је уз погоршање инсулинске резистенције, односно манифестацију *DM*, чест налаз стеатозе јетре праћен повишеним вредностима трансминаза.

У већини случајева масна јетра је праћена асимптоматским повећањем *ALT*, *AST* и *GGT*. У неким истраживањима 47% пацијената са повишеним нивоом трансминаза има ултразвучно потврђен налаз стеатозе јетре⁹. Такође, неке студије су показале да постоји нормалан ниво *ALT*, чак и код пацијената којима је биопсијом доказано постојање масне јетре³⁵.

У нашем раду, од 82 испитаника са стеатозом јетре, 29 (35%) је имало повећану вредност једне или обе трансминазе (гранична вредност је лабораторијски одређена и износила је 40 *IU/l*).

Као најчешће помињан маркер масне јетре је *ALT*¹⁴. Неколико упоредних студија је показало корелацију повишеног *ALT* са већим бројем параметара којима се дефинише метаболички синдром¹⁵⁻²¹.

За процену хепатичке функције у нашем истраживању коришћен је ниво активности *AST* и *ALT*. Просечне вредности *ALT* су биле веће у групама са *MC*, али је однос између група био без статистичке значајности. Просечна вредност *AST* је највећа код пацијената са *DM* уз *MC*, а поређењем просечних вредности између група, разлика није била значајна.

Clark (*Clark*) и сарадници¹⁰ су у својим истраживањима (*National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES*) показали да је повећање *ALT* у 31% узроковано оштећењима јетре услед вирусне инфекције хепатотропним вирусима, употребом алкохола и сатурацијом трансферина. У осталих 69% нађене патолошке вредности *ALT* су корелирале са повећаним *BMI*, повећаним обимом струка, повишеним триглицеридима, хиперинсулинемијом, сниженим *HDL*.

У нашем раду нађено је да су просечне вредности *ALT* биле у директној вези са *BMI*, *OC*, *TAs*, хиперхолестеролемијом и триглицеридемијом, али без статистичке значајности.

Код пацијената са *DM*, *ALT* је у директној корелацији са *TAs* ($p=0,05$), а *AST* је у корелацији са вредностима укупног холестерола и *LDL*-холестерола ($p=0,01$), као и са гликемијом ($p=0,05$).

Код стеатохепатитиса неалкохолне етиологије однос *AST* : *ALT* углавном је мањи од 1(6), мада је у неким студијама забележен *AST* : *ALT* однос >1 и то код 21,6% пацијената са стеатохепатитисом [10].

У нашем истраживању, однос *ALT* / *AST* је већи од 1 код испитаника који нису имали дијабетес, са или без метаболичког синдрома.

Налаз оваквог односа трансaminaза може имати предиктивни значај код пацијената са масном јетром, за процену ризика и превентивно деловање у настанку дијабетеса тип 2. Предиктивни значај је додатно потенциран код особа са стеатозом јетре који имају метаболички синдром.

У нашем раду *AST* / *ALT* однос је имао највећу вредност код пацијената који имају *DM* уз *MC*. Однос трансaminaза у корист *AST* може указивати на стања која су повезана са оштећењем мембрана митохондрија хепатоцита, односно с већим степеном оштећења ћелија јетре.

Из тога се може закључити да се код пацијената са дијабетесом и *MC*, а који уз то имају и масну јетру, трансaminaзе могу користити за процену функције јетре, док код особа без дијабетеса могу имати предиктивни значај.

Несумњиво је да *IP* представља значајну компоненту дијабетеса типа 2, али и масне јетре и метаболичког синдрома. Из тога произилази да су метаболички синдром и налаз масне јетре често удружени са или без повишених вредности трансaminaза, а претпоставља се да на то знатно утиче број компоненти *MC*.

Вредности трансaminaза не би требало да буду искључиви дијагностички показатељи масне јетре, посебно код пацијената код којих претпостављамо да постоји *IP*.

Такође, повишене вредности трансaminaза не смемо схватити као препреку у терапијском приступу метаболичког синдрома и примени инсулинских сензибилизатора.

Закључак

Код особа са метаболичким синдромом чест је ултразвучни налаз стеатозе јетре. Код особа са дијабетесом тип 2 и/или *MC*, можемо очекивати постојање масне јетре, која не мора увек бити праћена повећаном активношћу ензима јетре.

Уз ултразвучни налаз масне јетре често постоји повећана активност једне или обе трансaminaзе, али у односу на присуство *DM* тип 2 и/или *MC*, вредности *ALT* и *AST* нису значајно различите.

Просечне вредности *ALT* су веће у групама са *MC*. Вредности ензима јетре су вероватно у директној зависности од броја компоненти *MC*.

Зависно од заступљености компоненти *MC*, особе које имају *MC* и масну јетру имају ризик да оболе од дијабетеса, што захтева превентивни приступ.

Код пацијената са дијабетесом и *MC*, а који уз то имају и масну јетру, активност трансaminaза може користити за процену функције јетре.

Однос *ALT* / *AST* је већи од 1 у групама без дијабетеса, без обзира на присуство метаболичког синдрома.

Однос *AST* / *ALT* је већи у групама са дијабетесом; однос трансaminaза у корист *AST*, може указивати на стања која су повезана са већим степеном оштећења ћелија јетре.

Праћење односа *ALT* / *AST* код особа са *MC* и/или верификованом масном јетром, може имати предиктивни значај и превентивни приступ за настанак дијабетеса.

Третман треба да се усмери на смањење таложених масти у јетри, смањењу инсулинске резистенције (применом инсулинских сензибилизатора) и супресији последичних фактора ризика.

Activity of liver enzymes in diabetics type 2 and non-diabetics with hepatic steatosis, related to presence of metabolic syndrome

Key words:

fatty liver,
metabolic syndrome,
diabetes mellitus

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is a combination of metabolic disorders, with insulin resistance as the most prominent disorder. Non-alcoholic fatty liver often coincides with MS, and generally is considered as a manifestation of MS.

Objective: The aim of work was to asses relations between metabolic syndrome and hepatic steatosis (ultrasonographically confirmed) in patients with type 2 diabetes and non diabetics; relation between MS and aminotransferase (AST and ALT) levels and ultrasound assesment of fatty liver; and ALT/AST ratio in patients with MS and fatty liver.

Method: Study comprised 82 patients with evidence of fatty liver on ultrasonography, 40 of them had diabetes mellitus type 2, and 42 were non-diabetic. Depending on MS, patient belonged to one of 4 groups.

group 1, n=21– diabetes mellitus type 2 with MS

group 2, n=19 – diabetes mellitus type 2 without MS

group 3, n=19 – non-diabetics with MS

group 4, n=23 – non-diabetics, without MS

Each patient underwent anthropometric measurements (waist circumference, BMI); blood levels of total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, glycemia, ALT, AST; blood pressure measurement, and abdominal ultrasound. Sampling to the the groups was performed according to metabolic syndrome criteria (IDF 2005)

Results: Mean age of patients was 58.89±9.04, without significant difference ($p>0.05$). In diabetic groups, median levels of total cholesterol, LDL and triglycerides were significantly higher in patients with MS. Levels of total cholesterol, HDL and LDL were approximately the same in non-diabetic groups, but triglyceride levels were significantly higher in group with MS ($p=0.000$). Higher median levels of AST and ALT were recorded in groups with MS. AST/ALT ratio was higher in patients with verified diabetes mellitus. ALT/AST ratio in non-diabetic patients was higher than 1.

Conclusion: Fatty liver is common finding in patients with metabolic syndrome, often with increase of liver enzymes, but ALT levels are not significantly different in relation to diabetes type 2 and/or MS. Persons with MS and/or fatty liver are at higher risk of diabetes mellitus and require preventive approach. Treatment should be focused on decrease of fatty deposits in liver, decrease of insulin resistance (insulin sensitizing agents medication) and supression of consequent risk factors.

Литература

References

- Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med 2002;346:1221-31. Available from Medline: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12213955>
- Tuttle KR. *Renal manifestations of the metabolic syndrome*. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(5):861-4. Available from Medline <http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/5/861.long>
- Pavlić-Renar I, Poljicanin T, Metelko Z. *Metabolic syndrome: what, why, how and who?* Acta Med Croatica. 2007;61(3):335-7.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. Diabetes. 2001;50:1844-1846.
- Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. *Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome?* Clin Nutr 1999;18:353-358.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. Diabetes 2001;50:1846-1850. [:http://diabetes.diabetesjournals.org/content/50/8/1844.long](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/50/8/1844.long)
- Brunt EM. *Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology*. Semin Liver Dis 2001;21:3-16. Available from Medline [:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296695](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296695)
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc 1980;55:434-43
- Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. *Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome?* Clin Nutr 1999;18:353-358.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. *The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States*. Am J Gastroenterol 2003;98:960-967. [:http://www.nature.com/ajg/journal/v98/n5/full/ajg2003234a.html](http://www.nature.com/ajg/journal/v98/n5/full/ajg2003234a.html)
- Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. *Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update*. World J Gastroenterol. 2008;14(2):185-192. [:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186553](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186553)
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance*. Am J Med. 1999;107:450-455. [:http://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2899%2900271-5/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2899%2900271-5/abstract)
- Day CP. *Pathogenesis of steatohepatitis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002;16:663-678.
- Westerbacka J, Corner A, Tiikkainen M, et al. *Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk*. Diabetologia 2004;47:1360-1369.
- Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, et al. *Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus*. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. Diabetologia 1988;31:798-805.
- Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. *High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes*. Diabetes 2002; 51: 1889-1893. [:http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/6/1889.long](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/6/1889.long)
- Sattar N, Scherbakova O, Ford I, et al. *Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study*. Diabetes 2004; 53: 2855-2860. [:http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/11/2855.long](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/11/2855.long)
- Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. *Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study*. Diabetes 2004; 53: 2623-2632. [:http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/10/2623.long](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/10/2623.long)
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. *Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men*. Diabetes Care 2005; 28: 2913-2918. [:http://care.diabetesjournals.org/content/28/12/2913.long](http://care.diabetesjournals.org/content/28/12/2913.long)
- Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. *Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men*. Diabetes Care 2004; 27: 1427-1432. [:http://care.diabetesjournals.org/content/27/6/1427.long](http://care.diabetesjournals.org/content/27/6/1427.long)
- Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Haffner SM Jr. *Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study*. Diabetes 2005;54:3140-3147. [:http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/11/3140.long](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/11/3140.long)
- Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. *High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes*. Diabetes 2002;51: 1894-1895. [:http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/6/1889.long](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/6/1889.long)
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. *Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E745-E751. [:http://ajpendo.physiology.org/content/280/5/E745.long](http://ajpendo.physiology.org/content/280/5/E745.long)
- Awapara J, Seale B. *Distribution of transaminases in rat organs*. J Biol Chem 1952; 194: 497-502. [:http://www.jbc.org/content/194/2/497.long](http://www.jbc.org/content/194/2/497.long)
- DeRosa G, Swick RW. *Metabolic implications of the distribution of the alanine aminotransferase isoenzymes*. J Biol Chem 1975;250:7961-7967.
- Bhattacharya SB, Datta AG. *Is brain a gluconeogenic organ?* Mol Cell Biochem 1993;125:51-57.
- Ishiguro M, Takio K, Suzuki M, Oyama R, Matsuzawa T, Titani K. *Complete amino acid sequence of human liver cytosolic alanine aminotransferase (GPT) determined by a combination of conventional and mass spectral methods*. Biochemistry 1991;30:10451-10457.
- Sohocki MM, Sullivan LS, Harrison WR, et al. *Human glutamate pyruvate transaminase (GPT): localization to 8q24.3, cDNA and genomic sequences, and polymorphic sites*. Genomics 1997; 40: 247-252. [:http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754396946042](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754396946042)
- Yang RZ, Blaileanu G, Hansen BC, Shuldiner AR, Gong DW. *cDNA cloning, genomic structure, chromosomal mapping, and functional expression of a novel human alanine aminotransferase*. Genomics 2002;79:445-450. [:http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754302967224](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754302967224)
- Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. *Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens*. Hum Pathol 2004; 35: 1070-1082. [:http://www.humanpathol.com/article/S0046-8177%2804%2900324-7/abstract](http://www.humanpathol.com/article/S0046-8177%2804%2900324-7/abstract)
- Nanji AA, French SW, Freeman JB. *Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients*. Enzyme 1986;36: 266-269.

32. Nomura K, Yano E, Shinozaki T, Tagawa K. *Efficacy and effectiveness of liver screening program to detect fatty liver in the periodic health check-ups.* J Occup Health 2004;46:423–428.: https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh/46/6/46_6_423/_pdf
33. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. *Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women.* Hepatology 2005; 42: 650–656.: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20818/full>
34. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. *Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels.* Ann Intern Med 2002;137:1–10. <http://annals.org/article.aspx?articleid=715360>
35. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. *Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values.* Hepatology 2003;37:1286–1292.: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jhep.2003.50229/abstract>
36. Meltzer AA, Everhart JE. *Association between diabetes and elevated serum alanine aminotransferase activity among Mexican Americans.* Am J Epidemiol 1997; 146: 565–571: <http://aje.oxfordjournals.org/content/146/7/565.long>

Примљен • Received: 12/09/2012
Прихваћен • Accepted 17/02/2013