

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.327

Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного ґенезу

О.М. Радченко,
А.М. Урбанович,
О.Й. Комариця,
Л.В. Сяська,
М.О. Боровець

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Із гормоноцентричною теорією патогенезу, що асоціюється з метаболічною дисфункцією стеатотичної хвороби печінки (МДСХП), пов'язують не тільки ожиріння/надвага та цукровий діабет 2-го типу, а й гіпотиреоз (ГТ), синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіпогонадизм та дефіцит гормону росту. МДСХП, що асоціюється з ГТ, синдромом полікістозних яєчників, гіпогонадизмом та дефіцитом гормону росту має специфічні механізми прогресування, що зумовлюють погіршення метаболічного фону; вона швидко прогресує до цирозу, що вимагає уваги лікарів. Зміна стилю життя та замісна терапія гормонами зменшують ліпідну інфільтрацію печінки (крім дефіциту гормону росту). Водночас відомості про МДСХП неоднозначні, що зумовило доцільність нашого дослідження. **Мета роботи:** охарактеризувати особливості МДСХП при ГТ та пояснити їхні провідні механізми. **Матеріал і методи.** 36 обстежених пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), компенсованим ГТ та надвагою/ожирінням (медіана віку – 56,0 років, 33 жінки) склали основну (пацієнти з МДСХП, n=23) та контрольну (пацієнти з інтактною печінкою, n=13) групи. Обстеження проводили за стандартними протоколами з додатковим визначенням лептину. Дані опрацьовані статистично, подані як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль], вірогідність визначена за Манном-Уїтні, кореляції – за Кендаллом; поріг вірогідності – $p < 0,05$.

Результати. У 23 пацієнтів із ГТ та АГ була наявна ендокринна МДСХП, що проявлялось істотним збільшенням правої частки печінки та діаметру порталної вени, більшими морфофункціональними характеристиками ожиріння, гіршим тиреоїд-гормональним профілем та гіперлептинемією в 19 осіб. **Висновки.** Крім цукрового діабету та ожиріння, МДСХП асоціюється з ГТ, СПКЯ, гіпогонадизмом та дефіцитом гормону росту, коли вона виникає за гормонозалежними механізмами та швидко прогресує, що погіршує перебіг ендокринної патології. У пацієнтів із ГТ МДСХП супроводжувалась гіршими характеристиками ожиріння, тиреоїд-гормонального профілю та гіперлептинемією.

Ключові слова: пов'язана з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки, гіпотиреоз, синдром полікістозних яєчників, гіпогонадизм, дефіцит гормону росту.

Коли печінка стає депо жирних відкладень, які не зумовлені її функцією, запускається каскад патофізіологічних та клінічних наслідків – розвивається МДСХП (раніше – «неалкогольна жирова хвороба печінки»), поширеність якої постійно зростає [1] внаслідок величезної кількості

станів (хронічне застосування стеатогенних препаратів, вірусні інфекції, парентеральне харчування, спадкові порушення, хірургія), серед яких чільне місце займають ендокринні хвороби. У 2006 р. Lonardo A. зі співавт. запропонували термін «ендокринна жирова хвороба печінки»

Оригінальні дослідження

(ЕЖХП) з гормоноцентричною теорією її патогенезу [2]. Найбільш тісно з розвитком ЕЖХП зараз пов'язують ожиріння/надвагу, цукровий діабет 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, метаболічний синдром [3, 4]. Менш відомими є інші недіабетичні ендокринні форми ЕЖХП, які вимагають особливої уваги до прицільної діагностики [5].

На метаболізм ліпідів і вуглеводів та на виникнення МДСХП впливають статеві гормони [5, 6]. СПКЯ, супроводжується розвитком ожиріння в 40% [7]. У молодих пацієнок із СПКЯ була збільшена у 2 рази частота МДСХП (відношення шансів 2,25), зокрема з вираженим фіброзом та у формі цирозу, що дозволило дослідникам говорити про існування гепато-яєчникової осі, коли ЕЖХП супроводжувалась більш вираженими дисгормональними порушеннями, а сама швидко прогресувала з фіброзуванням та розвитком цирозу печінки [8, 9].

Причинні зв'язки СПКЯ та ЕЖХП мультифакторіальні, включають ожиріння/надвагу, системну інсулінорезистентність (ІР), хронічне запалення та гіперандрогенізм [8]. Експериментальні дослідження показали ключову роль інсуліну в активації біосинтезу андрогенів в яєчниках та в пригніченні печінкового синтезу гормону, що зв'язує статеві гормони (SHBG) при СПКЯ. З одного боку, специфічна блокада інсуліном та лютеїнізуючим гормоном фосфоїнозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) в нормальних тека-клітинах яєчників значно пригнічує активності цитохрому P450c17 [10], тоді як з іншого – інсулін через мітоген-активовану протеїн-кіназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK) стимулює активність цитохрому P450c17 через мітоген-активовану протеїн-кіназу/екстраклітинну сигнал-регульовану кіназу (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MEK/ERK). Тобто, описано три шляхи впливу інсуліну на промоцію андрогенезу через: 1) фосфоїнозитид-3-кіназу (PI3K), 2) мітоген-активовану протеїн-кіназу-3 (МКК3/p38) та мітоген-активовану протеїн-кіназу-4/с-Jun N-термінальна кіназа (МКК4/JNK), а також 3) через вплив лютеїнізуючого та адренокортикотропного гормонів (LH/АСТН) [11].

Андрогени можуть викликати розповсюдження жирової тканини з її дисфункцією та негативним впливом на метаболізм ліпідів і чутливість до інсуліну, що відіграє провідну роль у

патогенезі ЕЖХП [12]. В експерименті у тварин жіночої статі тестостерон збільшував експресію ліпогенних генів і ліпогенез *de novo* в гепатоцитах. Як надлишок андрогенів у жінок, так і їхній дефіцит у чоловіків призводять до метаболічного фенотипу, який характеризується абдомінальним ожирінням, надвагою, гіперглікемією, ІР та ЕЖХП [12].

Гіпогонадізм, незалежно від причини, також двонаправлено пов'язаний із розвитком ЕЖХП як у чоловіків, так і в жінок. Частина гормональних ефектів залежить від статі. Так, дефіцит естрогенів у чоловіків чітко пов'язаний із МДСХП, тоді як жінки є більш опірними щодо наслідків активації окисного стресу через антиоксидантні властивості естрогенів, тому частота МДСХП у них зростає в менопаузі [13].

В експерименті оварієктомія призводила до зменшення кількості фактора росту фібробластів (FGF)-21, який захищає гепатоцити від ліпотоксичності та активації макрофагів [14]. Також підтверджений вплив кишкової мікробіоти у тварин із гіпогонадізмом: у кастрованих мишей-самців спостерігались збільшення відношення Firmicutes/Bacteroidetes та кількості штамів *Lactobacillus* [15]. Дегідроепіандростерон (dehydroepiandrosterone, DHEA) регулює ІР, окисний стрес, процеси метаболізму та фіброгенезу. Тому в пацієнтів із пангіпопітуїтаризмом та дефіцитом DHEA спостерігалось дуже швидке прогресування ЕЖХП до цирозу печінки [16], докази чого отримані в багатьох дослідженнях [5].

Гормон росту та його головний медіатор – інсуліноподібний фактор росту-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), що синтезується значною мірою і в печінці, регулюють глюкозний та ліпідний метаболізм, структуру тіла, його ріст, відіграють ключову роль у метаболізмі печінки, жирової та м'язової тканини. Гормон росту посилює вивільнення вільних жирних кислот через ліполіз у вісцеральній жировій тканині, стимулює синтез білків, викликає анаболічні ефекти в м'язах та кістках, стимулює глікогенез та глікогеноліз у печінці, пригнічує захоплення глюкози в жировій тканині на відміну від інсуліну.

Неочікувано дефіцит гормону росту визначав ІР через збільшену продукцію вільних жирних кислот та пригнічення синтезу глюкагону [17]. Дефіцит гормону росту в дорослих через пошкодження гіпоталамуса, гіпофіза чи їх лікування призводить до метаболічних порушень

та розвитку ЕЖХП [18]. Такий зв'язок є двобічним, оскільки в пацієнтів з ЕЖХП виявлені нижчі рівні гормону росту та IGF-1. Також дефіцит гормону росту викликає збільшену продукцію прозапальних цитокінів (ФНП-альфа та C–C motif chemokine ligand-3)[19].

В експерименті дефіцит гормону росту викликав зміну структури та функцій мітохондрій у гепатоцитах, окисний стрес із гіперпродукцією активованих форм кисню та зміну кількості мелатоніну, який необхідний для інсулін-стимульованої активності фосфатидилінозитол-3-кінази (phosphatidylinositol 3-kinase, P13K)-протеїн-кінази-В. Це пригнічує продукцію глюкози печінкою, активує синтез глікогену через протеїн-кіназа-С-АКТ-глікоген-синтазу кіназу-3бета (protein kinase C (PKC)ζ–АКТ–glycogen synthase kinase-3β, GSK3β) [20]. У пацієнтів із дефіцитом гормону росту ЕЖХП швидко прогресує і викликає потребу в трансплантації печінки, а зміна стилю життя не призводила до зворотного розвитку МДСХП за умов дефіциту гормону росту та *IGF-1* на відміну від інших гормонодефіцитних станів, де зміна стилю життя мала позитивний ефект [5].

Часто з розвитком ЕЖХП пов'язаний ГТ. Особливістю такої ЕЖХП є те, що вона також може швидко прогресувати до гепатоцелюлярної карциноми [5], однак опис ЕЖХП за умов ГТ дотепер є фрагментарним, що зумовило наше дослідження.

Мета роботи – охарактеризувати особливості МДСХП при ГТ та пояснити провідні їхні патогенетичні механізми.

Матеріал і методи

До дослідження залучені 36 амбулаторних пацієнтів з АГ, компенсованим ГТ та надмірною масою тіла/ожирінням віком 56,0 [50,5; 67,5] років, більшість з яких (92%) становили жінки. Пацієнти поділені на основну групу (n=23) з сонографічно підтвердженою МДСХП та контрольну групу (n=13) з інтактною печінкою, які обстежені за стандартними протоколами з дотриманням усіх міжнародних та вітчизняних нормативних документів, що підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол

№2 від 21.02.2022). Додатково визначений лептин крові твердофазовим ферментозв'язаним імуносорбентним аналізом (реагент «DRG Лептин ELISA», Німеччина) та розраховані антропоморфометричні характеристики ожиріння (загальний об'єм жирової тканини: ЗОЖТ=(1,36×маса тіла)/(зріст/100)–42 (л); маса вісцеральної жирової тканини: МВЖТ=ЗОЖТ×0,923 (кг); відносна частка жиру в організмі (%ЖТ=МВЖТ/маса тіла×100%), індекс маси тіла (ІМТ)). Групи були співставні за основною патологією, їх тривалістю, гендерним та віковим складом, вмістом трансаміназ, характером лікування (усі p>0,05) (табл. 1).

Цифрові дані опрацьовані статистично, подані як медіана [нижній кuartиль; верхній кuartиль], істотність визначена за Манном-Уїтні, кореляції оцінені за В. Кендаллом (τ); за поріг істотності прийнято p<0,05.

Результати та обговорення

У пацієнтів із ГТ та супутньою МДСХП (63,8±8,0%) на відміну від групи з ГТ та інтактною печінкою (36,1±8,0%) були більшими антропометричні характеристики ожиріння: ІМТ (32,8 [29,7; 36,6] проти 28,7 [27,5; 31,2] кг/м²) у них відповідав значенню ожиріння, тоді як у контролі – надвазі. Крім того, у них були вищими ЗОЖТ (31,5 [24,3; 39,8] проти 23,6 [19,8; 27,5] л (референтне значення: <23,4 л), МВЖТ (29,1 [22,5; 36,7] проти 21,8 [18,3; 25,4] кг (референтне значення: <20,0 кг); %Ж (32,3 [28,1; 37,2] проти 26,9 [24,4; 30,2] % (референтне значення: <25%); розміри печінки (права частка: 158,0 [153,0; 170,0] проти 145,0 [137,0; 150,0] мм (референтне значення: <150 мм); діаметр портальної вени: 10,0 [10,0; 10,8] проти 7,5 [5,9; 10,0] мм (референтне значення <12,0 мм), усі p<0,05.

Звертає увагу факт, що діаметр ворітної вени за умов ЕЖХП корелював із відношенням тиреотропного гормону (ТТГ)/трийодтиронін (τ=0,77; p=0,029), значення якого в пацієнтів основної групи становило 2,13 [0,29; 2,56]. Крім того, стеатоз печінки в пацієнтів із ГТ та АГ супроводжувався гіршим гормональним профілем: ТТГ (7,89 [3,44; 14,65] проти 4,86 [3,13; 13,50] мМО/мл; референтне значення: 0,3–4,0 мМО/мл), вільний трийодтиронін (3,36 [3,14; 3,79] проти 4,06 [3,26; 4,53] пмоль/л), вільний тироксин (0,83 [0,71; 1,84] проти 1,25 [0,53;

Оригінальні дослідження

9,90] пмоль/л), усі $p < 0,05$. Також ми підтвердили дані [21] про те, що ГТ супроводжується гіперлептинемією, яка виявлялась у $84,21 \pm 8,37\%$. Вміст основного адипоцитокіну лептину в пацієнтів із ГТ та МДСХП становив $29,93 [14,04; 59,36]$ нг/мл та був істотно вищим порівняно з групою з інтактною печінкою ($12,04 [5,64; 21,20]$ нг/мл), $p < 0,05$.

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп хворих

Table 1. Clinical characteristics of patient groups

Параметри Parameters	Контрольна група Control group (n=13)	Основна група Main group (n=23)
Чоловіки, % Males, %	7,69±7,39	8,70±5,88
Жінки, % Females, %	92,31±7,39	91,30±5,88
Вік, років Age, years	55,0 [50,0; 68,0]	58,0 [52,0; 64,0]
Ступінь АГ Arterial hypertension level	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]
Систолічний тиск, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	160,0 [140,0; 160,0]	170,0 [160,0; 180,0]
Пульсовий тиск, мм рт.ст. Pulse pressure, mm Hg	60,0 [50,0; 65,0]	70,0 [60,0; 75,00]
ІМТ, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28,7 [27,5; 31,2]	32,8 * [29,7; 36,6]
Аланінамінотрансфераза, МО/л Alaninaminotransferase, IU/L	21,3 [16,0; 28,3]	28,0 [27,6; 31,0]
Аспаратамінотрансфераза, МО/л Aspartataminotransferase, IU/L	28,0 [26,6; 33,0]	28,0 [21,3; 35,5]
Аспаратамінотрансфераза/ аланінамінотрансфераза Aspartataminotransferase to Alaninaminotransferase ratio	1,2 [0,9; 2,75]	0,9 [0,7; 1,0]
ТТГ, мМО/мл Thyrotropic hormone, mIU/ml	4,86 [3,13; 13,50]	7,89 [3,44; 14,65]
Вільний Т ₃ , пмоль/л Free T ₃ , pmol/L	4,06 [3,26; 4,53]	3,36 [3,14; 3,79]
Вільний Т ₄ , пмоль/л Free T ₄ , pmol/L	1,25 [0,53; 9,90]	0,83 [0,71; 1,84]

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to the control group ($p < 0.05$).

За кореляційним аналізом, наявність жирової інфільтрації печінки істотно корелювала з характеристиками ожиріння (ІМТ, %Ж), гемодинамічними (систоличний артеріальний тиск, серцево-судинний ризик, відносна товщина стінки лівого шлуночка, діаметр вихідної аорти), гематологічними (гемоглобін, гематокрит, базофіли, час рекальцифікації) параметрами та характеристиками гепато-біліарно-панкреатичної системи (табл. 2). Обвід талії в таких

Таблиця 2. Істотні кореляції жирової інфільтрації печінки з клінічними, лабораторними та інструментальними параметрами

Table 2. Significant correlations fatty infiltration of the liver with clinical, laboratory and instrumental parameters

Друга складова кореляції Second component of correlation	τ	p
ІМТ Body mass index	0,27	0,019
% Ж Fat percentage	0,24	0,042
Систоличний артеріальний тиск Systolic blood pressure	0,32	0,005
Серцево-судинний ризик Cardiovascular risk	0,25	0,030
Гемоглобін Hemoglobin	0,26	0,038
Гематокрит Hematocrit	-0,41	0,049
Базофіли крові Blood basophils	-0,28	0,038
Активованій час рекальцифікації Activated time of recalcification	-0,67	0,021
Сонографічний діаметр вихідної аорти Sonographic diameter of the exiting aorta	0,47	0,056
Відносна товщина стінки лівого шлуночка The relative thickness of the left ventricular wall	-0,53	0,047
Сонографічний розмір печінки Sonographic liver size	0,46	< 0,001
Ехогенність печінки Liver echogenicity	0,67	< 0,001
Довжина жовчного міхура Gall bladder length	0,58	0,014
Ширина жовчного міхура Gall bladder width	0,56	0,017
Ехогенність підшлункової залози Pancreas echogenicity	0,33	0,043

пацієнтів був прямо пропорційним тривалості ГТ ($\tau=0,44$; $p=0,002$), об'єму щитоподібної залози ($\tau=0,89$; $p=0,028$) та тривалості інтервалу PQ, який вказує на атріовентрикулярну провідність ($\tau=0,36$; $p=0,027$).

Таким чином, у 63,8% пацієнтів із ГТ була наявна ЕЖХП, що проявлялось істотним збільшенням правої частки печінки та діаметру порталної вени, супроводжувалось вірогідно більшими морфофункціональними характеристиками ожиріння, гіршим тиреоїдгормональним профілем та гіперлептинемією у 84,21%.

Відомо, що тиреоїдні гормони мають безпосередній вплив на печінку та жирову тканину. Зокрема, трийодтиронін контролює експресію генів, що відповідають за печінковий ліпогенез, та генів, що забезпечують окиснення вільних жирних кислот через рецептор тиреоїдних гормонів-бета на гепатоцитах, тоді як рецептор тиреоїдних гормонів-альфа розташований головним чином у серці та бурій жировій тканині [21]. Потенційними механізмами, які зв'язують ГТ з ЕЖХП є дисліпідемія, зменшення кліренсу холестерину, IP та пряма дія ТТГ на гепатоцити [22, 23]. Також до механізмів зв'язку ГТ з ЕЖХП відноситься підвищена продукція

адипоцитокінів (лептин, вісфатин, ТНФ-альфа, ІЛ1), що було виявлено й у нашому дослідженні, та окисний стрес із підвищенням кількості активних форм кисню та продуктів пероксидації ліпідів, які безпосередньо викликають ураження печінки (рис.).

Негативний вплив зменшення продукції тиреоїдних гормонів та збільшення рівня ТТГ на внутрішньопечінковий ліпідний та вуглеводний метаболізм призводять до процесів ліпогенезу *de novo* [21, 23]. Біологічна дія ТТГ здійснюється через тиреотропін-рецептор, який розташований не лише на тироцитах, але й на гепатоцитах [23]. Активація цих рецепторів безпосередньо викликає збільшення внутрішньогепатоцитарної кількості тригліцеридів [23, 24], відкладення ефірів яких і зумовлює ЕЖХП. До молекулярних механізмів виникнення ЕЖХП при ГТ відносяться активація ТТГ печінкового стерол-регуляторного фактора-1 (sterol regulatory element-binding transcription factor-1, SREBP-1c) через циклічну аденозинмонофосфат/протеїн-кіназу-А/пероксисом-проліфератор-активований рецептор-альфа (cyclic AMP/protein kinase A/peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α), що асоціюється з пригніченням активності

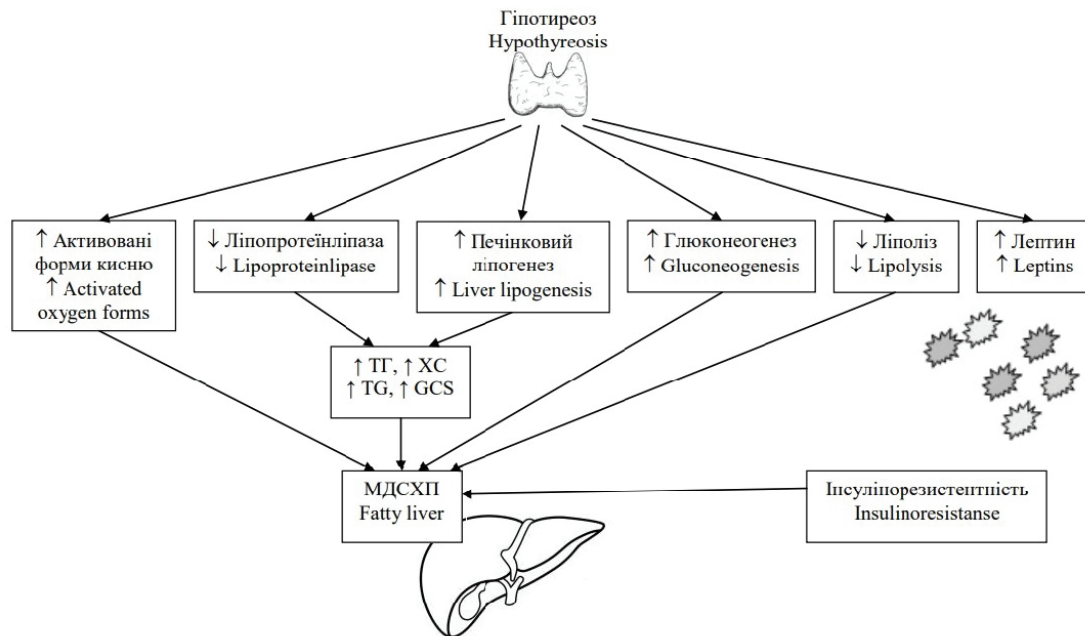


Рис. Механізм розвитку стеатозу печінки за умов гіпотиреозу.

Примітка: ТГ – тригліцериди, ХС – холестерол.

Fig. The mechanism of development of hepatic steatosis in hypothyroidism.

Note: TG – triglycerides, GCS – general cholesterol.

Оригінальні дослідження

АМР-активованої протеїн-кінази (AMP-activated protein kinase, АМРК) і надалі збільшує експресію генів та викликає стеатогенез печінки [23,25].

Особливості лікування ЕЖХП за умов ГТ остаточно не описані, хоча модифікація стилю життя та замісна гормональна терапія вважаються обов'язковими. Магнітно-резонансне дослідження виявило зменшення внутрішньопечінкового вмісту жиру за умов терапії левотироксином через півтора року терапії та навіть в еутиреодних пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які приймали невеликі дози левотироксину 4 місяці, а також під дією новітнього препарату – агоністу тиреоїдних гормонів-бета (MGL-3196) [26, 27]. Тобто, застосування агоніста тиреоїдних рецепторів-бета (THR-β) для лікування дисліпідемії та ЕЖХП вважається перспективним [21].

Висновки

ЕЖХП часто асоціюється з ГТ, СПКЯ, гіпогонадизмом та дефіцитом гормону росту. За умов цих гормонодефіцитів вона швидко прогресує до цирозу та навіть гепатоцелюлярної карциноми, що вимагає прицільної уваги лікарів. Зміна способу життя та замісна терапія гормонами зменшують ліпідну інфільтрацію печінки (крім дефіциту гормону росту).

За власними даними, у 63,8% пацієнтів із ГТ та АГ була наявна ЕЖХП, що проявлялось істотним збільшенням правої частки печінки та діаметру портальної вени, супроводжувалось вірогідно більшими морфофункціональними характеристиками ожиріння, гіршим тиреоїд-гормональним профілем та гіперлептинемією у 84,21%. Провідним механізмом розвитку ЕЖХП при ГТ вважають активацію тиреотропін-рецепторів на гепатоцитах, що викликає збільшення внутрішньогепатоцитарної кількості тригліцеридів.

Список використаної літератури

- Isaacs S. Nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023 Mar;52(1):149-164. doi: 10.1016/j.ecl.2022.06.007.
- Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol.* 2006 Jun;44(6):1196-207. doi: 10.1016/j.jhep.2006.03.005.
- Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan;8(1):20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- Xie J, Huang H, Liu Z, Li Y, Yu C, Xu L, et al. The associations between modifiable risk factors and nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive Mendelian randomization study. *Hepatology.* 2023 Mar 1;77(3):949-64. doi: 10.1002/hep.32728.
- Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 11;20(11):2841. doi: 10.3390/ijms20112841.
- Shen M, Shi H. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:294278. doi: 10.1155/2015/294278.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
- Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):211-21. doi: 10.1007/s12020-015-0640-8.
- Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health.* 2018 May 10;15(1):77. doi: 10.1186/s12978-018-0519-2.
- Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004 Jan;145(1):175-83. doi: 10.1210/en.2003-0329.
- Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019 Mar;14(2):131-43. doi: 10.1080/17446651.2019.1576522.
- Schiffer L, Kempgowda P, Arlt W, O'Reilly MW. Mechanisms in endocrinology: the sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):R125-43. doi: 10.1530/EJE-17-0124.
- Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2017 May;21(5):1024-32. doi: 10.1111/jcmm.13038.
- Liu C, Schönke M, Spooenberg B, Lambooi JM, van der Zande HJP, Zhou E, et al. FGF21 protects against hepatic lipotoxicity and macrophage activation to attenuate fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Elife.* 2023 Jan 17;12:e83075. doi: 10.7554/eLife.83075.
- Harada N, Hanaoka R, Hanada K, Izawa T, Inui H, Yamaji R. Hypogonadism alters cecal and fecal microbiota in male mice. *Gut Microbes.* 2016 Nov;7(6):533-9. doi: 10.1080/19490976.2016.1239680.
- Koehler E, Swain J, Sanderson S, Krishnan A, Watt K, Charlton M. Growth hormone, dehydroepiandrosterone and adiponectin levels in non-alcoholic steatohepatitis: an endocrine signature for advanced fibrosis in obese patients. *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):279-86. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02637.x.
- Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Sep;22(3):145-52. doi: 10.6065/apem.2017.22.3.145.
- Dichtel LE, Cordoba-Chacon J, Kineman RD. Growth hormone and insulin-like growth factor 1 regulation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):1812-24. doi: 10.1210/clinem/dgac088.
- Fan Y, Fang X, Tajima A, Geng X, Ranganathan S, Dong H, et al. Evolution of hepatic steatosis to fibrosis and adenoma formation in liver-specific growth hormone receptor knockout

- mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Dec 18;5:218. doi: 10.3389/fendo.2014.00218.
20. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb;15(2):105-25. doi: 10.1038/s41574-018-0130-1.
 21. Mavromati M, Jornayvaz FR. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 26;22(23):12797. doi: 10.3390/ijms222312797.
 22. Byrne CD, Patel J, Scorletti E, Targher G. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k2734. doi: 10.1136/bmj.k2734.
 23. Lugari S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A. Hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease - a chance association? *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Oct 26;41(1):j/hmbci.2020.41.issue-1/hmbci-2018-0047/hmbci-2018-0047.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0047.
 24. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F, et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1358-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.037.
 25. Bril F, Kadiyala S, Cusi K. Re: "Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis" by Mantovani et al. (*Thyroid* 2018;28:1270-1284). *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):452. doi: 10.1089/thy.2018.0622.
 26. Liu L, Yu Y, Zhao M, Zheng D, Zhang X, Guan Q, et al. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism Patients. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5753039. doi: 10.1155/2017/5753039.
 27. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros CS, et al. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2018 Oct; 28(10):1270-84. doi: 10.1089/thy.2018.0257.

Список скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія

ГТ – гіпотиреоз

ЕЖХП – ендокринна жирова хвороба печінки

ЗОЖТ – загальний об'єм жирової тканини

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

МВЖТ – маса вісцеральної жирової тканини

МДСХП – пов'язана з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

ТГ – тригліцериди

%Ж – відносна частка жиру в організмі

Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction of endocrine genesis

O.M. Radchenko, A.M. Urbanovych, O.Y. Komarytsya, L.V. Syaska, M.O. Borovets

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. Not only obesity/overweight and type 2 diabetes, but also hypothyroidism (HT), polycystic ovary syndrome (PCOS), hypogonadism, and hormone deficiency are associated with the hormone-centric theory of the pathogenesis of metabolic dysfunction-related steatotic liver disease (MDSLD). MDSLD is often associated with hypothyroidism, polycystic ovary syndrome,

hypogonadism, and growth hormone deficiency. It has specific mechanisms of progression, which lead to metabolic background deterioration. Such MDSLD quickly progresses to cirrhosis, which requires the doctors attention. Lifestyle changes and hormone replacement therapy reduce liver lipid infiltration (except for growth hormone deficiency). Information about MDSLD is ambiguous, what determined the expediency of our research. **The aim of the work:** to characterize the features of the MDSLD in HT and to explain their leading mechanisms. **Material and methods.** 36 examined patients with arterial hypertension, compensated HT and overweight/obesity (median age - 56.0 years, 33 women) completed the main (patients with MDSLD, n=23) and control (patients with an intact liver, n=13) groups. Data processed statistically, presented as median [lower; upper quartile], significance determined by Mann-Whitney, correlations – by Kendall; significance threshold – p<0.05.

Results and their discussion. In 23 patients with hypothyroidism and hypertension, endocrine MDSLD was present, which was manifested by a significant increase in the right lobe of the liver and the diameter of the portal vein, greater morpho-functional characteristics of obesity, a worse thyroid-hormonal profile, and hyperleptinemia in 19 people. **Conclusions.** In addition to diabetes mellitus and obesity, MDSLD is often associated with HT, polycystic ovary syndrome, hypogonadism and growth hormone deficiency when it occurs by hormone-dependent mechanisms and quickly progresses, worsening the course of endocrine pathology. In patients with HT, MDSLD was accompanied by worse characteristics of obesity, and thyroid hormone profile, as well as hyperleptinemia.

Keywords: steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, hypogonadism.

Для цитування: Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська ЛВ, Боровець МО. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. *Ендокринологія*. 2023;28(4):327-334. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.327.

Адреса для листування: Урбанович Аліна Мечиславівна, alinaur@dr.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Радченко Олена Мирославівна, д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID 0000-0003-1108-963X; Урбанович Аліна Мечиславівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Комариця Орест Йосифович, канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID 0000-0002-5822-8281; Сяська Любов Володимирівна, канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID 0000-0002-8622-1626; Боровець Мирослава Олегівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-4096-355X.

Особистий внесок: Радченко О.М. – аналіз проблеми, розробка концепції статті, Урбанович А.М. – аналіз проблеми, розробка концепції статті, Комариця О.Й. – аналіз літератури, пошук та аналіз даних, Сяська Л.В. – аналіз літератури, пошук

Оригінальні дослідження

та аналіз даних, Боровець М.О. – аналіз літератури, пошук та аналіз даних.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках виконання планової НДР кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки» (№ держреєстрації 0122U00165) та кафедри ендокринології ЛНМУ ім. Данила Галицького «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0120U002142).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів та фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 21.11.2023 р.; перероблена 28.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Radchenko OM, Urbanovych AM, Komarytsya OY, Syaska LV, Borovets MO. Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction of endocrine genesis. *Ендокринологія*. 2023;28(4):327-334. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.327.

Correspondence address. Urbanovych Alina, alinaur@dr.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska street, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Radchenko Olena Myroslavivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Urbanovych Alina Mechyslavivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department

of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Komarytsya Orest Yosyfovych, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Syaska Lyubov Volodymyrivna, PhD (Medicine), Assistant Professor at the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0002-8622-1626; Borovets Myroslava Olehivn, PhD-student at the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-4096-355X.

Personal contribution: Radchenko O.M. – analysis of the problem, development of the concept of the article, Urbanovych A.M. – analysis of the problem, development of the concept of the article, Komarytsya O.Y. – literature analysis, data search and analysis, Syaska L.V. – literature analysis, data search and analysis, Borovets M.O. – literature analysis, data search and analysis.

Funding: the article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plans of research work «Features and markers of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease» of the Department of Internal Medicine №2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0122U00165) and «Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment» of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interests and financial obligations.

Article: received November 21, 2023; revised November 28, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.