

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.347

# Порушення вуглеводного метаболізму за умов стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією

О.Й. Комариця,  
О.Я. Королюк,  
О.М. Радченко,  
А.Л. Філіпюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Дотепер не встановлені характеристики вуглеводного метаболізму на ранній стадії стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією стадії метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП), оскільки наявні джерела літератури розглядають її разом зі стеатогепатитом, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження. **Мета роботи** – охарактеризувати параметри вуглеводного метаболізму та їх кореляційні зв'язки за умов МАСП та встановити їх діагностичну цінність. **Матеріал і методи.** До дослідження залучені 450 пацієнтів із кардіоревматологічною патологією, які поділені на основні групи (n=324) із супутнім МАСП та контрольні групи (n=126) з інтактною печінкою, в яких оцінено вміст глюкози натще, її кореляційні зв'язки, частота гіперглікемії, діагностична цінність цієї ознаки. У групі 2 проведений стандартний пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) та визначено чутливість печінки до інсуліну за індексом НОМА-IR та чутливість периферійних тканин до інсуліну за індексами Gutt та Cederholm. Результати опрацьовано статистично, за рівень істотності прийнято  $p < 0,05$ . **Результати.** У пацієнтів без цукрового діабету (ЦД) вміст глюкози натще за умов МАСП істотно перевищував аналогічний за умов інтактної печінки ( $5,67 \pm 0,26$  проти  $4,86 \pm 0,22$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Вміст глюкози натще за умов МАСП істотно корелював з іншими критеріями метаболічного синдрому, параметрами запалення, ендогенної інтоксикації та структурно-функціональними параметрами стану печінки та серця. Пацієнти з супутнім МАСП істотно відрізнялись від осіб з інтактною печінкою за вищими значеннями глюкози на 30', 60' та 120' та площею під кривою глюкози, що супроводжувалось істотно нижчими значеннями індексів інсуліночутливості периферійних тканин Gutt та Cederholm. Гіперглікемія натще збільшувала ймовірність виникнення МАСП у 4,73 раза порівняно з інтактною печінкою (95% CI=1,83-12,22; Z-statistic 3,211;  $p=0,0013$ ). **Висновки.** Вуглеводний метаболізм змінюється вже на стадії стеатозу печінки, зі збільшенням інсулінорезистентності печінки та зменшенням інсуліночутливості периферійних тканин; тому гіперглікемія є істотною ознакою диференціації інтактної печінки та стеатозу.

**Ключові слова:** метаболічно-асоційований стеатоз печінки, глюкоза натще, глюкозотолерантний тест, інсуліночутливість периферійних тканин, гіперглікемія.

## Оригінальні дослідження

Відомо, що асоційована з метаболічною дисфункцією жирова хвороба печінки (МАСХП) є пандемією сучасного світу [1], у виникненні якої провідне місце мають порушення вуглеводного метаболізму [2]. Центральним інсуліночутливим органом, який керує метаболічним гомеостазом цілого організму, є печінка [3]. Тому МАСХП замикає патогенетичне хибне коло, коли вона сама посилює порушення метаболізму вуглеводів, які, своєю чергою, викликають прогресування МАСХП. Однак дотепер не встановлені характеристики вуглеводного метаболізму на ранній стадії МАСХП – стадії МАСП, оскільки наявні джерела літератури розглядають її разом зі стеатогепатитом, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

**Мета роботи** – охарактеризувати параметри вуглеводного метаболізму та їх кореляційні зв'язки за умов МАСП та встановити їх діагностичну цінність.

**Матеріал і методи**

До дослідження залучені 450 пацієнтів із кардіоревматологічною патологією, які поділені на основні групи (ОГ, n=324) із супутнім МАСП та контрольні групи (КГ, n=126) з інтактною печінкою (**табл. 1**). Критерії виключення: ЦД, гепатити будь-якої етіології, цирози печінки, онкологічні та гострі запальні процеси, вагітність.

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика пацієнтів**Table 1.** Clinical characteristics of patients

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
<b>Г1, ІХС, гострі форми, стаціонарне лікування Group (G) 1, coronary heart disease (CHD), acute forms, in-patients (n=61)</b>	<b>КГ1 CG1 (n=10)</b>	<b>ОГ1 MG1 (n=51)</b>
Чоловіки, % Males, %	58,82±11,93	38,00±4,85
Жінки, % Females, %	41,18±11,93	62,00±4,85
Вік, років Age, years	54,77±2,98	57,71±1,35
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м <sup>2</sup> Body mass index (BMI), kg/m <sup>2</sup>	28,65±0,74	30,25±0,51

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
Частота серцевих скорочень (ЧСС), уд/хв. Heart rate (HR), beats per minute (b/m)	83,69±5,56	82,15±2,43
Систолічний тиск (САТ), мм рт.ст. Systolic blood pressure (SBP), mm Hg	159,00±5,52	163,47±2,38
Діастолічний тиск (ДАТ), мм рт.ст. Diastolic blood pressure (DBP), mm Hg	94,67±3,36	94,68±1,12
<b>Г2, ІХС, гострі форми, стаціонарне лікування G1, CHD, acute forms, in-patients (n=104)</b>	<b>КГ2 CG2 (n=39)</b>	<b>ОГ2 MG2 (n=65)</b>
Чоловіки, % Males, %	51,28±8,00	58,46±6,11
Жінки, % Females, %	48,72±8,00	41,54±6,11
Вік, років Age, years	65,91±1,68	61,43±1,14*
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м <sup>2</sup> Body mass index (BMI), kg/m <sup>2</sup>	30,55±0,84	30,85±0,61
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	75,17±2,25	76,68±1,98
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	141,80±3,76	142,29±2,69
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	85,89±2,27	85,63±1,66
<b>Г3, ІХС, хронічні форми, стаціонарне лікування G3, CHD, chronic forms, in-patients (n=62)</b>	<b>КГ3 CG3 (n=14)</b>	<b>ОГ3 MG3 (n=48)</b>
Чоловіки, % Males, %	26,31±10,10	46,43±6,66
Жінки, % Females, %	73,69±10,10	53,57±6,66
Вік, років Age, years	39,00±3,00	49,11±1,97*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,82±1,8	28,69±0,97*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	73,63±3,36	73,71±1,77
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	140,80±3,25	148,36±4,69
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	84,36±2,27	86,54±2,25

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
<b>Г4, хронічна ІХС і хронічне обструктивне захворювання легень; стаціонарне лікування G4, chronic CHD and chronic obstructive pulmonary disease, in-patients (n=32)</b>	<b>КГ4 CG4 (n=8)</b>	<b>ОГ4 MG4 (n=24)</b>
Чоловіки, % Males, %	66,67±15,71	53,85±9,78
Жінки, % Females, %	33,33±15,71	46,15±9,78
Вік, років Age, years	61,22±5,07	61,15±1,96
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,36±0,92	31,06±1,53*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	76,62±3,52	84,62±2,65
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	129,00±4,99	147,58±5,50*
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	80,11±3,60	90,31±3,17*
<b>Г5, ІХС, хронічні форми, амбулаторне лікування G5, CHD, chronic forms, out-patients (n=60)</b>	<b>КГ5 CG5 (n=7)</b>	<b>ОГ5 MG5 (n=53)</b>
Чоловіки, % Males, %	100,0±0,0	100,0±0,0
Вік, років Age, years	62,86±3,39	57,40±1,29
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,40±0,58	29,21±0,71*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	78,54±3,38	85,64±2,29
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	152,14±5,96	155,85±2,59
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	83,57±1,80	88,30±1,73
<b>Г6, геморагічний васкуліт, стаціонарне лікування G6, hemorrhagic vasculitis, in- patients (n=44)</b>	<b>КГ6 CG6 (n=14)</b>	<b>ОГ6 MG6 (n=30)</b>

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
Чоловіки, % Males, %	26,31±10,10	48,39±8,97
Жінки, % Females, %	73,69±10,10	51,61±8,97
Вік, років Age, years	39,00±3,00	49,39±2,55*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,82±1,80	31,33±1,30*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	73,63±3,36	74,14±1,75
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	135,24±3,26	136,85±2,59
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	78,57±1,25	78,30±1,79
<b>Г7, гостра ревматоїдна лихоманка, стаціонарне лікування G7, acute rheumatic fever, in-patients (n=43)</b>	<b>КГ7 CG7 (n=22)</b>	<b>ОГ7 MG7 (n=21)</b>
Чоловіки, % Males, %	22,58±7,50	33,33±9,07
Жінки, % Females, %	77,42±7,50	66,67±9,07
Вік, років Age, years	30,39±2,06	39,11±2,37*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,82±1,80	25,33±2,30
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	91,48±2,52	93,92±4,49
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	121,30±2,93	132,71±4,10*
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	76,34±1,25	78,16±1,56
<b>Г8, хронічна ревматична хвороба з вадами; стаціонарне лікування G8, chronic rheumatic heart disease with valve defects, in-patients (n=44)</b>	<b>КГ8 CG8 (n=12)</b>	<b>ОГ8 MG8 (n=32)</b>
Чоловіки, % Males, %	58,33±14,23	56,25±8,77
Жінки, % Females, %	41,67±14,23	43,75±8,77
Вік, років Age, years	52,00±2,64	55,59±1,98

## Оригінальні дослідження

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,20±1,77	29,09±0,92
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	86,92±5,00	83,41±2,18
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	134,17±5,67	141,09±5,37
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	73,33±6,19	79,53±3,38

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – вірогідність різниці з відповідним показником контрольної групи.

Note. \* –  $p < 0.05$  – significant difference with the data of the control group.

Порушення вуглеводного обміну в усіх пацієнтів оцінювали за вмістом глюкози натще, її кореляційними зв'язками (за Pearson, «r»), частотою гіперглікемії (>6,0 ммоль/л), діагностичною цінністю цієї ознаки з визначенням чутливості, спе-

цифічності та шансового аналізу (odds ratio; 95% confidence interval (CI); Z-statistic; significance level «p»). Додатково в групі 2 проведений стандартний ПГТТ та визначено чутливість печінки до інсуліну за індексом НОМА-ІR та чутливість периферійних тканин до інсуліну за індексами Gutt та Cederholm (табл. 2). Для оцінки стану печінки у всіх обстежених обчислювали глюкозостеатозний індекс, чотирикомпонентний індекс фіброзу печінки, бали за шкалою BARD, відношення нейтрофілів до лімфоцитів та для характеристики ліпідного метаболізму ще індекс Castelli-I (табл. 2), що не вимагало збільшення обсягу обстежень і включено до кореляційного аналізу. Цифрові дані опрацьовано методами варіаційної статистики з кореляційним та шансовим аналізом, за рівень істотності прийнято  $p < 0,05$ .

Дослідження відповідало Гельсінгській Декларації прав людини та протоколу, розглянутому Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, лікування та обстеження усіх пацієнтів проводили за нормативними документами МОЗ України.

Таблиця 2. Обчислені індексовані показники

Table 2. Calculated indexes

Індекси (i) Index(es)	Обчислення Calculation
Маси тіла Body mass index (BMI) kg/m <sup>2</sup>	ІМТ = маса/ріст <sup>2</sup> BMI = mass/height <sup>2</sup>
НОМА-ІR	НОМА-ІR = $I_0 \times G_0 / 22,5$ , інсулінорезистентність при НОМА-ІR > 2,64 НОМА-ІR = $I_0 \times G_0 / 22,5$ , insulinoreistance if НОМА-ІR > 2,64
Gutt	$ISI_{0,120} = (m/MPG) / \log MSI$ , де $MPG = [G_0 + G_{120}] / 2$ ; $SI = [I_0 + I_{120}] / 2$ , $m = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{mass (kg)}] / 120$ [4] $ISI_{0,120} = (m/MPG) / \log MSI$ , where $MPG = [G_0 + G_{120}] / 2$ ; $SI = [I_0 + I_{120}] / 2$ , $m = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{mass (kg)}] / 120$ [4]
Cederholm	$SI = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{mass}] / [120 \times \log(I_c) \times G_c]$ [5] $SI = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{mass}] / [120 \times \log(I_c) \times G_c]$ [5]
Гепатостеатозний Hepatoateatotic index	$GSI = 8 \times (ALT/AST) + IMT + (2, \text{ якщо є ЦД}) + (2 \text{ для жінок})$ [6] $HSI = 8 \times (ALT/AST) + BMI + (2 \text{ if DM present}) + (2 \text{ for females})$ [6]
Фіброзу печінки Liver fibrosis	$\text{Вік} \times \text{ACT} / \text{ALT}^{0,5} \times \text{тромбоцити}$ [7] $\text{Age} \times \text{AST} / \text{ALT}^{0,5} \times \text{platelets}$ [7]
Шкала BARD BARD score	$IMT \geq 2,8 = 1$ ; індекс Рітіса $\geq 0,8 = 2$ ; наявність ЦД = 1; сума 2-4 - виражений фіброз печінки [8] If $DMI \geq 2,8 = 1$ ; Ritis index $\geq 0,8 = 2$ ; Diabetes mellitus presence = 1; sum 2-4 – significant liver fibrosis [8]
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів Neutrophils to lymphocytes ratio	Нейтрофіли (%) / лімфоцити (%) периферійної крові [9] Neutrophils (%) / lymphocytes (%) in peripheral blood [9]
Castelli-I	Відношення загального холестерину до ліпопротеїнів високої щільності (ЗХС/ЛПВЩ) Total cholesterol to high density lipoproteins ratio (TC/HDLP)

## Результати та обговорення

У пацієнтів без діагностованого ЦД вміст глюкози натще за умов МАСП перевищував аналогічний за умов інтактної печінки в Г1 ( $5,48 \pm 0,26$  vs  $4,71 \pm 0,28$  ммоль/л), Г4 ( $6,83 \pm 0,56$  vs  $4,89 \pm 0,48$  ммоль/л), Г5 ( $5,59 \pm 0,19$  vs  $4,93 \pm 0,18$  ммоль/л), усі  $p < 0,05$  та в Г8 ( $6,45 \pm 0,41$  vs  $5,41 \pm 0,39$  ммоль/л;  $p = 0,08$ ); відмінності між ОГ та КГ не досягли рівня істотності в Г3,6,7 ( $p > 0,05$ ). Середнє значення глюкози натще у всіх обстежених із супутнім МАСП становило  $5,67 \pm 0,26$  ммоль/л, тоді як за умов інтактної печінки воно було істотно нижчим ( $4,86 \pm 0,22$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Отже, вміст глюкози натще в пацієнтів із супутнім МАСП характеризувався істотно вищими значеннями, ніж за умов інтактної печінки.

Проаналізована частота гіперглікемій ( $> 6,0$  ммоль/л) та встановлено, що за умов супутнього МАСП вміст глюкози натще був істотно частіше підвищеним, ніж у контролі (Г3,5,6). Загалом, середня частота підвищення глюкози натще становила  $22,39 \pm 2,59\%$  за умов МАСП та  $5,75 \pm 2,50\%$  за умов інтактної печінки ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Частота підвищення рівня глюкози натще в пацієнтів із супутнім МАСП та з інтактною печінкою (М $\pm$ м; %)

**Table 3.** Incidence of fasting glucose levels in patient with comorbid liver steatosis and intact liver (M $\pm$ m; %)

Група Group	Інтактна печінка (КГ) Intact liver (CG)	МАСП (ОГ) Liver steatosis (MG)
Група 1 Group 1	10,00 $\pm$ 9,49	17,65 $\pm$ 5,33
Група 3 Group 3	0,0 $\pm$ 0,0	14,58 $\pm$ 5,10*
Група 4 Group 4	25,00 $\pm$ 15,31	50,00 $\pm$ 10,21
Група 5 Group 5	0,0 $\pm$ 0,0	26,42 $\pm$ 6,05*
Група 6 Group 6	0,0 $\pm$ 0,0	13,33 $\pm$ 6,20*
Група 7 Group 7	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
Група 8 Group 8	16,67 $\pm$ 10,77	37,50 $\pm$ 8,56
Середнє значення Average value n=346	5,75 $\pm$ 2,50	22,39 $\pm$ 2,59*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – вірогідність різниці з відповідним показником контрольної групи.

Note. \* –  $p < 0,05$  – significant difference with the data of the control group.

**(табл. 3).** Найчастіше вміст глюкози натще був підвищеним у пацієнтів із хронічними формами ІХС та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, що можна пояснити тривалим застосуванням глюкокортикоїдів у плановому лікуванні, та в пацієнтів із хронічною ревматичною хворобою серця та клапанними вадами.

За даними стандартного ПГТТ, пацієнти зі супутнім МАСП істотно відрізнялись від осіб з інтактною печінкою за вищими значеннями глюкози на 30', 60' та 120' і площею під кривою глюкози, що супроводжувалось істотно нижчими значеннями індексів інсуліночутливості периферійних тканин Cederholm та Gutt (**табл. 4**). За індексом інсулінорезистентності НОМА-ІР обидві підгрупи були подібними, однак за його значеннями усіх пацієнтів із гострими формами ІХС та метаболічним синдромом незалежно від наявності чи відсутності МАСП можна охарактеризувати як інсулінорезистентних, оскільки НОМА-ІР  $> 2,64$ .

**Таблиця 4.** ПГТТ, площа під кривою глюкози та індекси інсулінорезистентності та периферійної тканинної інсуліночутливості в пацієнтів із супутнім МАСП та інтактною печінкою (КГ)

**Table 4.** Oral Glucose Tolerance Test (OGGT), area under curve of glucose and indexes of insulinoreistance and peripheral insulinosensitivity in patients with comorbid liver steatosis and intact liver (CG)

Показник Criteria	КГ2, (n=39) CG2	МАСП (ОГ2), (n=65) MG2
Глюкоза 0' Glucose 0'	5,17 $\pm$ 0,15	5,51 $\pm$ 0,12
Глюкоза 30' Glucose 30'	7,28 $\pm$ 0,24	8,05 $\pm$ 0,22*
Глюкоза 60' Glucose 60'	8,06 $\pm$ 0,31	9,01 $\pm$ 0,27*
Глюкоза 120' Glucose 120'	6,00 $\pm$ 0,14	7,44 $\pm$ 0,22*
Площа під кривою глюкози (AUC gl 0-120')	838,48 $\pm$ 22,96	953,07 $\pm$ 23,58*
Area under curve of glucosae (AUC gl 0-120')		
Індекс НОМА-ІР Index НОМА-ІР	3,75 $\pm$ 0,44	4,35 $\pm$ 0,41
Індекс Cederholm Index Cederholm	56,40 $\pm$ 2,18	47,10 $\pm$ 1,67*
Індекс Gutt Index Gutt	79,89 $\pm$ 4,40	65,90 $\pm$ 2,65*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – вірогідність різниці з відповідним показником контрольної групи.

## Оригінальні дослідження

Note. \* –  $p < 0.05$  – significant difference with the data of the control group.

За кореляційним аналізом, вміст глюкози натще корелював з усіма іншими критеріями метаболічного синдрому – із систолічним (ОГ1:  $r=0,37$ ) і діастолічним (ОГ8:  $r=0,36$ ) тисками та тривалістю артеріальної гіпертензії (ОГ3А:  $r=0,51$ ); з ІМТ (ОГ2:  $r=0,29$ ; ОГ4:  $r=0,47$ ) та відношенням обводів талії та стегон (ОГ4:  $r=0,58$ ); із загальним холестериним, тригліцеридами (ОГ5:  $r=0,57$  та  $r=0,64$ ) та індексом Castelli-I (ОГ5:  $r=0,64$ ), усі  $p < 0,05$ . Також рівень глюкози натще був прямо пропорційним розміру печінки та її ехогенності (ОГ1:  $r=0,30$ ;  $p < 0,05$  та  $r=0,52$ ;  $p < 0,01$ ), активності обох трансаміназ (ОГ5 АСТ:  $r=0,37$ ; АЛТ:  $r=0,33$ ; обидва  $p < 0,05$ ), а також величині інтегрованих показників стану печінки – глюкозостеатозному індексу (ОГ4:  $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ), чотирикомпонентному індексу фіброзу (ОГ5:  $r=0,45$ ;  $p < 0,05$ ), шкалі BARD (ОГ5:  $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ), відношенню Н/Лі (ОГ1:  $r=0,48$ ;  $p < 0,01$ ).

Підвищення вмісту глюкози також відбувалось паралельно іншим патогенетичним механізмам прогресування МАСП – активації запалення (ОГ1 з ШОЕ:  $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ; сегментоядерними нейтрофілами:  $r=0,29$ ;  $p=0,07$ ; моноцитами:  $r=0,31$ ;  $p < 0,05$ ; загальним фібриногеном:  $r=0,34$ ;  $p < 0,05$ ; С-реактивним протеїном:  $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ) та ендогенної інтоксикації (ОГ3 із сечовиною:  $r=0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Крім того, підвищення вмісту глюкози натще істотно асоціювалось з ознаками гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії – із потовщенням міжшлуночкової перетинки (ОГ3:  $r=0,39$ ;  $p < 0,05$ ), задньої стінки лівого шлуночка (ОГ3:  $r=0,41$ ; ОГ8:  $r=0,39$ ; обидва  $p < 0,05$ ) та зі збільшенням розміру лівого передсердя (ОГ3:  $r=0,47$ ; ОГ6:  $r=0,63$ ; ОГ8:  $r=0,37$ ; усі  $p < 0,05$ ), тобто, із діастолічною дисфункцією.

Таким чином, у пацієнтів із МАСП спостерігалися істотно вищі значення глюкози натще та під час усіх вимірів ПГТТ, що супроводжувалося інсулінорезистентністю печінки та зменшенням інсуліночутливості периферійних тканин. Глюкоза крові натще корелювала з іншими критеріями метаболічного синдрому, активністю запалення та ендогенної інтоксикації, структурно-функціональним станом печінки та серця.

Оцінка діагностичної цінності гіперглікемії як критерію виникнення та прогресування МАСП показала, що чутливість цієї ознаки була відносно невисокою і становила  $22,39 \pm 2,59\%$ , тоді

як специфічність була значною ( $94,13 \pm 2,50\%$ ). Проведений імовірнісний шансовий аналіз показав, що гіперглікемія збільшувала ймовірність виникнення МАСП у 4,73 раза (95% CI=1,83-12,22; Z-statistic 3,211;  $p=0,0013$ ). Тобто, ця ознака може бути використана для додаткової диференціації між інтактною печінкою та стеатозом печінки.

За даними літератури, у пацієнтів із MASLD без супутнього ЦД постпрандіальний рівень глюкози та С-пептиду були значно вищі, ніж у здорових осіб. Крім того, у них визначалась гіперглюкагономія як ознака глюкагонової резистентності, також вміст глюкагону в печінці був вищим за рівень у сироватці та рівень фактору росту фібробластів-21 був вищим у крові печінкових вен, ніж у периферійних венах, тобто, MASLD асоціювалася з постпрандіальними гіперінсулінемією, гіперглюкагономією та толерантністю до глюкози [10].

Інсулінорезистентність та глюкагонова резистентність ще більше порушують внутрішньопечінковий метаболізм ліпідів та жирів: патогенетичне значення мають збільшення потоків атомів вуглецю через гліколіз, кетогенез, цикл трикарбонових кислот, що активує синтез жирних кислот у печінці та одночасно зі зміною інсулінових сигнальних шляхів та з генетичними схильностями призводить до прогресування MASLD [2]. Гіперглікемія викликає збільшення продукції глюкагону, який, своєю чергою, ще більше збільшує продукцію глюкози печінкою. За умов MASLD виникає глюкагонова резистентність до катаболізму амінокислот, що призводить до підвищення вмісту амінокислот у плазмі та до змін ліпідного метаболізму. Тому глюкагонова резистентність є важливою ланкою патогенезу MASLD [11].

Зменшення індексу Cederholm, запропонованого Дж. Сідерхолмом та Л. Вайбеллом (Cederholm J., Wibell L.) у 1990 р. [5],  $< 65,0$  свідчить про зменшення периферійної інсуліночутливості та пригнічення захоплення глюкози м'язами [12]. Важливо, що зменшення індексу Cederholm виявилось незалежним фактором збільшення внутрішньопечінкового вмісту тригліцеридів, визначеного методом протонної магнітної резонансної спектроскопії ( $^1\text{H-MRS}$ ), який також незалежно асоціювався з першою фазою секреції інсуліну та інсуліночутливістю тканин [13]. Зменшення індексу Gutt, запропо-

нованого М. Гаттом зі співавторами у 2000 р. [4], <45,0 виявилось чутливим предиктором як збільшення печінкової інсулінорезистентності, так і зменшення тканинної інсуліночутливості [12]. Описано нижче значення індексу інсуліночутливості Gutt у пацієнтів з ожирінням, надвагою та абдомінальним ожирінням після стандартизації за статтю, віком, тривалістю ЦД, за ІМТ та кількістю вісцерального жиру в абдомінальній ділянці, визначеного біоімпедансним методом [14]. Щобільше, з досліджених 20 індексів вуглеводного метаболізму, індекси тканинної інсуліночутливості Cederholm і Gutt краще передбачали ЦД [15].

### Висновки

У пацієнтів без ЦД вміст глюкози натще за умов МАСП істотно перевищував аналогічний за умов інтактною печінки ( $5,67 \pm 0,26$  проти  $4,86 \pm 0,22$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Вміст глюкози натще за умов МАСП істотно корелював з іншими критеріями метаболічного синдрому, параметрами запалення, ендогенної інтоксикації та структурно-функціональними параметрами стану печінки та серця. Пацієнти з супутнім МАСП істотно відрізнялись від осіб з інтактною печінкою за вищими значеннями глюкози на 30', 60' та 120' і площею під кривою глюкози, що супроводжувалось істотно нижчими значеннями індексів інсуліночутливості периферійних тканин Gutt та Cederholm. Гіперглікемія натще збільшувала ймовірність виникнення МАСП у 4,73 рази порівняно з інтактною печінкою (95% CI=1,83-12,22; Z-statistic 3,211;  $p=0,0013$ ).

### Список використаної літератури

- Boccatonda A, Andreetto L, D'Ardes D, Cocco G, Rossi I, Vicari S, et al. From NAFLD to MAFLD: definition, pathophysiological basis and cardiovascular implications. *Biomedicines*. 2023 Mar 13;11(3):883. doi: 10.3390/biomedicines11030883.
- Bhat N, Mani A. Dysregulation of lipid and glucose metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2023 May 16;15(10):2323. doi: 10.3390/nu15102323.
- Uehara K, Santoleri D, Whitlock AEG, Titchenell PM. Insulin regulation of hepatic lipid homeostasis. *Compr Physiol*. 2023 Jun 26;13(3):4785-809. doi: 10.1002/cphy.c220015.
- Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarniecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Mar;47(3):177-84. doi: 10.1016/s0168-8227(99)00116-3.
- Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990 Oct;10(2):167-75. doi: 10.1016/0168-8227(90)90040-z.
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42(7):503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6. doi: 10.1002/hep.21669.
- Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1441-7. doi: 10.1136/gut.2007.146019.
- Радченко ОО, Комариця ОЙ, Стрільчук ЛМ, Зімба ОО. Співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до лімфоцитів при геморагічному васкуліті зі стеатозом печінки: клінічне значення. *Сімейна медицина*. 2021;(5-6):48-52 (Radchenko OM, Komarytsya OY, Strilchuk LM, Zimba OO. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemorrhagic vasculitis coexisting with nonalcoholic steatohepatitis. *Family Medicine*. 2021;(5-6):48-52. Ukrainian).
- Grandt J, Jensen AH, Werge MP, Rashu EB, Møller A, Junker AE, et al. Postprandial dysfunction in fatty liver disease. *Physiol Rep*. 2023 Apr;11(8):e15653. doi: 10.14814/phy2.15653.
- Winther-Sørensen M, Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ. The feedback cycles between glucose, amino acids and lipids and alpha cell secretion and their role in metabolic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol*. 2023 Feb 1;34(1):27-31. doi: 10.1097/MOL.0000000000000857.
- Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Jan-Feb;19(1):160-4. doi: 10.4103/2230-8210.146874.
- Long XX, Liu D, Wu L, Qian LL, Fang QC, Li HT, et al. [Correlation between intrahepatic triglyceride content quantified by proton magnetic resonance spectroscopy and glucose metabolism]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2021 Dec 1;60(12):1157-1164. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20210308-00191.
- Huang H, Zheng X, Wen X, Zhong J, Zhou Y, Xu L. Visceral fat correlates with insulin secretion and sensitivity independent of BMI and subcutaneous fat in Chinese with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 27;14:1144834. doi: 10.3389/fendo.2023.1144834.
- Onishi Y, Hayashi T, Sato KK, Leonetti DL, Kahn SE, Fujimoto WY, et al. Comparison of twenty indices of insulin sensitivity in predicting type 2 diabetes in Japanese Americans: The Japanese American Community Diabetes Study. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107731. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107731.

### Список скорочень

- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск  
 ІМТ – індекс маси тіла  
 МАСП – метаболічно-асоційований стеатоз печінки  
 ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест  
 САТ – систолічний артеріальний тиск  
 ЦД – цукровий діабет  
 ЧСС – частота серцевих скорочень

## Carbohydrate metabolism disorders under conditions of liver steatosis associated with metabolic dysfunction

**O.J. Komarytsia, O.Ya. Korolyuk, O.M. Radchenko, A.L. Filipyuk**

Danylo Halysky Lviv National Medical University

**Introduction.** To date, the characteristics of carbohydrate metabolism at the early stage of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction – the stage of metabolically associated liver steatosis (MALS) – have not yet been established, since the available literature sources consider it together with steato-

## Оригінальні дослідження

hepatitis, which determined the relevance and expediency of our study. **The aim** was to characterize parameters of carbohydrate metabolism and their correlation links under the conditions of the MALS and to establish their diagnostic value. **Material and methods.** 450 patients with cardioreumatic pathology were examined, they were divided into main groups (n=324) with concomitant MALS and control groups (n=126) with an intact liver. We evaluated the fasting blood glucose level, its correlations, the frequency of hyperglycemia, and the diagnostic value of this sign. In group 2, a standard oral glucose tolerance test was performed also liver sensitivity to insulin according to the HOMA-IR index and sensitivity of peripheral tissues to insulin according to the Gutt and Cederholm indices were determined. The results were processed statistically,  $p < 0.05$  was taken as the level of significance. **Results.** In patients without diabetes mellitus with MALS, fasting blood glucose was significantly higher than in patients with intact liver conditions ( $5.67 \pm 0.26$  vs.  $4.86 \pm 0.22$  mmol/L;  $p < 0.05$ ). Fasting blood glucose level in patients with MALS was significantly correlated with other criteria of metabolic syndrome, parameters of inflammation, endogenous intoxication, structural and functional parameters of liver and heart conditions. Patients with concomitant MALS differed significantly from patients with an intact liver in terms of higher glucose values at 30', 60' and 120' and the area under the glucose curve, which was accompanied by significantly lower values of Gutt and Cederholm indices of insulin sensitivity in peripheral tissue. Fasting hyperglycemia increased the probability of developing MALS by 4.73 times compared to intact liver (95% CI=1.83-12.22; Z-statistic 3.211;  $p = 0.0013$ ). **Conclusions.** Carbohydrate metabolism changes already at the stage of liver steatosis, with an increase in insulin resistance of the liver and a decrease in insulin sensitivity of peripheral tissues; therefore, hyperglycemia is an essential feature of the difference between an intact liver and steatosis.

**Keywords:** metabolic-associated liver steatosis, fasting glucose, glucose tolerance test, insulin sensitivity of peripheral tissues, hyperglycemia.

**Для цитування:** Комариця ОЙ, Королюк ОЯ, Радченко ОМ, Філіпюк АЛ. Порушення вуглеводного метаболізму за умов стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією. Ендокринологія. 2024;29(4):347-354. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.347.

**Адреса для листування:** Комариця Орест Йосифович; e-mail: komar\_or@ukr.net, Львівський національний медичний

університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська 69, Львів 79010, Україна.

**Відомості про авторів:** Комариця Орест Йосифович, канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Королюк Ольга Ярославівна, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-4236-2061; Радченко Олена Мирославівна, д-рка мед. наук, професорка кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Філіпюк Анжеліка Левонівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0001-6641-0780.

**Особистий внесок:** Комариця О.Й. – написання рукопису, аналітичний аналіз літературних даних; Королюк О.Я. – дослідження метаболізму, статистичний аналіз даних; Радченко О.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування рукопису; Філіпюк А.Л. – статистичний аналіз та інтерпретація даних.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 03.11.2024 р.; перероблена 23.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

**For citation:** Komarytsia OJ, Korolyuk OYa, Radchenko OM, Filipyuk AL. Carbohydrate metabolism disorders under conditions of liver steatosis associated with metabolic dysfunction. Endokrynologia. 2024;29(4):347-354. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.347.

**Correspondence address:** Komarytsia Orest Yosyphovych, e-mail: komar\_or@ukr.net, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine.

**Information about authors:** Komarytsia Orest Yosyfovych – Cand. Sci. (Medicine), Associated Professor, Head of the Department of Internal Medicine N2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Korolyuk Olga Yaroslavivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine N2, ORCID: 0000-0003-4236-2061; Radchenko Olena Myroslavivna, PhD, Prof., Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Filipyuk Anzhelika Levonivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine N2, ORCID: 0000-0001-6641-0780.

**Personal contribution:** Komarytsia O.Y. – writing a manuscript and analytical analysis of literature data; Korolyuk O.Y. – research of metabolism and statistical data analysis; Radchenko O.M. – research concept and design, manuscript editing; Filipyuk A.L. – statistical analysis and interpretation of data.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of ethics:** the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** received November 03, 2024; revised November 23, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.