

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА ПІДВИЩЕНИМ РІВНЕМ ЛЕПТИНУ

©О. А. Козак, І. Я. Господарський

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХп) посідає важливе місце серед уражень печінки неалкогольного генезу. Етіологічні фактори та фактори подальшого прогресування вивчені не досконало. Одним із таких факторів є підвищений рівень лептину. В цій статті представлені первинні результати лікування пацієнтів з НАЖХп, інсулінорезистентністю та підвищеним рівнем лептину препаратом метформін.

Мета роботи – провести дослідження впливу метформіну на вираженість стеатозу у пацієнтів з НАЖХп, ІР з підвищеним рівнем лептину.

Матеріал і методи До дослідження увійшли 25 пацієнтів – 13 жінок та 12 чоловіків віком від 35 до 60 років, які були поділені на 2 групи залежно від проведеного лікування. Усі пацієнти мали ознаки стеатозу при НАЖХп, інсулінорезистентність та підвищений рівень лептину в сироватці крові. Критеріями включення у дослідження були клінічні, інструментальні та лабораторні прояви стеатозу та НАЖХп (у тому числі результати валідизованих тестів для виявлення фіброзу при НАЖХп – Fib-4, NAFLD Fibrometer) [9], ознаки інсулінорезистентності (антропометричні дані, індекс НОМА, рівень глюкози), підвищений рівень лептину в сироватці крові, відсутність алкогольного анамнезу, а також цукрового діабету. Обрахунок проводили через 3 місяці від початку терапії для контролю змін.

Результати. В результаті аналізу змін суб'єктивних скарг, результатів лабораторних та інструментальних досліджень, можна стверджувати, що лікування в обох групах має позитивну динаміку, але показники у групі 2, що приймала метформін, мають швидшу тенденцію до покращення. Особливо це стосується показників глюкози, лептину у крові. Також значущими є зміни у самопочутті пацієнтів та зміни при контролі УЗД та еластрографії – зменшення розмірів печінки та ехогенності. Варто відмітити і скарги на спрагу, які, за результатами лікування, дали протилежні результати – дана скарга більшою мірою нівелювалась у пацієнтів, які не приймали метформін.

Висновки. Результати дослідження свідчать про зв'язок метформіну, лептину, та НАЖХп і ІР, адже після 3 місяців прийому метформіну ми спостерігаємо позитивну динаміку показників, навіть порівняно з групою, в якій до схеми лікування не був включений метформін. Ці дані дають можливість стверджувати, що лікування ефективне і слід продовжувати спостереження та контроль через 6 місяців та через рік від початку лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки; інсулінорезистентність; стеатоз; лептин; метформін.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХп) – це захворювання печінки, яке стало одним із найактуальніших медичних проблем у світі. НАЖХп характеризується збільшенням та накопиченням кількості жиру в клітинах печінки, що може призвести до розвитку запальних процесів, фіброзу та цирозу печінки. Повідомляють, що поширеність НАЖХп коливається між 17 % і 46 %, залежно від досліджуваної популяції при УЗД печінки. Рівень поширеності НАЖХп по всьому світу коливається від 6,3 % до 33 %, при середньому 20 % серед населення в цілому [1]. На виникнення та розвиток НАЖХп можуть впливати збільшення випадків цукрового діабету та інсулінорезистентності, що у 2017 році досягла 366 млн [2], центральне ожиріння [3], висококалорійна дієта та інші.

Наявність НАЖХп може бути початком виникнення таких ускладнень як стеатогепатит та, як наслідок, фіброз, а саме фіброз (\geq F2) асоціюється з різким збільшенням смертності пацієнтів, а також тяжких ускладнень при більших показниках фіброзу (\geq F4) [4].

За останні роки з'явився ряд теорій та варіантів щодо впливу на перебіг НАЖХп та можливість зв'язку з іншими станами та патологіями. Одним із таких біологічно активних компонентів є лептин. Лептин – це гормон, який секретується у адипоцитах [5]. Інсулінозалежний ефект лептину впливає на процеси глікогенолізу, а глюкагоноподібна дія – на глюконеогенез, при цьому змінюючи процеси окиснення вуглеводів на окиснення ліпідів [6].

Саме за рахунок впливу лептину на глікогеноліз та глюконеогенез, одним із препаратів, які можна застосовувати у пацієнтів із НАЖХп та високим рівнем лептину, є метформін [7]. Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу, збільшує транспортну ємність усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT) [8]. Саме тому метформін варто використовувати у пацієнтів з підвищеним лептином та ознаками НАЖХп.

Мета роботи – дослідити вплив метформіну на вираження стеатозу в пацієнтів із НАЖХп, ІР з підвищеним рівнем лептину.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Матеріал і методи дослідження. Було обстежено 25 пацієнтів, серед яких 13 жінок та 12 чоловіків віком від 35 до 60 років. Дослідження було проведене на базі кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології ТНМУ та в амбулаторних умовах на базі КП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР. Усі пацієнти мали ознаки стеатозу при НАЖхп, ІР та підвищений лептин. Клінічне обстеження пацієнтів проводилось залежно від скарг та вираження симптомів та синдромів (було проведене у декілька етапів – при первинному обстеженні пацієнта та через три місяці).

Критерії включення у дослідження: клінічні, інструментальні та лабораторні прояви стеатозу та НАЖхп (у тому числі результати валідизованих тестів для виявлення фіброзу при НАЖхп – Fib-4, NAFLD Fibrometer) [9], ознаки інсулінорезистентності (антропометричні дані, індекс НОМА, рівень глюкози), підвищений лептин у крові, відсутність алкогольного анамнезу, а також цукрового діабету. Пацієнтів, які мали ознаки гепатитів В та С, цирозу, а також вірусних та автоімунних захворювань печінки, у дослідження не включали.

Усі пацієнти були поділені на 2 групи залежно від методів лікування. 1 група (n=11) – пацієнти, яким згідно з рекомендаціями EASL, були показані зміна дієти (середземноморська дієта зі зменшеною кількістю простих вуглеводів та насичених жирів на користь моно- і поліненасичених жирів) [10, 11], збільшення фізичного навантаження, а також прийом вітаміну Е 800 МО/добу [12,13] та гепатопротекторна терапія – препарати урсодезокси-холової кислоти (УДХК). Іншій групі (група 2) (n=14) крім вищеописаного лікування було призначено метформін у дозі 250 мг 2 рази на добу.

Результати й обговорення. Під час обстеження пацієнтів всіх груп були виділені основні скарги, які можна згрупувати у такі синдроми – астеновегетативний та диспептичний. Найчастішими симптомами були відчуття слабкості (100 %), швидка втомлюваність (100 %), зниження апетиту (94,5 % та 92,9 %), нудота (93,9), надмірна спрага (50 %) та інші. Також були відмічені скарги на біль у правому підребер'ї, порушення сну, сухість у роті, підвищена дратівливість, відчуття раптової слабкості (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка змін скарг та синдромів до та через 3 місяці після лікування

Скарга	Група 1		Група 2	
	до лікування	через 3 місяці	до лікування	через 3 місяці
Відчуття слабкості (астеновегетативний синдром)	11 (100 %)	8 (73 %)	14 (100 %)	9 (64,3 %)
	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*
Швидка втомлюваність (астеновегетативний синдром)	11 (100 %)	7 (63,7 %)	14 (100 %)	8 (57,2 %)
	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*
Зниження апетиту (диспептичний синдром)	9 (82 %)	8 (73 %)	13 (92,9 %)	8 (57,2 %)
	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*
Нудота (диспептичний синдром)	8 (72,8 %)	6 (55 %)	12 (85,8 %)	7 (49,9 %)
	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*
Надмірна спрага (диспептичний синдром)	6 (54,6 %)	3 (27,3 %)	7 (50 %)	5 (35,8 %)
	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*

* Примітка. Достовірність різниці у 1 та 2 групах за критерієм Вілкоксона p<0,05.

Через 3 місяці від початку лікування були відмічені зміни в інтенсивності скарг, які були описані вище у пацієнтів обох груп.

При клінічному обстеженні у пацієнтів обох груп було відмічене збільшення печінки при пальпації, що було підтверджено УЗД. Також на УЗД спостерігалась підвищена ехогенність печінки.

Всім пацієнтам була проведена еластографія, за результатами якої в обох групах рівень фіброзу складає F0 [14], що є однією з ознак саме стеатозу печінки при наявності НАЖХП [15, 16].

Через 3 місяці після початку лікування ми спостерігали результати (табл. 2), які вказують, на позитивну динаміку в обох групах.

Таблиця 2. Динаміка змін інструментальних методів досліджень

Ознака	1 група		2 група	
	до лікування	через 3 місяці	до лікування	через 3 місяці
Збільшення печінки (УЗД)	10 (91 %)	8 (73 %)	12 (86 %)	9 (64,3 %)
	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*
Підвищена ехогенність	9 (82 %)	7 (64 %)	11 (78,6 %)	8 (57,2 %)
	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*

* Примітка. Достовірність різниці у 1 та 2 групах за критерієм Вілкоксона p<0,05.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Через 3 місяці лікування лабораторні показники у пацієнтів обох груп покращились. Найбільшою мірою це стосувалось таких показників як рівень білірубину, активність аспартатамінотранс-

ферази та аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, γ -глутамілтрансферази. Найбільші зміни були виявлені у показниках глюкози та лептину (табл. 3).

Таблиця 3. Динаміка змін лабораторних методів обстежень

Показник	1 група		2 група	
	до лікування	через 3 місяці	до лікування	через 3 місяці
Загальний білірубін, мкмоль/л	44,6 \pm 6,37	38,5 \pm 5,7	47,6 \pm 7,56	35,6 \pm 5,2
АЛТ, Од/л	52,3 \pm 5,46	49,7 \pm 4,87	51,3 \pm 5,28	47,5 \pm 4,95
АСТ, Од/л	45,4 \pm 3,65	42,4 \pm 3,15	47,7 \pm 4,58	42,7 \pm 4,05
ЛФ, Од/л	147,8 \pm 13,74	138,4 \pm 11,8	150,3 \pm 12,77	134,8 \pm 10,5
ГГТ, Од/л	52,2 \pm 6,47	48,5 \pm 5,15	50,4 \pm 5,63	43,7 \pm 4,89
Загальна глюкоза, ммоль/л	6,8 \pm 0,9	5,9 \pm 0,5	6,7 \pm 0,95	5,3 \pm 0,4
Лептин, нг/мл	38,5 \pm 5,7	34,1 \pm 4,9	38,7 \pm 5,7	32,2 \pm 5,3

Згідно результатами дослідження, у пацієнтів 1 групи, основним методом лікування яких була модифікація способу життя, харчування [17] та прийом УДХК, відмічено достовірне зменшення скарг та синдромів, які проявлялись раніше, зокрема нудота, швидка втомлюваність нівелювались найбільшою мірою ($p < 0,05$). При цьому початкові дані обох груп були зіставними: нудота – 72,8 % у першій групі, 85,6 % – у другій групі; швидка втомлюваність – 100 % в обох групах. Ми відмітили позитивну динаміку та значущі зміни після проведеного лікування саме у скаргах на нудоту та швидку втомлюваність обох груп.

У пацієнтів другої групи, яким був додатково призначений метформін, спостерігалась краща динаміка. Зокрема, відчуття слабкості, швидка втомлюваність, зниження апетиту та нудота достовірно зменшились у інтенсивності від початкового рівня. Слід розглядати ці результати як позитивний ефект комплексної терапії із метформіном, адже нівелювання вищеописаних скарг після лікування метформіном відповідає результатам міжнародних досліджень [18]. В обох групах зменшилася кількість скарг на надмірну спрагу, але помітніший регрес був у групі 1. Питний режим був зіставний у пацієнтів обох груп, але цей результат можна пов'язати із початковим наслідком прийому метформіну, що підтверджують дослідження [19].

Метформін може впливати на фізіологію шлунково-кишкового тракту через його вплив на глюкозу та інші метаболічні процеси, може знижувати рівень глюкози в крові, зменшуючи глюконеогенез (утворення глюкози з неглюкозних джерел) та підвищуючи захоплення глюкози м'язами. Це може викликати зміни у рівнях гормонів травлення, таких як інкретини, та впливати на травлення та зворотне всмоктування рідини й електролітів. Зміни у функції шлунково-кишкового тракту пов'язані зі збільшенням діурезу, тобто зі збільшенням виділення рідини з організму через сечовипускання.

За допомогою УЗД дослідження та проведеної еластографії виявлено достовірні зміни у показниках до та після лікування (табл. 2). До лікування збільшення печінки спостерігалось у 91 % та 86 % пацієнтів першої та другої груп відповідно. Надані дані є тотожними та підлягають рівнозначній оцінці подальших результатів. Після проведеного лікування спостерігається тенденція до зменшення печінки при повторному інструментальному контролі – 73 % та 64,3 % у першій та другій групах відповідно.

Показники ехогенності були тотожними на початку дослідження – 82 % у першій групі та 78,6 % у другій групі. Згідно з отриманими результатами, спостерігається позитивна тенденція ($p < 0,05$) у результатах першої групи – 64 % та значущі кореляційні зміни у другій групі – 57,2 % [20].

Підсумовуючи отримані результати, ми можемо відмітити позитивну тенденцію у всіх показниках суб'єктивних та об'єктивних досліджень. А також відмічається значуща кореляційна зміна у показниках ехогенності після контролю проведеного лікування у другій групі, що свідчить про результативність проведеного лікування в обох групах та порівняно вищу ефективність метформіну за більшістю показників.

Оцінюючи результати лабораторних показників, що наведені у таблиці 3, варто відмітити декілька закономірностей. Пацієнти із цукровим діабетом не були включені у дослідження, тому середні показники глюкози наближені до норми та свідчать про наявність лише ІР. Незважаючи на це, саме рівень глюкози є кореляційно значущим у порівнянні до та після лікування. Показники (6,8 \pm 0,9) ммоль/л у першій групі до лікування та (6,7 \pm 0,95) ммоль/л у другій групі є зіставними, при цьому результати через місяць були (5,9 \pm 0,5) ммоль/л у першій групі та (5,3 \pm 0,4) ммоль/л у другій групі, тобто значно відрізнялися. Основною дією метформіну є цукрознижувальна, тому отримані результа-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ти є очікуваними та не суперечать дослідженням [21, 22].

Також відбулися зміни у показниках лептину. У першій групі – (38,5±5,7) нг/мл до лікування та (34,1±4,9) нг/мл – після, та у другій групі (38,7±5,7) нг/мл – до та (32,2±5,3) нг/мл – після. Відмічається зменшення в обох групах, але при використанні метформіну як основного препарату лікування наявна вища тенденція до покращень, що повністю пояснюється додатковими впливами метформіну на вуглеводний обмін та уповільнення процесу всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті, а також встановлена анорексогенна дія метформіну, яку дослідники пов'язують з механізмами впливу метформіну на метаболізм глюкагоноподібного пептиду та лептину [23].

Відбувались також зміни інших лабораторних показників з тенденцією до покращень без значних кореляційних змін.

Підсумовуючи результати лабораторних показників до та після лікування, що представлені в таблиці 3, після трьох місяців лікування показники у обох групах покращились. Кореляційно достовірними можна назвати лише показники глюкози та лептину. Але серед інших показників спостерігається чітка позитивна тенденція, що підтверджує ефективність проведеного лікування та дає можливість продовжити терапію вищезазначеними схемами.

Перевірка показників відбувалась через 3 місяці після початку терапії, що є малим відліком часу для того, щоб показники змогли дати кореляційно значущу відповідь на проведене лікування. Але навіть за цей короткий проміжок часу ми можемо спостерігати динаміку у нормалізації показників саме у другій групі, пацієнти якої приймали метформін. Отримані результати, вірогідно, можна оцінювати, як наявність зв'язку між НАЖхп, лептином та метформіном, адже лікування навіть за короткий термін дало позитивну динаміку.

Висновки. 1. У пацієнтів із НАЖхп, ІР та підвищеним рівнем лептину найчастіше спостерігались

прояви астеновегетативного, диспептичного синдрому – відчуття слабкості (100 %), швидка втомлюваність (100 %), зниження апетиту (82 % та 92,9 %), нудота (72,8 % та 85,8 %), надмірна спрага (54,6 % та 50 %), а також зміни лабораторних показників, таких як рівень білірубину, активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, γ-глутамілтрансферази, підвищений рівень лептину. При УЗД спостерігалась підвищена ехогенність печінки, при еластографії – показник фіброзу склав F0.

2. Модифікація способу життя та прийом вітаміну Е у дозі 800 МО/добу та препарати УДЗК у дозі 250 мг супроводжувалась тенденцією до покращення клініко-лабораторних показників вираження скарг.

3. Лікування схемою, у яку входить метформін, показало кращі результати навіть у короткі терміни (через 3 місяці) після початку терапії. Про це свідчать зменшення суб'єктивної частини – скарг, та об'єктивної частини – інструментальні та лабораторні показники.

4. Найбільш кореляційно достовірними показниками ефективності лікування є показники глюкози та лептину. В групі 1 (лікування без метформіну) до лікування рівень глюкози складав (6,8±0,9) ммоль/л, після – (5,9±0,5) ммоль/л; у групі 2 рівень глюкози до лікування складав (6,7±0,95) ммоль/л, через 3 місяці – (5,3±0,4) ммоль/л. Рівень лептину в першій групі дорівнював (38,5±5,7) нг/мл до лікування та 34,1±4,9 нг/мл – після; у другій групі – 38,7±5,7 нг/мл до та 32,2 ±5,3 нг/мл – після.

Перспективи подальших досліджень. У подальшій роботі планується продовження оцінки ефективності вищезазначених схем терапії у пацієнтів із НАЖХП та підвищеним рівнем лептину та контроль подальших результатів (через 6, 12 місяців після початку терапії). Актуальною є розробка протоколів обстеження та лікування пацієнтів з НАЖхп залежно від показників лептину в крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ioannou G. N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC [Electronic resource] / G. N. Ioannou // Journal of Hepatology. – 2021. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.012 (date of access: 10.08.2023).

2. Рак С. О. Неінфекційна епідемія цукрового діабету [Електронний ресурс] / С. О. Рак // Медсестринство. – 2019. – № 3. – С. 42–44. – Режим доступу: <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2019.3.10682> (дата звернення: 10.08.2023).

3. Radu F. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome - PubMed [Electronic resource] / F. Radu, C.-G. Potcovaru // PubMed. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36832102/> (date of access: 10.08.2023).

4. Sanyal A. J. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Electronic resource] / A. J. Sanyal // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385, No. 17. – P. 1559–1569. DOI: 10.1056/nejmoa2029349 (date of access: 10.08.2023).

5. Seth M. Leptin and obesity [Electronic resource] / M. Seth // Physiology International. – 2020. DOI: 10.1556/2060.2020.00038 (date of access: 10.08.2023).

6. Boutari C. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD [Electronic resource] / C. Boutari, C. S. Mantzoros // Metabolism. – 2020. – Vol. 103. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154028 (date of access: 10.08.2023).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

7. Herman R. Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport [Electronic resource] / R. Herman // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No. 3. – P. 1264. DOI: 10.3390/ijms23031264 (date of access: 10.08.2023).
8. Zhao Han Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis [Electronic resource] / Han Zhao // Reproductive Health. – 2021. – Vol. 18, No. 1. DOI: 10.1186/s12978-021-01207-7 (date of access: 10.08.2023).
9. Lee Jenny Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score, and APRI for NAFLD-related events: a systematic review [Electronic resource] / Jenny Lee // Liver International. – 2020. DOI: 10.1111/liv.14669 (date of access: 10.08.2023).
10. Lee Jenny Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease [Electronic resource] / Jenny Lee // World Journal of Gastroenterology. – 2018. – Vol. 24, No. 19. – P. 2083–2094. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2083 (date of access: 10.08.2023).
11. Holmer Magnus Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet – a randomised controlled trial [Electronic resource] / Magnus Holmer // JHEP Reports. – 2021. – Vol. 3, No. 3. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100256 (date of access: 10.08.2023).
12. Nagashimada M. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease [Electronic resource] / Mayumi Nagashimada, Tsuguhito Ota // IUBMB Life. – 2018. – Vol. 71, No. 4. – P. 516–522. DOI: 1002/iub.1991 (date of access: 10.08.2023).
13. Holmer Magnus The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD [Electronic resource] / Magnus Holmer, Brandon Perumpail // Diseases. – 2018. – Vol. 6, No. 4. – P. 86. DOI: 10.3390/diseases6040086 (date of access: 10.08.2023).
14. Siddiqui Mohammad S. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Electronic resource] / Mohammad S. Siddiqui // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 156–163.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.043 (date of access: 10.08.2023).
15. Destrepes François Quantitative ultrasound, elastography, and machine learning for assessment of steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic liver disease [Electronic resource] / François Destrepes // PLOS ONE. – 2022. – Vol. 17, No. 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0262291 (date of access: 10.08.2023).
16. Kong Wen Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis [Electronic resource] / Wen Kong // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, no. 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0140565 (date of access: 10.08.2023).
17. Pouwels Sjaak Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss [Electronic resource] / Sjaak Pouwels // BMC Endocrine Disorders. – 2022. – Vol. 22, No. 1. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1 (date of access: 10.08.2023).
18. Baeza-Flores Guadalupe Del Carmen Metformin: A Prospective Alternative for the Treatment of Chronic Pain [Electronic resource] / Guadalupe Del Carmen Baeza-Flores // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 11. DOI: 10.3389/fphar.2020.558474 (date of access: 10.08.2023).
19. Hvid Henning Activation of insulin receptors and IGF-1 receptors in COLO-205 colon cancer xenografts by insulin and insulin analogue X10 does not enhance growth under normo- or hypoglycaemic conditions [Electronic resource] / Henning Hvid // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, No. 11. – P. 2447–2457. DOI: 10.1007/s00125-018-4684-1 (date of access: 10.08.2023).
20. Журавльова Л. Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки : навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики : папер. кн. / Л. Журавльова, А. Журавльова, О. Огнєва. – Харків : Медкнига, 2018. – 88 с.
21. Short-term treatment with metformin improves the cardiovascular risk profile in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes mellitus who have a metabolic syndrome and normal glucose tolerance without changes in C-reactive protein or fibrinogen [Electronic resource] / Luis Mauro Alvim de Lima // Clinics. – 2009. – Vol. 64, No. 5. DOI: 10.1590/s1807-59322009000500008 (date of access: 10.08.2023).
22. Sokolova L. K. Механізми дії метформіну за діабету та пов'язаних із діабетом патологій [Електронний ресурс] / L. K. Sokolova, V. M. Pushkarev, O. I. Kovzun // Endokrynologia. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 143–157. – Режим доступу: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-2.143> (дата звернення: 10.08.2023).
23. Lalrawngbawli Annie Effect of metformin on testicular expression and localization of leptin receptor and levels of leptin in the diabetic mice [Electronic resource] / Annie Lalrawngbawli // Molecular Reproduction and Development. – 2020. – Vol. 87, No. 5. – P. 620–629. DOI: 10.1002/mrd.23342 (date of access: 10.08.2023).

REFERENCES

1. Ioannou, G.N. (2021). Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *Journal of Hepatology*. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.012 (date of access: 10.08.2023).
2. Rak, S.O. (2019). Neinfektsiyna epidemiya tsukrovoho diabetu [Non-infectious epidemic of diabetes]. *Medsestrynstvo – Nursing*, 3, 42-44. DOI: 11603/2411-1597.2019.3.10682 (access date: 10.08.2023) [in Ukrainian].
3. Radu, F., & Potcovaru, C.-G. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *PubMed*. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36832102/> (date of access: 10.08.2023).
4. Sanyal, Arun J. (2021). Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Electronic resource]. *New England Journal of Medicine*, 385(17), 1559-1569. DOI: 10.1056/nejmoa2029349 (date of access: 10.08.2023).
5. Seth, M. (2020). Leptin and obesity [Electronic resource]. *Physiology International*. DOI: 10.1556/2060.2020.00038 (date of access: 10.08.2023).
6. Boutari, C., & Mantzoros, Christos, S. (2020). Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення [Electronic resource]. *Metabolism*. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154028 (date of access: 10.08.2023).
7. Herman, Rok (2022). Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport [Electronic resource]. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3). DOI: 10.3390/ijms23031264 (date of access: 10.08.2023).
8. Zhao, Han (2021). Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis [Electronic resource]. *Reproductive Health*, 18(1). DOI: 10.1186/s12978-021-01207-7 (date of access: 10.08.2023).
9. Lee, Jenny (2020). Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score, and APRI for NAFLD-related events: a systematic review [Electronic resource]. *Liver International*. DOI: 10.1111/liv.14669 (date of access: 10.08.2023).
10. Anania, Caterina (2018). Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease [Electronic resource]. *World Journal of Gastroenterology*, 24(19). DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2083 (date of access: 10.08.2023).
11. Holmer, Magnus (2021). Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet – a randomised controlled trial [Electronic resource]. *JHEP Reports*, 3(3). DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100256 (date of access: 10.08.2023).
12. Nagashimada, M. & Ota, Tsuguhito (2018). Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease [Electronic resource]. *IUBMB Life*, 71(4), 516-522. DOI: 10.1002/iub.1991 (date of access: 10.08.2023).
13. Perumpail, Brandon (2018). The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD [Electronic resource]. *Diseases*, 6(4), 86. DOI: 10.3390/diseases6040086 (date of access: 10.08.2023).
14. Siddiqui, Mohammad S. (2019). Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Electronic resource]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(1), 156-163.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.043 (date of access: 10.08.2023).
15. Destrepes, François (2022). Quantitative ultrasound, elastography, and machine learning for assessment of steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic liver disease [Electronic resource]. *PLOS ONE*, 17(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0262291 (date of access: 10.08.2023).
16. Kong, Wen (2015). Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis [Electronic resource]. *PLOS ONE*, 10(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0140565 (date of access: 10.08.2023).
17. Pouwels, Sjaak (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss [Electronic resource]. *BMC Endocrine Disorders*. 22(1). DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1 (date of access: 10.08.2023).
18. Baeza-Flores, Guadalupe Del Carmen (2020). Metformin: A Prospective Alternative for the Treatment of Chronic Pain [Electronic resource]. *Frontiers in Pharmacology*, 11. DOI: 10.3389/fphar.2020.558474 (date of access: 10.08.2023).
19. Hvid, Henning (2018). Activation of insulin receptors and IGF-1 receptors in COLO-205 colon cancer xenografts by insulin and insulin analogue X10 does not enhance growth under normo- or hypoglycaemic conditions [Electronic resource]. *Diabetologia*. 61(11), 2447-2457. DOI: 10.1007/s00125-018-4684-1 (date of access: 10.08.2023).
20. Zhuravlyova, L., Zhuravlyova, A., & Ognieva, O. (2018). *Osnovy diahnozyky, likuvannya ta profilaktyky nealkoholnoyi zhyrovoyi khvoroby pechinky: navchalnyy posibnyk dlya likariv-interniv terapevtiv ta likariv zahalnoyi praktyky [Basics of diagnosis, treatment and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: a study guide for interns of therapists and general practitioners]*. Kharkiv: Medknyga [in Ukrainian].
21. Alvim de Lima, Luis Mauro (2009). Short-term treatment with metformin improves the cardiovascular risk profile in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes mellitus who have a metabolic syndrome and normal glucose tolerance without changes in C-reactive protein or fibrinogen [Electronic resource]. *Clinics*, 64(5). DOI: 10.1590/s1807-59322009000500008 (date of access: 10.08.2023).
22. Sokolova, L.K., Pushkarev, V. M., & Kovzun, O. I. (2020). Mekhanizmy diyi metforminu za diabetu ta povyazanykh iz diabetom patolohiy [Elektronnyy resurs] [Mechanisms of action of metformin in diabetes and diabetes-related pathologies [Electronic resource]]. *Endokrynologia*, 25(2), 143-157. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.143 (access date: 10.08.2023) [in Ukrainian].
23. Lalrawngbawli, Annie (2020). Effect of metformin on testicular expression and localization of leptin receptor and levels of leptin in the diabetic mice [Electronic resource]. *Molecular Reproduction and Development*, 87(5), 620-629. DOI: 10.1002/mrd.23342 (date of access: 10.08.2023).

FEATURES OF THERAPY OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, INSULIN RESISTANCE AND INCREASED LEPTIN LEVELS

©O. A. Kozak, I. Ya. Hospodarskyi

I. Horbachevskiy Ternopil National Medical University

SUMMARY. Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common liver diseases of non-alcoholic origin. The etiological factors responsible for the development and progression of this disease are numerous and not yet fully understood. One of these factors is the elevated level of leptin. This article presents the primary results of treating patients with non-alcoholic fatty liver disease and elevated leptin levels using metformin.

The aim – to investigate the effect of metformin on the severity of steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and elevated leptin levels.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Material and Methods. The research included 25 patients (13 females and 12 males) aged between 35 and 60 years, who were divided into two treatment groups. All patients had signs of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and elevated leptin levels. The inclusion criteria were clinical, instrumental, and laboratory manifestations of steatosis and non-alcoholic fatty liver disease (including the results of validated tests for detecting fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease – Fib-4, NAFLD Fibrometer), insulin resistance (anthropometric data, HOMA index, glucose level) and elevated leptin levels in the blood, the absence of alcohol or diabetes history. The calculation was performed three months after the start of therapy to monitor changes.

Results. The analysis of subjective complaints, laboratory, and instrumental findings showed that the treatment in both groups had a positive trend. It is worth noting that the indicators in group 2, which received metformin, showed a rapid tendency to improve. This is particularly true for glucose levels and leptin levels in the blood. Significant correlation changes were also observed in the patients' self-feeling, complaints, and ultrasound and elastography control checks, namely, a decrease in liver size and echogenicity. It is worth noting the complaints about thirst, which showed opposite results after treatment – this complaint was more often reduced in patients who did not receive metformin. This can be explained by the pharmacokinetics and the action of the drug during the first months of treatment.

Conclusions. The results of the study suggest a correlation between metformin, leptin, and NAFLD, as we observe a positive trend in indicators after a month of metformin use, even compared to the group where metformin was not included in the treatment. These data make it possible to assert that the treatment is effective and observation and control should continue at 6 months, and 1 year from the beginning of treatment.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease; resistance insulin steatosis; leptin; metformin.

Отримано 14.08.2023

Електронна адреса для листування: kozak_oand@tdmu.edu.ua