

## КЛІНІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

©О. А. Козак

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України*

**РЕЗЮМЕ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖхп) є важливою медичною проблемою, яка набула масштабів пандемії у XXI столітті. Хоча дослідження НАЖхп тривають, багато аспектів патогенезу, діагностики та лікування залишаються нез'ясованими. Інсулінорезистентність (ІР) є частим супутнім станом НАЖхп, який має за основу метаболічний синдром, що погіршує прогноз та сприяє швидшому прогресуванню захворювання. Поєднання НАЖхп з ІР також асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, що підкреслює необхідність розуміння клінічного профілю цих пацієнтів для розробки ефективних стратегій лікування та профілактики.

**Мета** – оцінити вираження змін клінічного профілю пацієнтів із неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки та інсулінорезистентністю.

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 137 пацієнтів, серед яких 86 чоловіків та 51 жінка, віком від 18 до 70 років. Пацієнтів обстежували для виключення коморбідних станів, таких як вірусні гепатити, цироз, зловживання алкоголем, токсично- та медикаментозно-асоційовані захворювання печінки, автоімунні захворювання, а також цукровий діабет 1-го або 2-го типу. Діагноз НАЖхп підтверджували за допомогою валідизованих тестів, таких як Fib-4 та NAFLD Fibrometer, а наявність ІР оцінювали через індекс НОМА. Пацієнтів було поділено на дві групи: 1 група – пацієнти з коморбідним перебігом НАЖхп та ІР (n=76), 2 група – пацієнти з ізольованим перебігом НАЖхп (n=61). Групи були зіставні за кількістю пацієнтів, віком та статтю.

**Результати.** В результаті аналізу скарг пацієнтів встановлено, що астеновегетативний синдром був характерним для обох груп пацієнтів, але частіше траплявся у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ІР (90,78 % проти 70,49 %). Скарги на диспептичний синдром також були більш поширеними у цій групі, зокрема, на нудоту і гіркоту в роті. Крім того, пацієнти з коморбідністю частіше повідомляли про сухість у роті та підвищений апетит. Проаналізувавши лабораторні показники, такі як АЛаТ, АСаТ, та коефіцієнт Де Рітиса, було виявлено, що вони підвищені у пацієнтів з ІР, що свідчить про порушення функції печінки. У групі з коморбідністю також спостерігалось зниження загального білка та альбуміну, що може свідчити про зниження синтезувальної функції печінки. Рівень глюкози був вищим у пацієнтів із коморбідністю і корелював з ІР, що підтверджує його роль у патогенезі цього стану. Лептин також був вищим у групі з коморбідністю, що може вказувати на його роль як маркера метаболічних порушень і запалення. Ліпідний спектр крові показав, що всі показники були вищими у пацієнтів із коморбідністю, зокрема тригліцериди та коефіцієнт атерогенності перевищували норми, що свідчить про погіршення метаболічної функції печінки.

**Висновки.** Пацієнти з коморбідністю НАЖхп та ІР частіше скаржаться на загальну слабкість, втому, порушення сну, зниження апетиту, нудоту і гіркоту в роті, що вказує на астеновегетативний і диспептичний синдроми. У групі з поєднаним перебігом спостерігалися підвищені рівні АЛаТ, АСаТ, співвідношення Де Рітиса, загального білірубину та знижені рівні загального білка та альбуміну, що свідчить про порушення функції печінки. Лептин був значно вищим у групі з коморбідністю НАЖхп та ІР, тому цей показник може слугувати маркером прогнозування перебігу захворювання. Показники ліпідного спектра крові показали достовірний зв'язок з ІР у пацієнтів із НАЖхп, що вказує на порушення метаболічної функції печінки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неалкогольний стеатогепатит; печінка; альбумін; метаболічний синдром; ліпідний обмін; ліпідограма; інсулінорезистентність.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖхп), або неалкогольний стеатогепатит, є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, яка набула масштабів пандемії у XXI столітті [1]. За останні десятиліття поширеність цього захворювання значно зросла, що пояснюється змінами способу життя, дієтичними звичками та збільшенням кількості людей з надмірною вагою та ожирінням [2]. Попри значний прогрес у вивченні НАЖхп, залишається багато невирішених питань щодо патогенезу, діагностики та ефективного лікування цього захворювання. На сьогоднішній день існує багато досліджень, присвяче-

них ролі генетичних факторів, метаболічних змін, а також впливу способу життя на розвиток та прогресування НАЖхп. Особливу увагу науковці приділяють ознакам та методам корекції стеатозу, стеатогепатиту та стеатогепатозу. Однак, незважаючи на інтенсивні дослідження, точні механізми, що лежать в основі цього захворювання, залишаються недостатньо вивченими. Особливу увагу в контексті НАЖхп привертає інсулінорезистентність (ІР), яка часто супроводжує це захворювання і є важливим обтяжуючим фактором [3, 4]. ІР можна розглядати, як самостійний стан, або як частину метаболічного синдрому, головним ком-

понентом якого вона є. IP не лише ускладнює перебіг НАЖхп, а й прискорює прогресування його ускладнень, таких як НАСГ та цироз [5]. Крім того, поєднання НАЖхп з IP асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, що додатково погіршує прогноз для пацієнтів [6].

Діагностика НАЖхп у поєднанні з IP вимагають особливого підходу. Пацієнти з цією коморбідністю потребують ретельного медичного обстеження та спостереження.

Розуміння клінічного профілю пацієнтів з цією коморбідністю, а також факторів, що впливають на прогресування захворювання, є ключовим для розробки ефективних стратегій лікування і профілактики.

**Мета** – оцінити вираження змін клінічного профілю пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та інсулінорезистентністю.

**Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було обстежено 137 пацієнтів. Серед обстежених було 86 чоловіків та 51 жінка віком від 18 до 70 років.

Усіх пацієнтів було обстежено для виключення коморбідних станів та ускладнень, що могли б впливати на достовірність результатів дослідження, зокрема, критеріями виключення стали: наявність вірусних гепатитів (асоційовані з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією), цирозу печінки, зловживання алкоголем (споживання більше встановлених законодавством норм, що складає для чоловіків >30 г

етанолу/добу, для жінок > 20 г етанолу/добу, або інші алкогольні напої при перерахунку на етанол), токсично- та медикаментозно- асоційовані захворювання печінки, захворювання печінки аутоімунного генезу, використання медикаментів, які можуть бути додатковими причинами проявів цитолітичного, мезенхімально-запального та холестатичного синдромів; наявність хронічних захворювань у стадії декомпенсації або загострення, цукровий діабет 1-го або 2-го типу.

У дослідження включені пацієнти, які за отриманими результатами мали підтверджені діагнози НАЖхп (у тому числі результати валідизованих тестів для виявлення фіброзу при НАЖХП – Fib-4, NAFLD Fibrometer) та IP (підвищення рівня інсуліну та розрахунок індексу НОМА).

Після первинного обстеження всіх пацієнтів було поділено на 2 групи – 1 група – пацієнти з коморбідним перебігом НАЖхп та IP (n=76), 2 група – пацієнти з ізольованим перебігом НАЖхп (n=61). Обидві групи були зіставні за кількістю пацієнтів, розподілом за віком та статтю.

**Результати й обговорення.** Під час обстеження пацієнтів були виявлені скарги на загальну слабкість, швидку втомлюваність, а також порушення сну [7, 8], що разом складають астеновегетативний синдром. Цей синдром був характерним для пацієнтів обох груп, відмічався у 90,78 % першої групи та у 70,49 % другої групи, але на 20,29 % переважав у групі 1 (з коморбідним перебігом НАЖхп та IP) (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняльний аналіз клінічних проявів у пацієнтів з НАЖхп та IP

Клінічний симптом або синдром	Кількість пацієнтів з наявними скаргами або синдромами			
	пацієнти з НАЖхп та IP (n=76)		пацієнти з НАЖхп (n=61)	
	абс.	%	абс.	%
<b>Астеновегетативний синдром</b>	69	90,78	43	70,49
Загальна слабкість	67	88,15	41	67,21
Швидка втомлюваність	56	73,68	27	44,26
Порушення сну	38	50	10	16,39
<b>Диспептичний синдром</b>	42	55,26	25	40,98
Зниження апетиту	15	19,74	16	26,23
Нудота	28	36,84	9	14,75
Гіркота у роті	18	23,68	5	8,20
Підвищення апетиту	52	68,42	17	27,87
Сухість у роті	38	50	3	4,91

Крім того, у пацієнтів були скарги на гіркоту в роті, нудоту та зниження апетиту, що можна віднести до диспептичного синдрому. У групі з коморбідністю було більше скарг на нудоту (на 22,09 %) і гіркоту в роті (на 15,48 %), порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом. Скарги на зниження апетиту були частіше присутні у групі з ізольованим перебігом (на 6,49 %). З урахуванням цих особли-

востей можна стверджувати, що симптоми диспептичного синдрому частіше траплялися у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань (на 14,28 %) (див. табл. 1). Ознаки диспептичного синдрому, описані вище, мали достовірний зв'язок з астеновегетативним синдромом, що може вказувати на ймовірний патофізіологічний механізм їх виникнення або взаємозв'язок ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ).

Крім того, у 50 % пацієнтів з коморбідністю спостерігали скарги на сухість у роті, що на 45,09 % більше, ніж у пацієнтів з НАЖХП, а також на 40,55 % частіше вони повідомляли про підвищений апетит. Ці скарги були більш характерними для пацієнтів з інсулінорезистентністю та мали між собою достовірний тісний зв'язок ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ), що вказує на патогенетичні особливості виникнення і розвитку цього стану (див. табл. 1).

Оцінюючи лабораторні показники пацієнтів обох груп, бачимо, що такі основні маркери функціонального стану печінки, як АЛаТ, АСаТ, а також

індекс Де Рітіса демонструють підвищення показників залежно від наявності ІР у пацієнтів. Так, у групі 1, у якій пацієнти мають коморбідність НАЖхп та ІР, значення АЛаТ вищі, ніж у пацієнтів групи 2, з ізольованим перебігом НАЖхп, на 13,82 Од/л, а значення АСаТ – на 11,8 Од/л [9]. А рівень коефіцієнта Де Рітіса вищий у групі хворих з ізольованим перебігом НАЖхп на 0,3, що свідчить про зниження функціональної здатності печінки у групі з нижчим показником [10]. Слід відмітити, що між показниками АЛаТ та АСаТ у обох групах виявлений значущий кореляційний зв'язок ( $r=0,95$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2. Результати лабораторних показників пацієнтів

Показник	Групи пацієнтів	
	група 1 ( НАЖхп та ІР) (n=76)	група 2 (НАЖхп) (n=61)
АЛаТ, Од/л	61,16±6,98*	47,34±9,72*
АСаТ, Од/л	56,92±4,76*	45,12±8,16*
Коефіцієнт Де Рітіса	0,93±0,04*	0,96±0,06*
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,15±1,94*	18,08±2,15*
Загальний білок, г/л	68,7±2,84*	73,32±3,38*
Альбумін, г/л	39,37±1,98*	43,24±2,22*
Глюкоза, ммоль/л	6,13±0,34*	4,83±0,45
Лептин, нг/мл	21,61±10,73*	9,92±7,32*

\*Примітка. Достовірність різниці розрахована за критерієм Манна-Уїтні –  $p<0,05$ .

Важливі також зміни показника загального білірубину – у групі з коморбідністю він був нижчим на 3,93 мкмоль/л. Це може свідчити про порушення синтезувальної функції печінки, зокрема метаболічної, адже пошкоджені клітини печінки при цирозі можуть мати знижену здатність до нормальної роботи, включаючи метаболізм білірубину [11]. Цей фактор також може сприяти зниженню загального рівня білірубину, може бути пов'язаним із тяжчим перебігом НАЖхп [12].

Зниженням у групі 1, порівняно з групою 2, характеризуються також показники загального білка на 4,62 г/л та альбуміну – 3,87 г/л. Ці зміни можуть свідчити про порушення синтезувальної функції печінки [13], адже печінка є основним органом, що синтезує білки плазми, включаючи альбумін. У разі порушення цієї функції значна частина функціонуючої печінкової тканини замінюється фіброзною тканиною, що значно знижує здатність печінки виробляти білки [14]. Це призводить до зниження рівня як загального білка, так і альбуміну в крові. Крім того, виявлено тісний достовірний зв'язок між рівнем загального білка та альбуміну в обох групах ( $r=0,95$ ,  $p<0,05$ ) (див. табл. 2).

Рівень глюкози був достовірно вищим саме у пацієнтів із коморбідним перебігом та корелював із наявністю у них ІР ( $r=0,83$ ,  $p<0,05$ ), що підтвер-

джує патогенетичні особливості виникнення та розвитку ІР у даної групи пацієнтів [15].

Незважаючи на те, що рівень лептину у першій групі пацієнтів був вищим на 11,69 нг/мл, що додатково підтверджує наявність у них ІР, потрібно зазначити, що середній показник лептину у групі 2 був близько верхньої межі норми [16]. Це дозволяє стверджувати, що даний показник є не лише маркером метаболічних порушень та інсулінорезистентності, а й маркером запалення та порушень метаболічної функції печінки, який можна використовувати у якості предиктора виникнення та маркера розвитку й прогнозування навіть ізольованого перебігу НАЖхп [17–19].

Після оцінки ліпідного спектра крові пацієнтів обох груп були виявлені певні особливості. Зокрема, всі показники ліпідного спектра крові були вищими саме у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖхп та ІР. Незважаючи на те, що лише показники КА та тригліцеридів перевищували лабораторні норми у групі 1, а саме – (1,82±0,39) ммоль/л тригліцериди та 4,68±1,65 коефіцієнт атерогенності – та чітко вказували на погіршення метаболічної функції печінки, варто відзначити й те, що інші показники даної групи були на верхній межі норми, що свідчить про порушення метаболічної функції печінки та імовірність запалення, а також

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення про імовірний розвиток метаболічного синдрому [20, 21]. Між ІР та показниками загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ встановлені достовірні зв'язки ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ); а між ІР та ЛПВЩ зворотний зв'язок ( $r=-0,44$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 3).

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну пацієнтів

Показник	Група пацієнтів	
	група 1 ( НАЖхп та ІР) (n=76)	група 2 (НАЖхп) (n=61)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,33±0,59*	4,41±0,67*
Тригліцериди, ммоль/л	1,82±0,39*	1,3±0,28*
ЛПВЩ, ммоль/л	1±0,25*	1,39±0,39*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,74±0,63*	2,62±0,36*
Коефіцієнт атерогенності	4,68±1,65*	2,52±1,34*

\*Примітка. Достовірність різниці розрахована за критерієм Манна-Уїтні –  $p<0,05$ .

**Висновки.** 1. У пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖхп та ІР частіше спостерігались скарги на загальну слабкість, швидку втомлюваність, порушення сну та зниження апетиту, нудоту, гіркоту в роті, які можна віднести до астеновегетативного та диспептичного синдромів, відповідно.

2. Вищими, порівняно з групою ізольованого перебігу, були такі показники біохімічного аналізу крові: АЛат, АСаТ, коефіцієнт Де Рітіса, що свідчить про порушення функціонального стану печінки, загального білірубину, як маркера порушення синтезувальної функції печінки. Зниження таких показників, як загальний білок та альбумін, у даній групі може бути ознакою порушень синтезувальної функції печінки.

3. Рівень лептину був значно вищим у групі із поєднанням НАЖхп та ІР, але у групі з ізольованим перебігом знаходився на верхній межі норми, що дає можливість розглядати цей показник

в якості предиктора виникнення та маркера розвитку й прогнозування навіть ізольованого перебігу НАЖхп.

4. Показники ліпідного спектра крові мають достовірні зв'язки із наявністю ІР у пацієнтів з НАЖхп та можуть свідчити не лише про наявність ІР, а й про порушення метаболічної функції печінки.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується поглиблене вивчення впливу ІР на показники біохімічного та ліпідного профілю крові, а також додаткове вивчення маркерів запалення, за допомогою яких можна покращити діагностику та раннє виявлення НАЖхп з ізольованим перебігом або у поєднанні з ІР. Також планується поглиблене вивчення лептину як предиктора виникнення та маркера прогнозування НАЖхп, пошук достовірних кореляційних зв'язків з іншими показниками крові, рівнями фіброзу та стеатозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Shah P. A. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge / P. A. Shah, R. Patil, S. A. Harrison // *Hepatology*. – 2023. No. 77(1). – P. 323–338. DOI: 10.1002/hep.32542.
2. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity / H. Tilg, T. E. Adolph, M. Dudek, Knolle P. // *Nature metabolism*. – 2021. – No. 3 (12). – P. 1596–1607. DOI: 10.1038/s42255-021-00501-9.
3. Fujii H. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / H. Fujii, N. Kawada // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – No. 21 (11). – P. 3863. DOI: 10.3390/ijms21113863.
4. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / D. M. Tanase, E. M. Gosav, C. Costea [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2020. – 3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196.
5. Role of Insulin Resistance in MAFLD / Y. Sakurai, N. Kubota, T. Yamauchi, T. Kadowaki // *International journal*

- of molecular sciences. – 2021. – No. 22(8). DOI: 10.3390/ijms22084156.
6. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease / M. A. Hill, Y. Yang, L. Zhang [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2021. – No.119. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
7. Sleep Duration, Sleep Quality, and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study / Y. J. Um, Y. Chang, H. S. Jung [et al.] // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2021. – No. 12 (10). DOI: 10.14309/ctg.0000000000000417.
8. Non-alcoholic fatty liver disease and sleep disorders / L. F. Bu, C. Y. Xiong, J. Y. Zhong [et al.] // *World J Hepatol*. – 2024. – No. 16 (3). – P. 304–315. DOI: 10.4254/wjh.v16.i3.304.
9. Effectiveness of the ALT/AST ratio for predicting insulin resistance in a Korean population: A large-scale, cross-sectional cohort study / S. K. Han, M. J. Seo, T. Lee, M. Y. Kim // *PLOS ONE*. – 2024. – No. 19 (5). – P. e0303333. DOI: 10.1371/journal.pone.0303333.

10. Thong V. D. Correlation of Serum Transaminase Levels with Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography in Vietnamese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / V. D. Thong, B. T. H. Quynh // *Int J Gen Med.* – 2021. – No. 14. – P. 1349–1355. DOI: 10.2147/IJGM.S309311.
11. Total Bilirubin Levels in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and All-cause and Cause-specific Mortality in US Adults / K. Moss, B. B. Dennis L. Naji [et al.] // *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD.* – 2023. – No. 32 (3). – P. 323–331. DOI: 10.15403/jgld-4732.
12. Association of Serum Bilirubin With Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Liang, Z. Yu, L. Bai [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2022. – No. 13. DOI: 10.3389/fendo.2022.869579.
13. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care / P. Sripongpan, W. R. Kim, A. Mannalithara [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.).* – 2023. – No. 77 (1). – P. 256–267. DOI: 10.1002/hep.32545.
14. Association of Serum Albumin Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease / H. Takahashi, M. Kawanaka, H. Fujii [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – No. 15 (9). DOI: 10.3390/nu15092014.
15. Nogueira J. P. Role of Insulin Resistance in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in People With Type 2 Diabetes: From Bench to Patient Care / J. P. Nogueira, K. Cusi // *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association.* – 2024. – No. 37 (1). – P. 20–28. DOI: 10.2337/dsi23-0013.
16. Association between leptin and NAFLD: a two-sample Mendelian randomization study / Z. Guo, H. Du, Y. Guo [et al.] // *European journal of medical research.* – 2023. – No. 28 (1). DOI: 10.1186/s40001-023-01147-x.
17. Lee K. C. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis / K. C. Lee, P. S. Wu, H. C. Lin // *Clinical and molecular hepatology.* – 2023. – No. 29 (1). – P. 77–98. DOI: 10.3350/cmh.2022.0237.
18. Interactions between leptin and insulin resistance in patients with prediabetes, with and without NAFLD / S. Bungau, T. Behl, D. M. Tit [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2020. – No. 20 (6). – P. 197. DOI: 10.3892/etm.2020.9327.
19. Comparative and Predictive Significance of Serum Leptin Levels in Non-alcoholic Fatty Liver Disease / M. Qamar, A. Fatima, A. Tauseef [et al.] // *Cureus.* – 2024. – No. 16 (4). DOI: 10.7759/cureus.57943.
20. Deprince A. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease / A. Deprince, J. T. Haas, B. Staels // *Molecular metabolism.* – 2020. – No. 42. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101092.
21. Semova I. Triglycerides in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Guilty Until Proven Innocent / I. Semova, S. B. Biddinger // *Trends in pharmacological sciences.* – 2021. – No. 42 (3). – P. 183–190. DOI: 10.1016/j.tips.2020.12.001.

#### REFERENCES

1. Shah, P. A., Patil, R., & Harrison, S. A. (2023). NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(1), 323-338. DOI: 10.1002/hep.32542
2. Tilg, H., Adolph, T. E., Dudek, M., & Knolle, P. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nature metabolism*, 3(12), 1596–1607. DOI: 10.1038/s42255-021-00501-9
3. Fujii, H., Kawada, N., & Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld (2020). The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 3863. DOI: 10.3390/ijms21113863
4. Tanase, D. M., Gosav, E. M., Costea, C. F., Ciocoiu, M., Lacatusu, C. M., Maranduca, M. A., Ouatu, A., & Floria, M. (2020). The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of diabetes research*, 2020, 3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196
5. Sakurai, Y., Kubota, N., Yamauchi, T., & Kadowaki, T. (2021). Role of Insulin Resistance in MAFLD. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4156. DOI: 10.3390/ijms22084156
6. Hill, M. A., Yang, Y., Zhang, L., Sun, Z., Jia, G., Parrish, A. R., & Sowers, J. R. (2021). Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism: clinical and experimental*, 119, 154766. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154766
7. Um, Y. J., Chang, Y., Jung, H. S., Cho, I. Y., Shin, J. H., Shin, H., Wild, S. H., Byrne, C. D., & Ryu, S. (2021). Sleep Duration, Sleep Quality, and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *Clinical and translational gastroenterology*, 12(10), e00417. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000417
8. Bu, L. F., Xiong, C. Y., Zhong, J. Y., Xiong, Y., Li, D. M., Hong, F. F., Yang, S. L. (2024). Non-alcoholic fatty liver disease and sleep disorders. *World J Hepatol*, 16(3), 304-315. DOI: 10.4254/wjh.v16.i3.304
9. Han, S. K., Seo, M. J., Lee, T., & Kim, M. Y. (2024) Effectiveness of the ALT/AST ratio for predicting insulin resistance in a Korean population: A large-scale, cross-sectional cohort study. *PLOS ONE*, 19(5), e0303333. DOI: 10.1371/journal.pone.0303333
10. Thong, V. D., Quynh, B. T. H. (2021) Correlation of Serum Transaminase Levels with Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography in Vietnamese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Gen Med.*, 14, 1349-1355. DOI: 10.2147/IJGM.S309311
11. Moss, K., Dennis, B. B., Naji, L., Ahmed, A., & Kim, D. (2023). Total Bilirubin Levels in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and All- cause and Cause-specific Mortality in US Adults. *Journal of gastrointestinal and liver diseases. JGLD*, 32(3), 323–331. DOI: 10.15403/jgld-4732
12. Liang, C., Yu, Z., Bai, L., Hou, W., Tang, S., Zhang, W., Chen, X., Hu, Z., Duan, Z., and Zheng, S. (2022) Association of Serum Bilirubin With Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol*, 13, 869579. DOI: 10.3389/fendo.2022.869579
13. Sripongpan, P., Kim, W.R., Mannalithara, A., Charu, V., Vidovszky, A., Asch, S., Desai, M., Kim, S.H., & Kwong, A.J. (2023). The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(1), 256-267. DOI: 10.1002/hep.32545
14. Takahashi, H., Kawanaka, M., Fujii, H., Iwaki, M., Hayashi, H., Toyoda, H., Oeda, S., Hyogo, H., Morishita, A.,

Munekage, K., Kawata, K., Tsutsumi, T., Sawada, K., Maeshiro, T., Tobita, H., Yoshida, Y., Naito, M., Araki, A., Arakaki, S., Kawaguchi, T., ... Japan Study Group Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Jsg-NaflD (2023). Association of Serum Albumin Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 15(9), 2014. DOI: 10.3390/nu15092014

15. Nogueira, J. P., & Cusi, K. (2024). Role of Insulin Resistance in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in People With Type 2 Diabetes: From Bench to Patient Care. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*, 37(1), 20-28. DOI: 10.2337/dsi23-0013

16. Guo, Z., Du, H., Guo, Y., Jin, Q., Liu, R., Yun, Z., Zhang, J., Li, X., & Ye, Y. (2023). Association between leptin and NAFLD: a two-sample Mendelian randomization study. *European journal of medical research*, 28(1), 215. DOI: 10.1186/s40001-023-01147-x

17. Lee, K. C., Wu, P. S., & Lin, H. C. (2023). Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and

its fibrosis. *Clinical and molecular hepatology*, 29(1), 77-98. DOI: 10.3350/cmh.2022.0237

18. Bungau, S., Behl, T., Tit, D.M., Banica, F., Bratu, O.G., Diaconu, C.C., Nistor-Cseppento, C.D., Bustea, C., Aron, R.A.C., & Vesa, C.M. (2020). Interactions between leptin and insulin resistance in patients with prediabetes, with and without NAFLD. *Experimental and therapeutic medicine*, 20(6), 197. DOI: 10.3892/etm.2020.9327

19. Qamar, M., Fatima, A., Tauseef, A., Yousufzai, M.I., Liaqat, I., & Naqvi, Q. (2024). Comparative and Predictive Significance of Serum Leptin Levels in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*, 16(4), e57943. DOI: 10.7759/cureus.57943

20. Deprince, A., Haas, J. T., & Staels, B. (2020). Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Molecular metabolism*, 42, 101092. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101092

21. Semova, I., & Biddinger, S. B. (2021). Triglycerides in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Guilty Until Proven Innocent. *Trends in pharmacological sciences*, 42(3), 183-190. DOI: 10.1016/j.tips.2020.12.001

## CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND INSULIN RESISTANCE

©O. A. Kozak

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine*

**SUMMARY.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a significant medical concern that has reached pandemic proportions in the 21st century. While research on NAFLD continues, many aspects of its pathogenesis, diagnosis, and treatment remain unclear. Insulin resistance (IR) is a common comorbidity of NAFLD, grounded in metabolic syndrome, worsening prognosis and accelerating disease progression. The combination of NAFLD and IR is also associated with an increased risk of cardiovascular diseases, underscoring the need to understand the clinical profile of these patients to develop effective treatment and prevention strategies.

**The aim** – to evaluate the clinical profile changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance.

**Material and Methods.** The study involved 137 patients, including 86 men and 51 women aged 18 to 70 years. Patients were screened to exclude comorbid conditions such as viral hepatitis, cirrhosis, alcohol abuse, toxic and drug-associated liver diseases, autoimmune diseases, and type 1 or 2 diabetes. NAFLD diagnosis was confirmed using validated tests like Fib-4 and NAFLD Fibrometer, while IR was assessed using the HOMA index. Patients were divided into two groups: Group 1 – patients with comorbid NAFLD and IR (n=76), and Group 2 – patients with isolated NAFLD (n=61). The groups were comparable in terms of the number of patients, age, and gender.

**Results.** Asthenovegetative syndrome was common in both groups, but more frequent among patients with comorbid NAFLD and IR (90.78 % vs. 70.49 %). Complaints of dyspeptic syndrome, including nausea and bitterness in the mouth, were also more prevalent in this group. Additionally, patients with comorbidities more often reported dry mouth and increased appetite. Laboratory tests, such as ALT, AST, and the De Ritis ratio, were elevated in patients with IR, indicating liver dysfunction. The comorbid group also showed decreased total protein and albumin levels, suggesting impaired liver synthetic function. Glucose levels were higher in the comorbid group and correlated with IR, confirming its role in the pathogenesis of this condition. Leptin levels were also elevated in the comorbid group, potentially serving as a marker for metabolic disturbances and inflammation. Lipid profiles indicated that all parameters were higher in patients with comorbidities, with triglycerides and atherogenic index exceeding normal ranges, indicating impaired liver metabolic function.

**Conclusions.** Patients with comorbid NAFLD and IR more frequently reported general weakness, fatigue, sleep disturbances, loss of appetite, nausea, and bitterness in the mouth, indicating asthenovegetative and dyspeptic syndromes. The combined disease group exhibited elevated levels of ALT, AST, De Ritis ratio, total bilirubin, and decreased levels of total protein and albumin, indicating liver dysfunction. Leptin levels were significantly higher in the comorbid group and may serve as a marker for disease progression. The lipid profile parameters showed a significant correlation with IR in NAFLD patients, indicating impaired liver metabolic function.

**KEY WORDS:** non-alcoholic steatohepatitis; liver; albumin; metabolic syndrome; lipid metabolism; lipidogram; steatohepatosis; insulin resistance.

Отримано 17.07.2024

Електронна адреса для листування: kozak\_oand@tdmu.edu.ua