

Важливість глікемічного контролю при неалкогольній жировій хворобі печінки



С. М. Ткач^{1, 2}, В. І. Паньків¹, А. Е. Дорофєєв², В. С. Юзвенко¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

За поширенням неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) набула масштабу пандемії. Вражає одну з чотирьох осіб у популяції. Близько 60 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу мають НАЖХП [1—4]. Термін НАЖХП охоплює спектр уражень печінки різного ступеня тяжкості — від ізольованого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) з фіброзом або без нього [5]. Наявність НАСГ підвищує ризик прогресування фіброзу до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), тому в розвинених країнах наявність НАЖХП/НАСГ є основним показанням до трансплантації печінки [6]. Вищий ступінь стеатозу, запалення і балонування гепатоцитів посилює тяжкість стеатогепатиту, що асоціюється з прогресуванням фіброзу печінки — предиктора пов'язаних з печінкою захворюваності та смертності [7, 8].

Цукровий діабет 2 типу також розглядається як чинник ризику розвитку НАЖХП/НАСГ і є важливим предиктором розвитку та прогресування фіброзу, ГЦК і зумовленої ними смертності [9—12]. З іншого боку, наявність НАЖХП призводить до розвитку ЦД 2 типу. Попри чіткий зв'язок між НАЖХП та ЦД 2 типу, мало зрозуміло, як контроль глікемії впливає на клініко-морфологічну тяжкість і пов'язаний ризик прогресування НАЖХП та НАСГ. Хоча цукрознижу-

вальні препарати використовують у лікуванні НАСГ, не з'ясовано, чи має зниження рівня глюкози терапевтичні переваги порівняно з іншими видами лікування. Крім того, вміст печінкових амінотрансфераз є нормальним у понад 70 % пацієнтів з ЦД 2 типу та гістологічно підтвердженим НАСГ, що обмежує можливість констатувати вплив зниження рівня глюкози на тяжкість НАСГ за допомогою неінвазивних сурогатних маркерів активності захворювання [13, 14]. Тому слід провести дослідження значення контролю глікемії при НАЖХП/НАСГ порівняно з контролем при ЦД.

Мета роботи — вивчити зв'язок між глікемічним контролем (за середнім рівнем гемоглобіну А1с) та розвитком і виразністю неалкогольної жирової хвороби печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України обстежено 113 пацієнтів віком від 18 до 74 років, які відповідали таким критеріям: діагноз НАЖХП/НАСГ, підтверджений за допомогою мультимодального ультразвукового дослідження (УЗД) та/або стійкого підвищення рівня трансаміназ при двох вимірюваннях та більше, принаймні одне задокументоване значення гемоглобіну

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>; Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; Дорофєєв Андрій Едуардович, д. мед. н. проф. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4280-1474>; Юзвенко Віолета Сергіївна, лікар-інтерн. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5562-4406>

A1c (HbA1c) протягом 90 днів до встановлення клінічного діагнозу НАЖХП/НАСГ.

Критерії вилучення: поточне споживання алкоголю ≥ 14 порцій на тиждень для чоловіків і ≥ 7 порцій на тиждень для жінок, серологічні докази наявності альтернативних форм хронічних захворювань печінки (хронічний вірусний гепатит, первинний біліарний цироз, автоімунний гепатит, гемохроматоз, хвороба Вільсона), наявність в анамнезі баріатричної хірургії. У дослідження не залучали пацієнтів з явними ознаками цирозу.

Діагноз ЦД 2 типу установлювали за такими критеріями: вміст HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль), принаймні два значення глюкози натще $\geq 7,0$ ммоль/л з інтервалом понад 6 міс, наявність діагнозу ЦД 2 типу, підтвердженого лікарем в історії хвороби, або постійне застосування цукрознижувальних засобів.

Залежно від нозології пацієнтів з НАЖХП рандомізували на дві групи: перша (n = 61) — з простим стеатозом, друга (n = 52) — з НАСГ. Контрольну групу утворено із 30 умовно здорових осіб (табл. 1).

Усім хворим проводили клініко-анамнестичне, загальноклінічне і біохімічне дослідження з визначенням показників печінкових проб та ліпідного спектру, рівня HbA1c та глюкози натще, мультимо-

дальне УЗД з визначенням стеатозу (стеатометрія) і фіброзу (еластографія) печінки (апарат Sonius «Sonoline»). Виразність стеатозу оцінювали при стеатометрії за ступенем згасання ультразвуку (S1 — S2 — S3), виразність фіброзу печінки — при еластографії за ступенем жорсткості паренхіми (F1 — F4).

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 4 від 16.11.2021).

Для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середнього арифметичного значення та стандартної похибки середнього арифметичного значення) та оцінкою їх варіабельності. Статистичну обробку зазначених параметрів проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ

У 58 (51,3 %) пацієнтів діагностовано ЦД 2 типу, у 62 (54,9 %) — ожиріння різного ступеня. Середній вік хворих становив $(49,6 \pm 11,5)$ року. Серед пацієнтів переважали жінки (55,8 %; n = 63). Пацієнти з ЦД

Таблиця 1

Базова характеристика хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки/неалкогольний стеатогепатит

Показник	Група 1 (n = 61)	Група 2 (n = 52)	Контрольна група (n = 30)
Жінки/чоловіки	33/28	30/22	15/15
Середній вік, роки	$50,1 \pm 12,1$	$49,4 \pm 11,4$	$38,1 \pm 13,2$
ЦД 2 типу	30 (49,2 %)	28 (53,8 %)	–
Ожиріння	32 (52,5 %)	30 (57,7 %)	–
Індекс маси тіла, кг/м ²	$30,9 \pm 2,8$	$33,5 \pm 2,9$	$25,1 \pm 2,8$
Аланінамінотрансфераза, ммоль/л	$38,0 \pm 0,40^*$	$72,6 \pm 0,60$	$32,6 \pm 0,38$
Аспартатамінотрансфераза, ммоль/л	$36,1 \pm 0,40^*$	$63,1 \pm 0,70$	$35,2 \pm 0,72$
Лужна фосфатаза, ммоль/л	$72,2 \pm 8,4^{*#}$	$102,4 \pm 10,4$	$52,2 \pm 4,8$
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,8 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,4$
HbA1c, %	$6,5 \pm 0,4^{*#}$	$8,5 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,4$
Тригліцериди, ммоль/л	$3,2 \pm 0,21^{\#}$	$3,5 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,26$
Краніокаудальний розмір правої частки печінки, см	$15,2 \pm 1,4$	$16,8 \pm 1,6$	$13,1 \pm 1,1$
Виразність стеатозу, ум. од.	$1,88 \pm 0,18^{\#}$	$2,0 \pm 0,21$	$1,28 \pm 0,22$
Жорсткість печінки, кПа	$6,2 \pm 0,6^*$	$8,3 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,9$

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо групи 2 ($p < 0,01$).

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ($p < 0,01$).

були старші за осіб без ЦД 2 типу (53,4 та 44,2 року) і також частіше були жінками (63,5 та 48,0 %, $p < 0,01$). У 61 (54 %) хворого діагностовано простий стеатоз печінки, у 52 (46 %) — стеатогепатит з фіброзом печінки або без нього. Фіброз печінки I—II стадії (F1—F2) зареєстрували у 30 (57,7 %) хворих на НАСГ, фіброз F3—F4 — у 10 (19,2 %). Постійно отримували метформін 38 (65,5 %) хворих на ЦД 2 типу.

Медіана вмісту HbA1c у загальній вибірці до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ становила 6,0 % (42 ммоль/моль), а у хворих на ЦД 2 типу — 6,9 % (52 ммоль/моль). Порівняно з особами без ЦД у хворих на ЦД 2 типу була вищою медіана індексу маси тіла (30,3 і 33,1 кг/м²; $p < 0,01$), рівня аланінаміно-трансферази (АЛТ) (57,8 і 88,2 ммоль/л, $p < 0,01$), лужної фосфатази (ЛФ) (39,7 та 57,2 ммоль/л, $p < 0,01$) і тригліцеридів (3,3 та 2,6 ммоль/л, $p < 0,01$).

Залежно від середнього рівня HbA1c до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ виділено три підгрупи — з добрим, помірним та поганим глікемічним контролем (середні значення HbA1c становили відповідно 6,5, 7,6 і 10,0 %; табл. 2).

У більшості хворих зі встановленим НАСГ (40 (76,9 %)) попередній глікемічний контроль, визначений за рівнем HbA1c, був помірним або поганим. Серед пацієнтів з добрим глікемічним контролем у 62,3 % виявлено простий стеатоз, а НАСГ за клініко-біохімічними критеріями не підтверджувався. Показники АЛТ, ЛФ і тригліцеридів у хворих з добрим глікемічним контролем не перевищували

нормальних значень, тоді як у пацієнтів з помірним та поганим глікемічним контролем діагностовано цитолітичний синдром на підставі статистично значущого підвищення рівня трансаміназ понад норму.

Фіброз печінки (F1-F4) визначено у 8 (20 %) хворих з добрим глікемічним контролем, тоді як при помірному та поганому глікемічному контролі — у більшості пацієнтів (32 (80 %), $p < 0,001$). Виразний фіброз печінки (F3—F4) діагностували лише у хворих із помірним та поганим глікемічним контролем. Більшість випадків фіброзу печінки (55 %) відзначено при помірному (рівень HbA1c не перевищував 7,6 %), а не при поганому глікемічному контролі (10 %). Таким чином, наявність ЦД, а також помірний або поганий глікемічний контроль були пов'язані з найвищими шансами підвищення рівня АЛТ, ЛФ і тригліцеридів, розвитку НАСГ та фіброзу печінки, а також зі збільшенням тяжкості фіброзу.

ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що контроль глікемії, який передував діагнозу НАЖХП/НАСГ, так само, як і рівень HbA1c, був лінійно пов'язаний з ризиком розвитку НАСГ, фіброзом печінки і тяжкістю фіброзу. Хворі з недостатнім контролем глікемії мали вищі шанси збільшення виразності цитолітичного синдрому та розвитку фіброзу печінки, ніж особи з добрим контролем. Здатність розрізняти зв'язок між поганим і добрим/недостатнім глікемічним контролем та ймовірністю тяжкого ураження печінки була обме-

Таблиця 2

Виразність неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від глікемічного контролю на момент встановлення діагнозу

Показник	Глікемічний контроль		
	Добрий (n = 42)	Помірний (n = 45)	Поганий (n = 26)
Група 1 (n = 61)	38 (62,3 %)	20 (32,8 %)	3 (4,9 %)
Група 2 (n = 52)	12 (23,1 %)*	30 (57,7 %)*	10 (19,2 %)*
Фіброз печінки (n = 40)	8 (20,0 %) [#]	22 (55,0 %)	10 (25,0 %)
F1 (n = 16)	6 (37,5 %) [#]	8 (50,0 %)	2 (12,5 %)
F2 (n = 14)	2 (14,3 %) [#]	8 (57,1 %)	4 (28,6 %)
F3 (n = 8)	0	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)
F4 (n = 2)	0	0	2 (100,0 %)
АЛТ, ммоль/л	38,3 ± 0,42 [#]	68,6 ± 0,62	72,4 ± 0,48
ЛФ, ммоль/л	50,2 ± 5,8 [#]	78,2 ± 7,4	104,8 ± 10,8
Тригліцериди, ммоль/л	2,7 ± 0,2 [#]	3,5 ± 0,3	3,7 ± 0,3

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо групи 1 ($p < 0,01$).

[#] Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з помірним та поганим глікемічним контролем ($p < 0,01$).

жена невеликим розміром вибірки і відсутністю морфологічної верифікації НАСГ та фіброзу, хоча це питання має важливе значення і має бути дослідженим у майбутніх дослідженнях [7, 15]. Тому сильна асоціація глікемічного контролю як зі ступенем тяжкості НАСГ, так і зі стадією фіброзу, підтверджує дані про те, що ЦД 2 типу є важливим предиктором прогресування НАЖХП/НАСГ.

Результати низки досліджень вказують на посилення тяжкості фіброзу за наявності ЦД 2 типу, а вплив HbA1c щодо фіброзу остаточно не з'ясовано [16—19]. Нещодавнє епідеміологічне дослідження К. Tanaka і співавт. показало, що глікемічний контроль був пов'язаний із виразним фіброзом (визначеним лабораторно за індексом FIB-4) до рівня HbA1c $\leq 7,9\%$ [21]. Про подібну знахідку також повідомили в іншому дослідженні, де використовували оцінку виразності фіброзу при НАЖХП, але там HbA1c був лише предиктором фіброзу печінки у пацієнтів з HbA1c $< 6,5\%$ [20].

За нашими даними, більшість випадків фіброзу печінки (55%) спостерігали при помірному (рівень HbA1c $< 7,6\%$), а не при поганому глікемічному контролі (25%). Проте, як зазначено в літературі, асоціація між вмістом HbA1c та ймовірністю НАСГ, а також тяжкістю НАСГ була значно слабшою при рівні HbA1c $< 6,5\%$ (верхня межа норми). Причиною цієї невідповідності, особливо між виразністю цитолітичного синдрому і фіброзом, не зрозуміла. Одним з можливих пояснень є феномен «вигорання НАСГ», при якому пацієнти втрачають характерні ознаки НАСГ зі збільшенням тяжкості фіброзу [22, 23]. Можливою причиною відсутності лінійності зв'язку між стеатозом і цитолітичним синдромом при рівні HbA1c $> 7,6\%$ є частіше використання цукрознижувальних препаратів пацієнтами з більшим підвищенням HbA1c. З огляду на те, що стеатоз і тяжкість фіброзу печінки були лінійно пов'язані з глікемічним контролем до рівня HbA1c 7,0% (але не вище), за отриманими нами даними можна припустити, що у пацієнтів з переддіабетом і легким або добре контрольованим ЦД 2 типу (HbA1c $< 7,0\%$) заходи, спрямовані на поліпшення контролю глікемії та резистентності до інсуліну, дають змогу запобігти прогресуванню до тяжкої НАЖХП [24]. Існує декілька схем фармакотерапії, які демонструють, що нижчий рівень глюкози в крові ефективний щодо досягнення такої кінцевої точки, як розрішення НАСГ [25—28].

У невеликій кількості досліджень намагалися вивчити вплив HbA1c на гістологічні компоненти

НАСГ, крім фіброзу. Н. Hamaguchi і співавт. при обстеженні 39 пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ виявили, що зміни показника HbA1c асоціювалися з прогресуванням фіброзу, але не запалення печінки [16]. Подальші проспективні великі популяційні дослідження рівня HbA1c у поєднанні з даними гістології печінки поліпшать наше розуміння того, як контроль глікемії впливає на природний перебіг і прогресування НАЖХП [29].

Попередні дослідження, так само, як і наше дослідження, оцінювали асоціацію глікемічного контролю та особливості НАЖХП за допомогою неінвазивних підходів (лабораторні системи підрахунку балів та/або методи візуалізації для визначення активності захворювання). Так, у нещодавньому дослідженні В. Wang і співавт. [30] за допомогою УЗД установили, що показники глікемії пов'язані як з розвитком, так і з регресом НАЖХП. Через відсутність гістологічних даних не вдалося зробити висновку щодо впливу контролю глікемії на тяжкість некрозапалення або фіброзу [5].

Американська діабетична асоціація у 2019 р. вперше рекомендувала застосовувати лабораторні дані та візуалізаційні дослідження для ідентифікації і стратифікації ризику НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2 типу [31]. Має важливе значення розуміння того, як контроль глікемії за допомогою визначення рівня HbA1c впливає на ризик НАСГ і фіброзу печінки. Дослідження продемонстрували, що шанси збільшення стадії фіброзу підвищуються на 15% при збільшенні рівня HbA1c на кожний відсоток. Крім того, встановлено, що ймовірність розвитку виразного (порівняно з легким) фіброзу у 4,5 рази вище у пацієнтів із недостатнім глікемічним контролем порівняно з добрим контролем [32].

Таким чином, рівень HbA1c можна розглядати як потенційний модифікуючий чинник ризику прогресування НАЖХП/НАСГ. Ми підтримуємо гіпотезу, що ЦД 2 типу і НАЖХП є наслідками тривалої тканинної та печінкової інсулінорезистентності, і що, ймовірно, субклінічна НАЖХП у більшості випадків передуює розвитку ЦД 2 типу [33].

Отже, клініцисти мають зважувати ризики та переваги зменшення вмісту HbA1c і досягнення його цільового рівня у пацієнтів, щоб переконатися, що це не завдасть шкоди (наприклад, внаслідок гіпоглікемії). Слід провести поздовжні дослідження складної взаємодії між впливом глюкози та інсулінорезистентності та розвитком НАЖХП/НАСГ, а також розробити відповідні методи профілактики і лікування.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження апіорі розглядало ефект тривалого глікемічного контролю за розвитком та прогресуванням НАЖХП/НАСГ. Установлено, що глікемічний контроль до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ пов'язаний з тяжкістю НАСГ і фіброзу печінки.

Дослідження розширило уявлення про взаємозв'язок між глікемічним контролем і розвитком НАСГ та фіброзу печінки.

Подальші дослідження в цьому напрямі матимуть важливе значення в клінічній практиці як при консультуванні пацієнтів з високим ризиком НАСГ, так і при індивідуалізації цільових показників глікемії.

Конфлікту інтересів немає.

Роботу виконано в рамках НДР «Оптимізація профілактики, діагностики і лікування цукрового діабету на тлі коморбідної патології із врахуванням впливу дефіциту йоду та вітаміну D». Номер державної реєстрації: № ДР 0120U000218.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С. М. Ткач; збір та опрацювання матеріалу — С. М. Ткач, А. Е. Дорофєєв, В. С. Юзвенко; написання тексту — С. М. Ткач, В. І. Паньків, В. С. Юзвенко; редагування — В. І. Паньків, А. Е. Дорофєєв.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-30.e1; quiz e60. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
3. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8179. doi: 10.1097/MD.00000000000008179.
4. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1017-25. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.012.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):580-9.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064.
7. Kakisaka K, Suzuki Y, Fujiwara Y, et al. Evaluation of ballooned hepatocytes as a risk factor for future progression of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(12):1285-91. doi: 10.1007/s00535-018-1468-9.
8. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, Tsyryuk O, Kobylak N. Obeticholic acid: a new era in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):104. doi: 10.3390/ph11040104.
9. Wang YG, Wang P, Wang B, Fu ZJ, Zhao WJ, Yan SL. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e95485. doi: 10.1371/journal.pone.0095485.
10. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2012;130(7):1639-48. doi: 10.1002/ijc.26165.
11. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):765-81. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.005.
12. Yefimenko T, Mykytyuk M. Non-alcoholic fatty liver disease: time for changes. *International Journal of Endocrinology (In Ukraine)*. 2021;(4):334-45. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350>.
13. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-8. doi: 10.1210/jc.2015-1966.
14. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95. doi: 10.1002/hep.20466.
15. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013;59(3):550-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027.
16. Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, et al. Histological course of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):284-6. doi: 10.2337/dc09-0148.
17. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, et al.; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2014;49(11):1477-84. doi: 10.1007/s00535-013-0911-1.
18. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015;62(5):1148-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
19. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, et al.; NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913-24. doi: 10.1002/hep.23784.
20. Yu C, Wang L, Xue H, Lin H, Li Y, Chan SO. Association of glycated hemoglobin with the risk of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients without diabetes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(1):58-66. doi: 10.1016/j.clinre.2018.08.007.

21. Tanaka K, Takahashi H, Hyogo H, et al. Epidemiological survey of hemoglobin A1c and liver fibrosis in a general population with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2019;49(3):296-303. doi: 10.1111/hepr.13282.
22. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020;323(12):1175-83. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
23. Ranjbar G, Mikhailidis DP, Sahebkar A. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: Think out of the box! *Metabolism.* 2019;101:154001. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154001.
24. Pankiv V. Pioglitazone: Thoughts about Reality and Prospects for Use. *International Journal of Endocrinology (In Ukraine).* 2012;1(41):69-73. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.0.1.41.2012.176813>.
25. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
26. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
27. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
28. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network. A list of members of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network can be found in the Appendix. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD—Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology.* 2009;49(3):809-20. doi: 10.1002/hep.22724.
29. Tkach S, Cheverda T. Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2016;1(53):60-71. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75839](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75839) (in Ukrainian).
30. Wang B, Li M, Zhao Z, et al. Glycemic measures and development and resolution of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):dgaa112. doi: 10.1210/clinem/dgaa112.
31. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S37-S47. doi: 10.2337/dc20-S004. PMID: 31862747.
32. Alexopoulos AS, Crowley MJ, Wang Y, et al. Glycemic control predicts severity of hepatocyte ballooning and hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2021;74(3):1220-33. doi: 10.1002/hep.31806.
33. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2019;70(2):711-24. doi: 10.1002/hep.30429.

РЕЗЮМЕ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює спектр уражень печінки різного ступеня тяжкості — від ізольованого стеатозу до неалкоголь-

ного стеатогепатиту (НАСГ) з фіброзом або без нього, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. За поширенням НАЖХП набула масштабу пандемії. Її діагностують у близько 25 % світової популяції. Близько 60 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу мають НАЖХП. Цукровий діабет 2 типу також розглядають як чинник ризику розвитку НАЖХП/НАСГ. Він є важливим предиктором розвитку та прогресування фіброзу, гепатоцелюлярної карциноми та пов'язаної з ними смертності. Попри чіткий зв'язок між НАЖХП та ЦД 2 типу, мало зрозуміло, як контроль глікемії впливає на тяжкість і пов'язаний ризик прогресування НАЖХП і НАСГ.

Мета роботи — вивчити зв'язок між глікемічним контролем (за середнім рівнем гемоглобіну A1c (HbA1c)) та розвитком і виразністю неалкогольної жирової хвороби печінки та фіброзу печінки.

Матеріали та методи. Обстежено 113 пацієнтів, які відповідали наступним критеріям: вік ≥ 18 років, діагноз НАЖХП/НАСГ, підтверджений за допомогою мультимодального ультразвукового дослідження (УЗД) та/або стійкого підвищення рівня трансаміназ при двох вимірюваннях та більше, принаймні одне задокументоване значення HbA1c протягом 90 днів до встановлення клінічного діагнозу НАЖХП/НАСГ. Усім хворим проведено клініко-анамнестичне, загальноклінічне та біохімічне дослідження з визначенням показників печінкових проб і ліпідного спектру, рівня HbA1c та глюкози натще, мультимодальне УЗД з визначенням стеатозу (стеатометрія) і фіброзу (еластографія) печінки. Залежно від середнього рівня HbA1c до встановлення діагнозу НАЖХП/НАСГ виділено три підгрупи — з добрим, помірним та поганим глікемічним контролем (середні значення HbA1c становили відповідно 6,5, 7,6 і 10,0 %).

Результати. У більшості хворих зі встановленим НАСГ (76,9 %) попередній глікемічний контроль був помірним (57,7 %) або поганим (19,2 %). У більшості хворих (62,3 %) з добрим глікемічним контролем визначено простий стеатоз, а НАСГ за клініко-біохімічними критеріями не підтверджувався. Показники аланінамінотрансферази, лужної фосфатази і тригліцеридів у хворих з добрим глікемічним контролем не перевищували нормальних значень. Фіброз печінки (F1—F4) зареєстровано у 20 % пацієнтів з добрим глікемічним контролем, тоді як при помірному та поганому глікемічному контролі — у більшості хворих (80 %, $p < 0,001$). Виразний фіброз печінки (F3—F4) діагностували лише у хворих із помірним та поганим глікемічним контролем.

Висновки. Поганий глікемічний контроль, визначений за рівнем HbA1c, можна розглядати як потенційний модифікуючий чинник ризику прогресування НАЖХП/НАСГ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, фіброз печінки, глікемічний контроль, глікований гемоглобін.

ABSTRACT

The importance of glycemic control in non-alcoholic fatty liver disease

S. M. Tkach^{1,2}, **V. I. Pankiv**¹,
A. E. Dorofeev², **V. S. Yuzvenko**¹

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) covers a range of liver lesions of various severity, from isolated steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with or without fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). NAFLD has reached the scale of a pandemic that affects approximately 25 % of the world's population and approximately 60 % of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) worldwide. Diabetes mellitus is also considered a risk factor for the development of NAFLD/NASH and is a strong predictor of the development and progression of fibrosis, HCC and associated mortality. Despite a clear link between NAFLD and DM2, it is still unclear how glycemic control affects the severity and associated risk of progression of NAFLD and NASH.

The aim of the study. To investigate the relationship between glycemic control (using the mean hemoglobin A1c [HbA1c] levels) and development and severity of NAFLD and hepatic fibrosis.

Materials and methods. Investigations involved 113 patients who met the following criteria: age ≥ 18 years, diagnosis of NAFLD/NASH, confirmed by multimodal ultrasound and/or sustained increase in transaminases, and at least one documented value of HbA1c within 90 days before the clinical diagnosis of NAFLD/NASH. All patients underwent clinical and anamnestic, general clinical, biochemical studies to determine liver functional tests and lipid spectrum, HbA1c and fasting glucose, multimodal ultrasound to determine steatosis (steatometry) and liver fibrosis (elastography). Depending on the average level of HbA1c before the diagnosis of NAFLD/NASH, 3 subgroups of patients were identified — with good, moderate and poor glycemic control (average HbA1c values were 6.5 %, 7.6 % and 10.0 %, respectively).

Results. In the majority of patients (76.9 %) with established NASH, the previous glycemic control determined by the level of HbA1c was moderate (57.7 %) or poor (19.2 %). In contrast, in most patients (62.3 %) with good glycemic control, simple steatosis was detected, and NASH was not confirmed by clinical and biochemical criteria. Relevant data were obtained for elevated levels of ALA and alkaline phosphatase, as well as triglycerides, which in patients with good glycemic control did not exceed normal values. Liver fibrosis (F1—F4) was detected in only 20 % with good glycemic control, while in moderate and poor glycemic control it was detected in most patients (80 %; $p < 0.001$). In addition, advanced liver fibrosis (F3—F4) was diagnosed only in patients with moderate and poor glycemic control.

Conclusions. Poor glycemic control as determined by HbA1c can be considered as a potential modifier of the risk of progression of NAFLD/NASH.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, glycemic control, HbA1c.

Дата надходження до редакції 11.04.2022 р.

Дата рецензування 03.05.2022 р.

Дата підписання статті до друку 10.05.2022 р.