BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-378

Оригинальная статья / Original article

Сравнительная характеристика триглицеридглюкозного индекса и гомеостатического индекса инсулинорезистентности при разных формах неалкогольной жировой болезни печени

А.А. Шиповская[1], https://orcid.org/0000-0003-3830-6446, Nostrick@inbox.ru
И.В. Курбатова[2], https://orcid.org/0000-0001-7620-7065, irina7m@yandex.ru
Н.А. Ларина[1], https://orcid.org/0000-0002-0255-4053, nalarina@inbox.ru
О.П. Дуданова[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2613-5694, odudanova@gmail.com

[1] Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

[2] Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Резюме

Введение. Инсулинорезистентность (ИР) является ключевым механизмом развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Для выявления ИР предложены различные индексы, однако их сравнительная диагностическая значимость освещена недостаточно.

Цель. Провести сравнительную оценку диагностической роли триглицеридглюкозного индекса (ТГИ) и HOMA-IR при разных формах НАЖБП – стеатозе печени (СП) и стеатогепатите (СГ).

Материалы и методы. Обследовано 194 пациента с НАЖБП: 56 (28,9%) СП и 138 (71,1%) СГ. Определялись ТГИ, HOMA-IR, фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), индекс фиброза – NAFLD fibrosis index (NFS), традиционные печеночные тесты.

Результаты. ТГИ был повышен у 43 (76,8%) пациентов с СП, и средний уровень его составил 9,0 ± 0,4, он позитивно коррелировал с показателями ожирения, дислипидемии, HOMA-IR, гепатоцеллюлярного повреждения и негативно с уровнем альбумина. HOMA-IR был повышен у 33 (58,9%) пациентов с СП, уровень его составил 3,58 ± 1,7, он позитивно коррелировал с ИМТ, ТГИ и СОЭ. При СГ уровень ТГИ был повышен у 125 (90,6%) пациентов, его уровень составил 9,2 ± 0,6, он позитивно коррелировал с окружностью талии, показателями дислипидемии, АЛТ и обратно с уровнем альбумина. HOMA-IR при СГ увеличивался у 111 (80,4%) пациентов, уровень его был 4,78 ± 1,8, он позитивно коррелировал с показателями абдоминального ожирения, АЛТ, СОЭ, ФЦК-18 и NFS.

Выводы. Увеличение ТГИ выявлялось при НАЖБП чаще – у 86,6% пациентов, чем увеличение HOMA-IR – у 74,2% ($p > 0,05$). Оба индекса чаще повышались при СГ. ТГИ косвенно отражал степень нарушения белкового обмена и уровень некроза печеночных клеток, а HOMA-IR – уровень апоптоза гепатоцитов, воспаления и фиброза печени при СГ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, триглицерид-глюкозный индекс, HOMA-IR

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке Министерств науки и высшего образования Российской Федерации по темам № FMEN-2022-0009 (№ г.р. 122031100064-4) и №0218-2019-0077.

Для цитирования: Шиповская АА, Курбатова ИВ, Ларина НА, Дуданова ОП. Сравнительная характеристика триглицерид-глюкозного индекса и гомеостатического индекса инсулинорезистентности при разных формах неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2023;17(18):59–67. https://doi.org/10.21518/ms2023-378.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of the triglyceride-glucose index and the homeostatic index of insulin resistance in various forms of non-alcoholic fatty liver disease

Anastasia A. Shipovskaya[1], https://orcid.org/0000-0003-3830-6446, Nostrick@inbox.ru
Irina V. Kurbatova[2], https://orcid.org/0000-0001-7620-7065, irina7m@yandex.ru
Nadezhda A. Larina[1], https://orcid.org/0000-0002-0255-4053, nalarina@inbox.ru
Olga P. Dudanova[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2613-5694, odudanova@gmail.com

[1] Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

[2] Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

© Шиповская АА, Курбатова ИВ, Ларина НА, Дуданова ОП, 2023

Abstract

Introduction. Insulin resistance (IR) is a key mechanism in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). To identify IR, various indices have been proposed, but their comparative diagnostic significance is not sufficiently covered.

Aim. To conduct a comparative analysis of the diagnostic role of the triglyceride-glucose index (TyG Index or TGI) and HOMA-IR in different forms of NAFLD – hepatic steatosis (SP) and steatohepatitis (SH).

Materials and methods. 194 patients with NAFLD were examined: 56 (28.9%) LS and 138 (71.1%) SH. TGI, HOMA-IR, fragments of cytokeratin-18 (FCK-18), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), fibrosis index – NAFLD fibrosis index (NFS), traditional liver tests were determined.

Results. TGI was increased in 43 (76.8%) patients with LS and its average level was 9.0 ± 0.4, it positively correlated with obesity, dyslipidemia, HOMA-IR, hepatocellular damage and negatively with albumin levels. HOMA-IR was elevated in 33 (58.9%) patients with SH, its level was 3.58 ± 1.7, it positively correlated with BMI, TGI and ESR. In SH, the level of TGI was increased in 125 (90.6%) patients, its level was 9.2 ± 0.6, it positively correlated with waist circumference, dyslipidemia, ALT, and negatively with albumin levels. HOMA-IR in SH increased in 111 (80.4%) patients, its level was 4.78 ± 1.8, it positively correlated with indicators of abdominal obesity, ALT, ESR, FCK-18 and NFS.

Conclusion. An increase in TGI was detected in NAFLD more often – in 86.6% of patients than an increase in HOMA-IR – in 74.2% ($p > 0.05$). Both indices increased more often in SH than in LS. TGI indirectly reflected the degree of protein metabolism disturbance and the level of hepatic cell necrosis, while HOMA-IR reflected the level of hepatocyte apoptosis, inflammation, and liver fibrosis in SH.

Keywords: nonalcocholic liver disease, liver steatosis, steatohepatitis, insulin resistance, triglyceride glucose index, HOMA-IR

Acknowledgements: this work was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on the topics No. FMEN-2022-0009 (st. reg. number: 122031100064-4) and No. 0218-2019-0077.

For citation: Shipovskaya AA, Kurbatova IV, Larina NA, Dudanova OP. Comparative characteristics of the triglyceride-glucose index and the homeostatic index of insulin resistance in various forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):59–67. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-378.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР) является одним из ведущих патогенетических механизмов развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Причиной ее является нарушение нормальной функции инсулиновых рецепторов и последующих внутриклеточных процессов утилизации глюкозы под влиянием продуктов обмена свободных жирных кислот, в избытке поступающих в гепатоциты из висцеральной жировой ткани [1–3]. Выявление ИР является важной составляющей диагностического алгоритма при НАЖБП, но нередко она распознается поздно, когда уже регистрируется натощаковая гипергликемия и имеются негативные последствия влияния глюкозотоксичности на печень, нервную систему, почки и другие органы. Существуют различные методы выявления ИР, но не всегда они легко выполнимы и доступны в широкой клинической практике. Например, оральный глюкозотолерантный тест является достаточно трудоемким для применения в амбулаторных условиях. Известный гомеостатический индекс HOMA-IR требует определения инсулина, который не входит в обязательные исследования в обычных лабораториях лечебных учреждений. Еще более сложным для выполнения является клэмп-тест гиперинсулинемии-эугликемии. Данный тест является «золотым стандартом» экспериментального доказательства наличия ИР, однако не может быть использован в практическом здравоохранении. Общедоступной альтернативой данных методов является триглицеридглюкозный индекс (ТГИ), который включает два рутинных показателя – триглицериды и глюкозу. Впервые он был предложен мексиканскими учеными, которые показали, что ТГИ тесно коррелирует с клэмп-тестом гиперинсулинемии-эугликемии, так же как и HOMA-IR [4–6].

Диагностическая роль ТГИ отражена в работах азиатских и европейских исследователей у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В большинстве работ ТГИ использовался для распознавания ИР у взрослых, подростков и детей с избыточным весом и ожирением в качестве предиктора развития СД2, а также для гликемического контроля у больных СД2 вместо гликированного гемоглобина [7, 8]. Данные о значимости ТГИ в диагностике метаболического синдрома и прогнозе развития СД2 противоречивы. Так, некоторые авторы нашли более высокую чувствительность ТГИ по сравнению с HOMA-IR [9, 10], тогда как иранские исследователи отмечают, что ТГИ не превышает HOMA-IR при прогнозировании СД2 [11]. Имеются единичные работы о связи ТГИ с гиперурикемией, с развитием атеросклероза сонных артерий, с нарушением углеводного обмена у женщин в постменопаузе [12, 13]. В систематическом обзоре, посвященном ТГИ, делается вывод о среднем и низком уровне доказательности роли ТГИ в качестве суррогатного маркера ИР и необходимости дальнейшей валидизации данного индекса [14]. До настоящего времени нет единого пограничного значения для ТГИ. Так, S.H. Lee et al. при оценке риска развития СД2 сообщают, что при уровне ТГИ 8,9 и более риск развития СД2 высокий [9]. A. Kitae et al. для этих же целей используют значение ТГИ, равное 8,48 для мужчин и 7,97 для женщин [15]. Sh. Huanan et al.

рекомендуют пороговое значение ТГИ, равное 8,63 [16]. Меньшее внимание уделено роли ТГИ в диагностике ИР при НАЖБП. Подтверждается роль ТГИ в качестве предиктора развития НАЖБП у японского и китайского населения [9, 10]. В то же время имеются работы, которые не столь оптимистично оценивают ТГИ. Французские авторы сообщают, что оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) и индексы, включающие инсулин, для оценки ИР оказались более точными у женщин в постменопаузе без СД, чем ТГИ [17]. Мало отечественных работ по применению ТГИ для диагностики ИР при НАЖБП. Мы не нашли в доступной отечественной литературе информации о роли ТГИ в распознавании ИР при разных формах НАЖБП – стеатозе печени (СП) и стеатогепатите (СГ). Все это свидетельствует об актуальности и целесообразности дальнейшего накопления информации и расширения углубления понимания диагностической роли ТГИ в распознавании ИР при НАЖБП.

Целью исследования явилась сравнительная характеристика диагностической значимости ТГИ и HOMA-IR в оценке ИР у больных разными формами НАЖБП – СП и СГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения ЧУЗ КБ «РЖД-медицина» на ст. Петрозаводск в период с 2018 по 2021 г. В исследование вошли пациенты с абдоминальным ожирением (АО), окружностью талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, ИМТ более 25 кг/м^2, с лабораторными признаками дислипидемии в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, высокого уровня ЛПНП и/или низкого уровня ЛПВП, с сонографическими признаками стеатоза печени в виде усиления ее эхогенной структуры, превышающей эхогенность почки, ухудшения визуализации внутрипеченочных сосудов и затухания ультразвука по глубине. Диагноз стеатогепатита устанавливался на основании комплекса клинических и гистологических данных: увеличения уровня аланинаминотрансферазы, маркера апоптоза гепатоцитов – фрагментов цитокератина-18, наличия баллонной дистрофии гепатоцитов, воспалительной инфильтрации в портальных трактах и внутри дольки с индексом гистологической активности > 4 баллов. При отсутствии данных маркеров диагностировали стеатоз печени. Исключались из исследования больные с алкогольным, аутоиммунным, лекарственным гепатитом, циррозом печени, болезнями накопления и пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью (класс III–IV), а также переносящие острые заболевания/состояния на момент первичного осмотра.

Было обследовано 194 больных НАЖБП: 56 (28,9%) стеатозом печени (СП) и 138 (71,1%) стеатогепатитом (СГ). Среди больных СП было 32 (57,1%) мужчины и 24 (42,9%) женщины; средний возраст составил 54,0 ± 12,2 года; СД2 диагностирован у 4 (7,1%) пациентов. Среди больных СГ было 95 (68,8%) мужчин и 43 (31,2%) женщины, средний возраст 47,8 ± 10,2 года; СД2 страдали 11 (8,0%). В контрольную группу вошли 43 здоровых человека: 29 (67,4%) мужчин и 14 (32,6%) женщин, средний возраст 41,9 ± 8,3 года.

Определялись следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора Micro-SS и Micro-SS Plus (HTI, США). Биохимические показатели исследовались на автоматических анализаторах Random Access A-15 и A-25 (BioSystems, Испания) с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, альбумина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы. Активность АЛТ и АСТ определялась кинетическим УФ-методом («АЛТ-УФ и АСТ-УФ – новая жидкая форма», «Вектор-Бест», Новосибирск). Референсный уровень АЛТ составлял 19 Ед/л для женщин и 30 Ед/л для мужчин. Активность ЩФ определялась кинетическим методом («Щелочная фосфатаза-ново – жидкая форма», «Вектор-Бест»), верхняя граница референсного уровня составляла 270 Ед/л, у лиц контрольной группы уровень ЩФ был 123,5 ± 49,4 Ед/л. Общий белок оценивался биуретовым методом («Протеин-ново», «Вектор-Бест»); альбумин – фотометрическим методом («Альбумин-ново», «Вектор-Бест»); глюкоза – глюкозооксидазным методом («Глюкоза-ново», «Вектор-Бест»); общий холестерин – ферментативным методом («Холестерин-ново», «Вектор-Бест»), ЛПВП – ферментативным методом («Липопротеиды высокой плотности», BioSystems, Испания), триглицериды – ферментативным колориметрическим методом («Триглицериды-ново – жидкая форма», «Вектор-Бест»). ЛПНП рассчитывались по формуле Фридвальда: ЛПНП = ОХ - 0,46 × ТГ - ЛПВП, ммоль/л.

Методом ИФА определялись следующие показатели: уровень инсулина (Insulin TEST System, США), фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) – показатель апоптоза гепатоцитов (тест-система TPS ELISA, Biotech, Швеция), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) (тест-система Human TNF-α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия). В контрольной группе здоровых лиц уровень ФЦК-18 составил 68,7 ± 21,3 Ед/л, ФНО-α – 4,1 ± 1,5 пг/мл.

Рассчитывался триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) по формуле: Ln [(натощаковая глюкоза, мг/дл) × (триглицериды, мг/дл) / 2]. Средний уровень ТГИ у здоровых доноров составил 8,4 ± 0,3. Уровень ТГИ 8,4 был взят в качестве пограничного: пациенты, у которых ТГИ был ниже, определялись в группу «с нормальным ТГИ», те, у которых он был выше 8,4, составляли группу «с повышенным ТГИ». Определялся индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. HOMA-IR у здоровых доноров составил 1,4 ± 0,3. Рассчитывался индекс фиброза NAFLD fibrosis score (NFS) по формуле: -1,675 + 0,037 × возраст (годы) + 0,094 × ИМТ (кг/м^2) + 1,13 × натощаковая гипергликемия/диабет (да = 1, нет = 0) + 0,99 × АСАТ/АЛАТ - 0,013 × тромбоциты (×109/л) - 0,66 × альбумин (г/дл). Индекс NFS ниже -1,455 свидетельствовал об отсутствии значительного фиброза, выше

● ***Таблица 1.*** Средние показатели триглицерид-глюкозного индекса и HOMA-IR у лиц контрольной группы, пациентов со стеатозом печени и стеатогепатитом
● ***Table 1.*** Average levels of triglyceride-glucose index and HOMA-IR in the control group, patients with hepatic steatosis and steatohepatitis

Показатели	Контроль	Стеатоз печени	Стеатогепатит
Триглицерид-глюкозный индекс	8,4 ± 0,3	9,0 ± 0,4*	9,2 ± 0,6*
HOMA-IR	1,4 ± 0,4	3,58 ± 1,7*	4,78 ± 1,8*,**

* Разница достоверна по сравнению с группой контроля (p < 0,05).
** Разница достоверна по сравнению с пациентами со стеатогепатитом (p < 0,05).

● ***Таблица 2.*** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатозом печени в зависимости от уровня триглицерид-глюкозного индекса
● ***Table 2.*** Comparative analysis of laboratory test results in patients with hepatic steatosis according to the level of the triglyceride-glucose index

Показатель	I группа (нормальный уровеньТГИ) n = 13 (23,2%)	II группа (повышенный уровень ТГИ) n = 43 (76,8%)
Возраст, лет	54,7 ± 10,2	52,6 ± 6,8
ОТ, см	92,3 ± 7,3	97,8 ± 8,6*
ИМТ, кг/м^2	32,1 ± 5,9	35,4 ± 4,9*
АЛТ, ЕД/л	14,3 ± 3,2	17,5 ± 2,0*
АСТ, ЕД/л	18,1 ± 3,7	22,4 ± 1,9*
ЩФ, ЕД/л	169,1 ± 27,3	204,6 ± 20,8*
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 ± 0,7	5,6 ± 0,4*
ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,6	1,2 ± 0,1*
ЛПНП, ммоль/л	2,5 ± 0,5	3,4 ± 0,4*
Триглицериды, ммоль/л	0,8 ± 0,1	2,3 ± 0,5*
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,2	5,9 ± 0,5*
ФНО-α, пг/мл	4,9 ± 2,7	5,7 ± 1,0
СОЭ, мм/ч	7,4 ± 4,0	11,7 ±2,8*
Инсулин, мкМЕ/мл	4,8 ± 3,3	20,6 ±13,9*
ФЦК-18, ЕД/л	82,2 ± 19,8	112,7 ± 36,3
Альбумин, г/л	44,8 ± 8,5	38,4 ± 2,4*
Тромбоциты, n x 10^9/л	239,5 ± 63,5	229,3 ± 19,3
ТГИ	8,1 ± 0,2	9,3 ± 0,2*
HOMA-IR	1,1 ± 0,8	5,3 ± 3,1*
NAFLD Fibrosis Score	-0,964 ± 0,312	-0,752 ± 0,298

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатозом печени с нормальным уровнем ТГИ (p < 0,05).

0,676 – о наличии значительного фиброза (F3-F4). Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на ультразвуковых сканерах Philips En Visor (Нидерланды) и Siemens Acuson x300 (Германия). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов, и исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. (9-й пересмотр, 2013 г.).

Полученные данные подвергались математической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и StatGraphics Plus (Statgraphics Technologies, Inc., США) для Windows OS. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью непараметрических методов исследования с использованием расчета рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверность различий показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона – Манна – Уитни. Непараметрический критерий для анализа был использован в связи с несоответствием распределений показателей в группах нормальному. Сравнение номинальных признаков осуществлялось с использованием критерия χ^2. Различия между изучаемыми группами считали достоверными при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценивалась частота увеличения и уровни ТГИ и HOMA-IR у пациентов с СП и СГ. ТГИ был повышен у 43 (76,8%) пациентов с СП, уровень его составил 9,0 ± 0,4, что было достоверно выше, чем в контрольной группе, – 8,4 ± 0,3 (p < 0,05) (*табл. 1*). При сравнении антропометрических и лабораторных показателей у пациентов СП с нормальным (I группа) и повышенным уровнем ТГИ (II группа) во второй группе достоверно выше были следующие показатели: окружность талии, ИМТ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ФЦК-18, холестерин, ЛПНП, инсулин, HOMA-IR и, естественно, глюкоза и ТГ, которые входят в расчет данного индекса, и достоверно ниже были уровни ЛПВП и альбумина (*табл. 2*).

ТГИ достоверно прямо коррелировал со следующими показателями: окружностью талии (r = 0,83, p = 0,0007), ИМТ (r = 0,47, p = 0,04), АЛТ (r = 0,43, p = 0,005), АСТ (r = 0,33, p = 0,04), ЩФ (r = 0,41, p = 0,002), общим холестерином (r = 0,51, p = 0,002), инсулином (r = 0,48, p = 0,04), HOMA-IR (r = 0,52, p = 0,02) и обратно коррелировал с ЛПВП (r = -0,50, p = 0,007) и альбумином (r = -0,77, p = 0,04).

Увеличение HOMA-IR по сравнению с таковым у здоровых лиц контрольной группы выявлялось у 33 (58,9%) пациентов СП, что достоверно не отличалось от частоты повышения ТГИ (p = 0,12). Уровень HOMA-IR составил 3,58 ± 1,7, что достоверно выше, чем в группе здоровых лиц, – 1,4 ± 0,4 (p < 0,05) (*табл. 1*). При сравнении клинико-лабораторных показателей у пациентов СП с нормальным уровнем HOMA-IR (I группа) и с повышенным (II группа) достоверный рост во II группе отмечался со стороны показателей: ОТ, ИМТ, АСТ, ЩФ, ТГ, ФНО-α, СОЭ

и, естественно, глюкозы и инсулина, которые входят в расчет данного индекса (*табл. 3*).

Уровень HOMA-IR достоверно и позитивно коррелировал с ИМТ (r = 0,67, p = 0,04), с ЩФ (r = 0,63, p = 0,01), с ТГ (r = 0,52, p = 0,02), с ТГИ (r = 0,52, p = 0,03), с СОЭ (r = 0,51, p = 0,03).

При СГ уровень ТГИ был повышен у 125 (90,6%) пациентов, составляя 9,2 ± 0,6, что было достоверно выше, чем ТГИ у здоровых лиц, – 8,4 ± 0,3 (p < 0,05) и не отличалось от ТГИ при СП 9,0 ± 0,4 (p = 0,09). Для оценки влияния ТГИ на клинико-лабораторные показатели при СГ мы также выделили 2 группы пациентов: с нормальным уровнем ТГИ (I группа) и с повышенным (II группа) (*табл. 4*). У пациентов II группы достоверно выше были следующие показатели: ОТ (p < 0,05), АЛТ (p < 0,05), общий холестерин (p < 0,05), ЛПНП (p < 0,05), СОЭ, HOMA-IR и, естественно, триглицериды и глюкоза, которые входили в расчет данного индекса, и достоверно ниже был уровень альбумина и тромбоцитов. То есть разница в показателях в зависимости от уровня ТГИ была аналогичной, как при СП. Уровень ТГИ при СГ позитивно коррелировал с ОТ (r = 0,36, p = 0,04), холестерином (r = 0,53, p = 0,0001), ЛПНП (r = 0,3, p = 0,01), HOMA-IR (r = 0,31, p = 0,04), АЛТ (r = 0,48, p = 0,02) и обратно с альбумином (r = -0,32, p = 0,04). Корреляционные связи ТГИ с лабораторными показателями при СГ были менее тесными, чем при СП, но одинаковой направленности – с абдоминальным ожирением, дислипидемией, HOMA-IR, цитолизом и альбуминсинтетической дисфункцией.

При СГ уровень HOMA-IR был повышен у 111 (80,4%) пациентов, он составил 4,78 ±1,8, достоверно превышая таковой у здоровых лиц и у пациентов с СП (p < 0,05). При сравнении клинико-лабораторных показателей у пациентов с СГ с нормальным уровнем HOMA-IR (I группа)

● ***Таблица 3.*** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатозом печени в зависимости от уровня HOMA-IR

● ***Table 3.*** Comparative analysis of laboratory test results in patients with hepatic steatosis according to the level of the HOMA-IR

Показатель	I группа (нормальный уровень HOMA-IR) n = 23 (41,1%)	II группа (повышенный уровень HOMA-IR) n = 33 (58,9%)
Возраст, лет	50,1 ± 13,3	54,0 ± 10,9
ОТ, см	96,6 ± 5,7	109,3 ± 7,1*
ИМТ, кг/м^2	29,8 ± 3,6	35,6 ± 3,4*
АЛТ, Ед/л	19,0 ± 6,5	18,7 ± 6,0
АСТ Ед/л	22,3 ± 5,6	27,7 ± 6,7*
ЩФ, Ед/л	182,4 ± 50,4	279,8 ± 72,1*
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 ± 1,2	5,8 ± 1,7
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6
ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 1,2	3,2 ± 1,4
Триглицериды, ммоль/л	1,5 ± 0,6	2,8 ± 1,1*
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,6	5,4 ± 0,7*
ФНО-α, пг/мл	4,9 ± 0,8	7,0 ± 2,1
СОЭ, мм/ч	9,4 ± 4,0	14,5 ± 5,0*
Инсулин, мкЕд/мл	6,5 ± 1,9	19,3 ± 6,3*
ФЦК-18, ЕД/л	115,1 ± 38,6	172,1 ± 38,9*
Альбумин, г/л	43,2 ± 5,3	44,5 ± 2,5
Тромбоциты, n × 10^9/л	228,2 ± 22,3	226,3 ± 18,6
ТГИ	8,7 ± 0,1	9,4 ± 0,1*
HOMA-IR	1,4 ± 0,6	4,6 ± 1,2*
NAFLD Fibrosis Score	-0,932 ± 0,318	-0,727 ± 0,548*

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатозом печени с нормальным уровнем HOMA-IR (p < 0,05).

● ***Таблица 4.*** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатогепатитом в зависимости от уровня триглицерид-глюкозного индекса

● ***Table 4.*** Comparative analysis of laboratory test results in patients with steatohepatitis according to the level of the triglyceride-glucose index

Показатель	I группа (нормальный уровень ТГИ) n = 13 (9,4%)	II группа (повышенный уровень ТГИ) n = 125 (90,6%)
Возраст, лет	45,9 ± 9,2	48,3 ± 8,6
ОТ, см	101,3 ± 7,6	105,8 ± 8,3*
ИМТ, кг/м^2	34,4 ± 1,6	33,5 ± 7,2
АЛТ, ЕД/л	35,0 ± 13,9	61,6 ± 7,9*
АСТ, ЕД/л	36,9 ± 19,1	46,3 ± 7,3
ЩФ, ЕД/л	212,3 ± 26,3	259,7 ± 101,3
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 ± 0,7	6,1 ± 0,3*
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,1
ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,4	3,8 ± 0,2*
Триглицериды, ммоль/л	0,9 ± 0,1	2,6 ± 0,5*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,8	5,9 ± 0,3*
ФНО-α, пг/мл	6,8 ± 3,1	7,4 ± 2,9
СОЭ, мм/ч	7,8 ± 2,8	13,6 ± 2,9*
Инсулин, мкМЕ/мл	16,0 ± 7,6	25,6 ± 11,6
ФЦК-18, ЕД/л	211,7 ± 57,1	225,6 ± 68,5
Альбумин, г/л	38,2 ± 2,1	36,8 ± 2,2
Тромбоциты, n × 10^9/л	249,7 ± 33,2	227,1 ± 12,3*
ТГИ	8,2 ± 0,1	9,4 ± 0,1*
HOMA-IR	3,7 ± 0,9	6,7 ± 1,1*
NAFLD Fibrosis Score	-0,654 ± 0,471	-0,782 ± 0,353

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатогепатитом с нормальным уровнем ТГИ (p < 0,05).

и повышенным (II группа) были обнаружены достоверно выше во II группе следующие показатели: ОТ, ИМТ, аминотрансферазы, ФЦК-18, NFS и, естественно, глюкоза и инсулин, которые входят в расчет данного индекса (*табл. 5*). HOMA-IR позитивно коррелировал с ОТ ($r = 0,44$, $p = 0,01$), с ИМТ ($r = 0,42$, $p = 0,008$), с АСТ ($r = 0,41$, $p = 0,04$), ФЦК-18 ($r = 0,41$, $p = 0,002$), с NFS ($r = 0,54$, $p = 0,03$), СОЭ – 0,54 ($p = 0,03$). При СГ, как и при СП, имелась связь HOMA-IR с ИМТ, и в отличие от СП появлялась прямая взаимосвязь HOMA-IR и уровня апоптоза гепатоцитов и степени фиброза печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сравнили частоту и уровень увеличения двух индексов инсулинорезистентности при двух формах НАЖБП: стеатозе печени и стеатогепатите. ТГИ увеличивался выше порогового значения чаще, чем HOMA-IR, при обеих формах НАЖБП: при стеатозе – у 76,8% пациентов по сравнению с HOMA-IR – у 58,9% ($p < 0,05$) и при стеатогепатите – у 90,6% больных по сравнению с HOMA-IR – у 80,4% ($p > 0,05$). Оба показателя прямо коррелировали друг с другом, более тесно при СП ($r = 0,52$; $p = 0,02$) и менее тесно при СГ ($r = 0,32$; $p = 0,04$). Другие авторы также находили прямую корреляцию между этими индексами у лиц с избыточным весом, ожирением и СД2 [7], но никто не рассматривал зависимость этих индексов от форм НАЖБП. При обеих формах НАЖБП ТГИ был прямо связан с ОТ, что подтверждало ведущую роль висцерального жира в развитии жировой дистрофии гепатоцитов и печеночно-клеточного воспаления. Другие авторы также отмечали рост ТГИ у лиц разных возрастных групп с прогрессированием абдоминального ожирения [7, 10].

ТГИ повышался при СП чаще, чем HOMA-IR. Это было закономерным, т. к. ТГИ содержит 2 показателя, отражающих нарушение и липидного, и углеводного обменов, а HOMA-IR состоит только из биомаркеров углеводного обмена. Данные результаты согласовывались с мнениями авторов, которые выявили преимущества ТГИ над HOMA-IR [10, 14, 18]. С другой стороны, нами не было выявлено достоверной разницы в среднем уровне ТГИ при различных формах НАЖБП. Е. Мишина с соавт. также указывают на отсутствие связи между выраженностью ИР и формой НАЖБП [19]. Общим признаком индексов была прямая практически одинаковой силы связь с антропометрическими показателями ожирения, дислипидемии, цитолиза и внутрипеченочного холестаза. Необходимо отметить, что у обследованных пациентов с СП и СГ клинических и серологических признаков холестаза в виде кожного зуда, расчесов, позитивных антимитохондриальных антител не было, но у них уровень ЩФ в 1,5–2 раза превышал таковой у здоровых лиц. Это свидетельствовало о наличии признаков субклинического внутрипеченочного холестаза, уровень которого коррелировал с индексами инсулинорезистентности. ТГИ в отличие от HOMA-IR прямо коррелировал с аминотрансферазами и обратно с альбумином

● ***Таблица 5.*** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатогепатитом в зависимости от уровня HOMA-IR

● ***Table 5.*** Comparative analysis of laboratory test results in patients with steatohepatitis according to the level of the HOMA-IR

Показатель	I группа (с нормальным уровнем HOMA-IR) n = 27 (19,6%)	II группа (с повышенным уровнем HOMA-IR) n = 111 (80,4%)
Возраст, лет	47,4 ± 11,8	47,8 ± 10,4
ОТ, см	101,4 ± 5,2	113,2 ± 5,3*
ИМТ, кг/м^2	30,6 ± 2,3	33,3 ± 1,6*
АЛТ, Ед/л	52,8 ± 12,3	64,5 ± 15,1*
АСТ, Ед/л	34,6 ± 5,6	46,0 ± 6,2*
ЩФ, Ед/л	218,5 ± 87,9	203,4 ± 68,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 ± 1,4	6,1 ± 1,5*
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,6
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 1,3	3,9 ± 1,0*
Триглицериды, ммоль/л	2,5 ± 1,1	2,8 ± 1,0*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,2	5,7 ± 0,2*
ФНО-α, пг/мл	7,6 ± 2,9	7,9 ± 0,7*
СОЭ, мм/ч	10,3 ± 4,3	18,3 ± 3,4
Инсулин, мкЕд/мл	7,7 ± 2,5	35,5 ± 12,3*
ФЦК-18, Ед/л	180,8 ± 62,7	286,5 ± 57,6*
Альбумин, г/л	46,8 ± 4,8	44,5 ± 3,6
Тромбоциты, n × 10^9/л	241,2 ± 44,3	219,6 ± 37,2
ТГИ	9,3 ± 0,2	9,5 ± 0,2
HOMA-IR	1,8 ± 0,7	9,0 ± 3,8*
NAFLD FS	–0,544 ± 0,121	–0,395 ± 0,068*

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатогепатитом с нормальным уровнем HOMA-IR ($p < 0,05$).

и ЛПВП. Содержание ЛПВП и альбумина у обследованных пациентов не уменьшалось ниже референсного уровня, но отмечалась тенденция к снижению концентрации альбумина и ЛПВП по мере прогрессирования инсулинорезистентности, особенно при СГ. ТГИ в отличие от HOMA-IR прямо коррелировал с аминотрансферазами и обратно с альбумином и ЛПВП. То есть липотоксичность оказывала негативный эффект на структурное состояние мембран гепатоцитов и синтез белков. Данный факт может объясняться окислительным стрессом эндоплазматического ретикулума в условиях перегрузки печеночных клеток липидами, промежуточными продуктами их метаболизма и свободными радикалами, образующимися при β-окислении жирных кислот в пероксисомах и ω-окислении в системе цитохрома Р-450 [20, 21]. Стресс эндоплазматического ретикулума сопровождается нарушением формирования третичной

структуры белков, в т. ч. и альбумина, и нарушением их секреции из клетки, а также нарушением формирования ЛПВП. В таких условиях протеотоксичности происходит активация апоптоза и некроза печеночных клеток [22]. Гиперинсулинемия, напротив, оказывает анаболическое действие, стимулируя синтез белка, поэтому у пациентов СП с высоким уровнем HOMA-IR не отмечалось снижения уровня альбумина.

У пациентов СП с ростом ТГИ и HOMA-IR увеличивались маркеры некроза и апоптоза гепатоцитов [23]. Известно, что промежуточные продукты обмена липидов и свободные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе, нарушают работу инсулиновых рецепторов, вызывая гепатоцеллюлярное повреждение [24].

Отмечался рост маркера холестаза у пациентов СП параллельно с ростом ТГИ и HOMA-IR. Развитие внутрипеченочного холестаза при развитии жировой дистрофии, воспаления и ИР при НАЖБП доказано клиническими и экспериментальными исследованиями [25, 26]. При холестазе нарушается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и не происходит адекватной стимуляции фарнезоидных FXR-рецепторов энтероцитов и гепатоцитов, что приводит к нескольким патологическим механизмам: усиленному синтезу в печени токсичных желчных кислот, оказывающих повреждающее действие на печеночные клетки, ослаблению окисления жирных кислот и активации синтеза новых жирных кислот, активации глюконеогенеза, нарушению секреции энтероэндокринными клетками глюкагоноподобного пептида 1 и уменьшению синтеза инсулина, а также к активации NF-kB и синтезу провоспалительных цитокинов [25, 26].

При СГ возрастали уровни ТГИ и HOMA-IR по сравнению со СП. Воспаление при СГ сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов, которые повышают степень ИР [27, 28], усиливают гибель гепатоцитов и запускают фибротический процесс в печени [29]. Динамика метаболических и печеночных маркеров при СГ с увеличением ТГИ и HOMA-IR была похожей, как и при СП, возрастали признаки абдоминального ожирения, дислипидемии, но более значительно увеличивались маркеры гепатоцеллюлярного повреждения – аминотрансферазы и ФЦК-18. Появлялась новая особенность: достоверно снижался уровень тромбоцитов при увеличении как ТГИ, так и HOMA-IR и увеличивался индекс фиброза – NAFLD fibrosis score. Отмечалась прямая связь между HOMA-IR и индексом фиброза при СГ. Другие авторы также отмечали роль HOMA-IR в качестве предиктора фиброза при НАЖБП [30].

ВЫВОДЫ

Увеличение ТГИ выше референсных уровней выявлялось при НАЖБП несколько чаще – у 86,6% пациентов, чем увеличение HOMA-IR – у 74,2% ($p > 0,05$). Увеличение ТГИ чаще определялось при стеатогепатите – у 90,6%, чем при стеатозе печени – у 76,8% пациентов. HOMA-IR также чаще выявлялся повышенным при стеатогепатите – у 80,4%, чем при стеатозе печени – у 58,9% ($p < 0,05$), и его уровень при стеатогепатите был выше – 4,78 ± 1,8, чем при стеатозе печени – 3,58 ± 1,7 ($p < 0,05$).

ТГИ позитивно и достоверно коррелировал с HOMA-IR, поэтому может быть использован как более доступный, простой и дешевый маркер инсулинорезистентности при обеих формах НАЖБП.

ТГИ является показателем дисфункции не только жирового, углеводного, но и белкового метаболизма, негативно коррелируя с уровнем альбумина при обеих формах НАЖБП. Кроме того, ТГИ может служить суррогатным маркером гепатоцеллюлярного некроза и внутрипеченочного холестаза, т. к. прямо коррелирует с уровнями АЛАТ и щелочной фосфатазы.

HOMA-IR является показателем дисфункции углеводного обмена, но также служит в качестве суррогатного маркера гепатоцеллюлярного апоптоза, воспаления и фиброза при стеатогепатите, прямо коррелируя с уровнем фрагментов цитокератина-18, СОЭ и индексом фиброза печени.

Поступила / Received 10.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.08.2023
Принята в печать / Accepted 05.09.2023

Список литературы / References

1. Киселева ЕВ, Демидова ТЮ. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):313–319. https://doi.org/10.14341/omet12758.
   Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):313–319. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12758.
2. Лавренова ЕА, Драпкина ОМ. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48–55. https://doi.org/10.14341/omet9759.
   Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):48–55. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet9759.
3. Mu W, Cheng XF, Liu Y, Lv QZ, Liu GL, Zhang JG, Li XY. Potential Nexus of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance Between Hepatic and Peripheral Tissues. *Front Pharmacol*. 2019;9:1566. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01566.
4. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299–304. https://doi.org/10.1089/met.2008.0034.
5. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347–3351. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419. https://doi.org/10.1007/BF00280883.
7. Locateli JC, Lopes WA, Simões CF, de Oliveira GH, Oltramari K, Bim RH et al. Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(10):1163-1170. https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0037.
8. Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):560–563. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.030.
9. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ha HS, Jeong SH, Yang HK et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e90430. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090430.

10. Aslan Çin NN, Yardımcı H, Koç N, Uçaktürk SA, Akçil Ok M. Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol is a predictor similar to the triglyceride-glucose index for the diagnosis of metabolic syndrome using International Diabetes Federation criteria of insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(6):777–784. https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0310.
11. Tohidi M, Baghbani-Oskouei A, Ahanchi NS, Azizi F, Hadaegh F. Fasting plasma glucose is a stronger predictor of diabetes than triglyceride-glucose index, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol, and homeostasis model assessment of insulin resistance: Tehran Lipid and Glucose Study. *Acta Diabetol*. 2018;55(10):1067–1074. https://doi.org/10.1007/s00592-018-1195-y.
12. Мадянов ИВ. Косвенные способы оценки инсулинорезистентности при метаболическом синдроме. *РМЖ*. 2021;(2):10–12. Режим доступа https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Kosvennye_sposoby_ocenki_insulinorezistentnosti_pri_metabolicheskom_sindrome/?ysclid=lnvjinw19w534105634.
Madyanov IV. Indirect methods for assessing insulin resistance in metabolic syndrome. *RMJ*. 2021;(2):10–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Kosvennye_sposoby_ocenki_insulinorezistentnosti_pri_metabolicheskom_sindrome/?ysclid=lnvjinw19w534105634.
13. Руяткина ЛА, Руяткин ДС, Исхакова ИС, Щербакова ЛВ. Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2019;(4):88–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93.
Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Iskhakova IS, Scherbakova LV. Possibilities to assess insulin resistance as the metabolic syndrome is clustered in women in postmenopause. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(4):88–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93.
14. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solis RC et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:4678526. https://doi.org/10.1155/2020/4678526.
15. Kitae A, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M. The Triglyceride and Glucose Index Is a Predictor of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:5121574. https://doi.org/10.1155/2019/5121574.
16. Huanan C, Sangsang L, Amoah AN, Yacong B, Xuejiao C, Zhan S et al. Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open*. 2020;10(11):e039804. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039804.
17. Bastard JP, Lavoie ME, Messier V, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of two new surrogate indices including parameters not using insulin to assess insulin sensitivity/resistance in non-diabetic postmenopausal women: a MONET group study. *Diabetes Metab*. 2012;38(3):258–263. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.01.004.
18. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda S, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):e98–e100. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.05.030.
19. Мишина ЕЕ, Майоров АЮ, Богомолов ПО, Люсина ЕО, Буеверов АО. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):412–423. https://doi.org/10.14341/DM12234.
Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Liusina EO, Bueverov AO. Association of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):412–423. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12234.
20. Dallio M, Sangineto M, Romeo M, Villani R, Romano AD, Loguercio C et al. Immunity as Cornerstone of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Contribution of Oxidative Stress in the Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):436. https://doi.org/10.3390/ijms22010436.
21. Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(4):927–947. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.008.
22. Metcalf MG, Higuchi-Sanabria R, Garcia G, Tsui CK, Dillin A. Beyond the cell factory: Homeostatic regulation of and by the UPR^{ER}. *Sci Adv*. 2020;6(29):eabb9614. https://doi.org/10.1126/sciadv.abb9614.
23. Yu L, Cai Y, Qin R, Zhao B, Li X. Association between triglyceride glucose index and abnormal liver function in both urban and rural Chinese adult populations: Findings from two independent surveys. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18265. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018265.
24. Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell Death in Liver Diseases: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9682. https://doi.org/10.3390/ijms21249682.
25. Radun R, Trauner M. Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities. *Semin Liver Dis*. 2021;41(4):461–475. https://doi.org/10.1055/s-0041-1731707.
26. Grzych G, Chávez-Talavera O, Descat A, Thuillier D, Verrijken A, Kouach M et al. NASH-related increases in plasma bile acid levels depend on insulin resistance. *JHEP Rep*. 2020;3(2):100222. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100222.
27. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019;70(2):711–724. https://doi.org/10.1002/hep.30429.
28. Zhao H, Huang X, Jiao J, Zhang H, Liu J, Qin W et al. Protein phosphatase 4 (PP4) functions as a critical regulator in tumor necrosis factor (TNF)-α-induced hepatic insulin resistance. *Sci Rep*. 2015;5:18093. https://doi.org/10.1038/srep18093.
29. Katsarou A, Moustakas II, Pyrina I, Lembessis P, Koutsilieris M, Chatzigeorgiou A. Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(17):1993–2011. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i17.1993.
30. Fujii H, Imajo K, Yoneda M, Nakahara T, Hyogo H, Takahashi H et al. HOMA-IR: An independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(8):1390–1395. https://doi.org/10.1111/jgh.14595.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.П. Дуданова**
Концепция и дизайн исследования – **А.А. Шиповская, О.П. Дуданова**
Написание текста – **О.П. Дуданова, А.А. Шиповская**
Сбор и обработка материала – **Н.А. Ларина, А.А. Шиповская, И.В. Курбатова**
Обзор литературы – **А.А. Шиповская, О.П. Дуданова**
Перевод на английский язык – **О.П. Дуданова**
Анализ материала – **А.А. Шиповская, О.П. Дуданова**
Статистическая обработка – **А.А. Шиповская**
Редактирование – **О.П. Дуданова, А.А. Шиповская, И.В. Курбатова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Шиповская, И.В. Курбатова, Н.А. Ларина, О.П. Дуданова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga P. Dudanova**
Study concept and design – **Anastasia A. Shipovskaya, Olga P. Dudanova**
Text development – **Olga P. Dudanova, Anastasia A. Shipovskaya**
Collection and processing of material – **Nadezhda A. Larina, Anastasia A. Shipovskaya, Irina V. Kurbatova**
Literature review – **Anastasia A. Shipovskaya, Olga P. Dudanova**
Translation into English – **Olga P. Dudanova**
Material analysis – **Anastasia A. Shipovskaya, Olga P. Dudanova**
Statistical processing – **Anastasia A. Shipovskaya**
Editing – **Olga P. Dudanova, Anastasia A. Shipovskaya, Irina V. Kurbatova**
Approval of the final version of the article – **Anastasia A. Shipovskaya, Irina V. Kurbatova, Nadezhda A. Larina, Olga P. Dudanova**

Условия проведения исследования. Исследование выполнено с использованием уникальной научной установки (УНУ) «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с использованием технологий искусственного интеллекта» (рег. номер: 2075518).

Research conditions. ENG This study was performed using the Unique Scientific Unit (UNU) "Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies" (reg. number: 2075518).

Информация об авторах:

Шиповская Анастасия Андреевна, к.м.н., старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Nostrick@inbox.ru

Курбатова Ирина Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11; irina7m@yandex.ru

Ларина Надежда Алексеевна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; nalarina@inbox.ru

Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Scopus Author ID: 6603343207; odudanova@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia A. Shipovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Nostrick@inbox.ru

Irina V. Kurbatova, Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Scopus Author ID: 6603406315; irina7m@yandex.ru

Nadezhda A. Larina, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; nalarina@inbox.ru

Olga P. Dudanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Scopus Author ID: 6603343207; odudanova@gmail.com