

DIABETİK HEPATOPATIYA ŞƏKƏRLİ DIABETİN GECİKMİŞ AĞIRLAŞMALARININ TƏZAHÜR FORMASI KİMİ

¹Talışinskaya M.B., ¹İbrahimova G.H., ¹Pənahova S.R., ¹Sultanova G.M., ²Əliyeva G.S.

Xülasə

Məqalədə diabetik hepatopatiyanın patogenetik mexanizmləri haqqında müasir ədəbiyyat məlumatlarının xülasəsi təqdim edilmişdir. Diabetik hepatopatiyalar arasında ən geniş yayılmış patologiyaya alkoqolsuz yağlı qaraciyər xəstəliyi (Non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD) aiddir. Bu patologiya ən çox II tip şəkərli diabet (ŞD) və piylənmədən əziyyət çəkin şəxslər arasında qeyd olunur. NAFLD qaraciyər hüceyrələrində yağların çox toplanması ilə səciyyələnən qaraciyər xəstəlikləri qrupudur. Bu qrupa sadə steatoz (NAFL), alkoqolsuz steatohepatit (NASH), fibroz, sirroz aiddir. NAFLD zamanı patologiya steatozdan steatohepatitə, qaraciyər fibrozuna və sirroza keçə bilər, nəticədə qaraciyər çatışmazlığına qədər irəliləyir. NAFLD-in inkişafında PNPLA3 və TM6SF2 genləri əsas rol oynayır. Bu genlərinin mutasiyası qaraciyərdə piylərin toplanması üçün fon yaradır. Lipidlərin həddindən artıq çox toplanması qaraciyər hüceyrələrini zədələyir. Bu zaman zədələnmiş hepatositlərdən zədələnmə ilə əlaqəli molekulyar nümunələr (Damage-Associated Molecular Patterns – DAMPs) xaric olur və səthində TLR4 reseptorları olan hüceyrələrlə birləşir. TLR4 reseptorları ilə birləşən digər molekulalara patogenlə əlaqəli molekulyar nümunələr (*Pathogen-Associated Molecular Patterns* – PAMPs) aiddir və bu molekulalar NAFLD zamanı bağırsaqlardakı bakteriyalardan qana keçir. Daha sonra DAMPs və PAMPs molekulaları TLR4 reseptorları ilə birləşərək immun cavabı işə salır və kupfer hüceyrələri, neytrofillər, T-limfositlər fəallaşaraq iltihab lehinə sitokinlər xaric edir. I tip ŞD zamanı da NAFLD-in inkişaf etməsi haqqında məlumatlara rast gəlinir. Bu zaman həm qlükoza, həm də insulin birlikdə sterol tənzimləyici elementi bağlayan zülal 1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c - SREBP-1c) transkripsiya amilini fəallaşdırır. REBP-1c lipogenezi idarə edən genlərin ekspresiyasını artırır. Nəticədə qaraciyərdə yağların toplanması qaraciyər steatozunun inkişafına səbəb olur. İstənilən səbəbdən hepatositlərin zədələnməsi nəticəsində ALT, AST, QQT, LDH kimi fermentlər qana keçir, bu da qaraciyərin zədələnməsinin göstəricisi kimi qiymətləndirilir. Diabetik hepatopatiyanın parametrlərinin erkən aşkarlanması xəstəliyin müalicəsinin vaxtında aparılmasına və ölüm riskinin azalmasına zəmin yaradır.

Açar sözlər: şəkərli diabet (ŞD), NAFLD, qaraciyər fermentləri

GİRİŞ

ŞD dünyada sürətlə yayılan, gecikmiş ağırlaşmaları ilə səciyyələnən xəstəlik olub, ciddi tibbi-sosial problem yaratmaqla aktuallığını saxlamaqdadır. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə, 2021-ci ildə dünyada şəkərli diabet

xəstələrinin sayı 500 milyondan çox olmuş və 2030-cu ildə bu göstəricinin 700 milyona çatacağı proqnozlaşdırılır [1, 2]. ŞD dünya əhalisinin təxminən 2%-ni əhatə edən və metabolizmin bütün növlərinin pozulması ilə səciyyələnən xəstəlikdir. Şəkərli diabet xəstəliyi Azərbaycanda da sürətlə yayılmaqdadır [3]. 2024-cü ildə



TƏBİB-in tabeliyindəki tibb müəssisələrinin vahid elektron registrində qeydiyyatda olan şəkərli diabet xəstələrinin ümumi sayının 322,353 nəfər olduğu bildirilir. ŞD tək cə yayılma tezliyinin artması və bütün həyat boyu davam etməsi ilə deyil, həm də çoxsaylı ağırlaşmaların inkişafı ilə səciyyələnən xəstəlikdir.

ŞD zamanı ən çox zədələnən orqanlardan biri də qaraciyərdir. Qaraciyər qlükoza homeostazının tənzimlənməsində rol oynayan əsas orqanlardan biridir. Qaraciyər qlükozanı həm qlikogenin parçalanması (qlikogenoliz), həm də qlükoneogenez yolu ilə hasil edir. Qaraciyərdə qlikogen sintezini aktivləşməsi, qlükoneogenez və qlikogenolizin isə tormozlanması insulin vasitəsilə həyata keçirilir. Normada qaraciyərdə qlükozanın hasilatı ilə onun orqanizm tərəfindən mənimsənilməsi arasında balans mövcuddur. Diabet zamanı insulin sekresiyasının azalması və ya insulina qarşı rezistentlik yaranması nəticəsində qaraciyərdə qlikogen sintezinin aktivləşməsi, qlükoneogenez və qlikogenolizin isə tormozlanması hesabına davamlı hiperqlikemiya yaranır. Yaranmış davamlı hiperqlikemiya zamanı hepatositlərdə qeyri-fermentativ

qlikozilləşmənin son məhsulları (QSM) toplanaraq hüceyrədaxili və hüceyrəxarici strukturların zədələnməsinə, NADF-in səviyyəsinin azalmasına, oksidləşdirici stresin sürətlənməsinə və qlükozanın sorbitola daha çox çevrilməsinə səbəb olur [3, 4, 5]. ŞD qaraciyərin funksional vəziyyətinə və nəticə olaraq laborator göstəricilərə əhəmiyyətli dərəcədə təsir edir. Aparılan tədqiqat işlərində ŞD-lı xəstələrin 70%-də qaraciyərdə xronik xəstəliklərin əmələ gəlmə riskinin yüksək olması haqqında məlumat verilmişdir [6, 7]. Belə hepatopatiyaların ən geniş yayılmış növünə alkoqolsuz yağlı qaraciyər xəstəliyi (Non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD) aiddir. Hal-hazırda NAFLD metabolik disfunksiya ilə əlaqəli steatotik qaraciyər xəstəliyi (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease - MASLD) də adlandırılır. NAFLD qaraciyər hüceyrələrində yağların çox toplanması ilə səciyyələnən qaraciyər xəstəlikləri qrupudur. Bu qrupa sadə steatoz və ya alkoqolsuz yağlı qaraciyər (Non-Alcoholic Fatty Liver - NAFL) zədələnməmiş hepatositlərdə yağların toplanması, alkoqolsuz steatohepatit (Non-Alcoholic Steatohepatitis - NASH) zədələnmiş hepatositlərdə yağların toplanması, fibroz, sirroz aiddir. NAFLD zamanı patologiya steatozdan steatohepatitə, qaraciyər fibrozuna və sirroza keçərsə, nəticədə qaraciyər çatışmazlığına qədər irəliləyər [8, 9].

NAFLD dünyada çox yayılmış polietiooloji bir xəstəlikdir. Bu xəstəlik ən çox II tip şəkərli diabet və piylənmədən əziyyət çəkən şəxslər arasında qeyd olunur. Urbanizasiyanın artması ilə əlaqədar qida qəbulunun və fiziki fəaliyyətin dəyişməsi nəticəsində son illərdə piylənmə, pre-diabet və II tip ŞD sürətlə yayıldığı üçün NAFLD da daha geniş ərazini əhatə edir [10, 11]. NAFLD-in yaranmasında metabolik

Yazışma üçün əlaqə:

¹Talışinskaya M.B., ¹İbrahimova G.H., ¹Pənahova S.R.,
¹Sultanova G.M., ²Əliyeva G.S.

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Patoloji fiziologiya kafedrası,

2. Azərbaycan Tibb Universiteti, Radiologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: doctor.ibrahimova@gmail.com

sindrom, genetik amil, qeyri-düzgün qidalanma, oturaq həyat tərzı və s. səbəblər rol oynayır. Metabolik sindroma insulınə rezistentlik, hiperinsulinemiya, qlükoza tolerantlığın pozulması, dislipoproteinemiya, hipertrigliseridemiya və s. aiddir [11, 12, 13].

NAFLD-in inkişafında 2 genin mutasiyası əsas rol oynayır: 1) patatinə bənzər fosfolipaza domeni daşıyan 3-cü zülal (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 - PNPLA3; mutant forması-I148M) və 2) transmembran 6 superailəsinin 2-ci üzvü (transmembrane 6 superfamily member 2 - TM6SF2; mutant forması - E167K). PNPLA3 qaraciyərdə lipidlərin metabolizmində iştirak edən zülalları kodlaşdıran gendir. Bu gen hepatositlərdə lipaza kimi fəaliyyət göstərən proteindir və qaraciyər hüceyrələrində yağları (trigliseridləri) parçalayaraq onun artıq piydən "təmizlənməsinə" kömək edir. Bu genin mutant forması (I148M) 148-ci mövqedə izoleysin amin turşusunun metionin ilə əvəz olunması zamanı yaranır və trigliseridlərin parçalanmasında iştirak edən fermentin fəaliyyətini azaldır [14, 15]. Nəticə etibarlı ilə mutant genin yağları parçalamaq qabiliyyəti itir. Bu da hidrolizə məruz qalmayan yağların qaraciyərdə toplanmasına səbəb olur. Qaraciyərdə trigliseridlərin toplanması steatozun yaranması ilə nəticələnir.

TM6SF2 genin bioloji rolu lipoproteinlərin, əsasən çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin qaraciyərdən qana daşınmasında iştirak etməkdən ibarətdir. Bu genin mutant forması (E167K) 167-ci mövqedə qlutamin turşusunun lizinlə əvəz olunması zamanı yaranır [16, 17]. Bu zaman sağlam genin funksiyası pozulur və qaraciyərdən lipoproteinlərin xaric olması azalır, nəticədə hepatositlərdə çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin və trigliseridlərin səviyyəsi artır, qanda isə azalır. Nəticədə yaranan steatoz steatohepatitə, fibroza və sirroza qədər irəliləyə bilər.

Xəstəliyin patogenezi metabolik pozğunluqları, iltihabı, oksidləşdirici stressi və qaraciyər hüceyrələrinin zədələnməsini əhatə edən mürəkkəb prosesdən ibarətdir. Orqanizmdə piy ehtiyatı artanda insulın siqnalının ötürülmə yollarında yaranan patologiya insulın rezistentliyinə səbəb olur [18, 19]. İnsulınə rezistentlik yarananda pankreas adacıqlarının beta hüceyrələri daha çox insulın hasil edir. Bu zaman lipolizin qismən artması nəticəsində qanda dövr edən sərbəst yağ turşularının səviyyəsi yüksəlir, bu da sərbəst yağ turşularının qaraciyərə daha çox daşınmasına səbəb olur. Nəticədə qaraciyərdə yağ turşularından triqliseridlərin sintezi sürətlənir və insulınə rezistentlik fonunda qaraciyərdə piylərin toplanması daha da artır [20, 21]. Pre-diabet və ya diabet zamanı qlükoza qaraciyərdə triqliserid sintezinə sərf olunur. Çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin qaraciyərdə sintezi və xaric olması pozulur, nəticədə qaraciyərdə piylərin toplanması artır, oksidləşdirici stres sürətlənir və hepatositlər zədələnilir. Zədələnmiş və ya ölməkdə olan hepatositlərdən zədələnmə ilə əlaqəli molekulyar nümunələr (Damage-Associated Molecular Patterns - DAMPs) xaric olur [22, 23]. DAMPs immun sistemində daxili "təhlükə" siqnalı ötürən endogen molekulardır. Bu molekulalar NAFLD zamanı steril iltihabın inkişafında əsas rol oynayır və toxuma zədələnməsindən xəbər verirlər [24, 25]. DAMPs-in təsirindən anadangəlmə immunitetin mərkəzi reseptoru (Toll-like receptor 4 - TLR4) aktivləşir. TLR4-in aktivləşməsində rol oynayan molekulalara DAMPs ilə yanaşı digər molekulalar – patogenlə əlaqəli molekulyar nümunələr (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs) də aiddir [26, 27]. PAMPs viruslarda, bakteriyalarda tapılan molekulalar olub, orqanizmdə infeksiyanın olduğunu bildirir. Qaraciyərdəki prosesin progressivləşməsi fonunda bağırsaqlardakı bakteriyalardan

PAMPs qana daxil olur və TLR4 reseptorları ilə birləşir. Deməli TLR4 reseptorlarının aktivləşməsində zədələnmiş və ya ölməkdə olan hepatositlərdən xaric olan DAMPs və bağırsaqlardakı bakteriyalardan qana keçən PAMPs iştirak edir [28, 29]. Bu zaman immun cavab işə salınır və kupfer hüceyrələri, neytrofillər, T-limfositlər fəallaşaraq iltihab lehinə sitokinlər (TNF- α , IL-6, IL-1 β) xaric edilir, nəticədə iltihabın sürətlənməsi müşahidə olunur.

Yuxarıda deyilənlərə əsaslanaraq belə nəticəyə gələ bilərik ki, PNPLA3 və TM6SF2 genlərinin mutasiyası qaraciyərdə piylərin toplanması üçün fon yaradır. Toplanmış lipidlər hepatositləri zədələyir. Bu zaman zədələnmiş hepatositlərdən DAMPs və bağırsaqlardakı bakteriyalardan PAMPs xaric olur. Daha sonra DAMPs və PAMPs molekulları TLR4 reseptorları ilə birləşir, bununla qaraciyərdəki iltihab prosesi daha da sürətlənir. Bütün bunlar steatozun, steatohepatitin, qaraciyər fibrozunun və sirrozun inkişafına səbəb olur.

Tibbi ədəbiyyat məlumatlarında II tip ŞD zamanı NAFLD-nin əmələ gəlmə riski olduğu kimi, digər səbəblərdən (glikogenozlar, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, hipofiz çatışmazlığı və s.) inkişaf etmiş NAFLD II tip ŞD-nin yaranmasında risk faktoru olaraq qiymətləndirilir.

I tip ŞD zamanı da NAFLD-in inkişaf etməsi haqqında məlumatlara rast gəlinir. Məlumdur ki, I tip ŞD -nin inkişafında autoimmun aqressiya rol oynayır və piylənmə bu tip diabetin patogenezinə əsas səbəb hesab olunmur. Lakin I tip ŞD xəstələri arasında piylənmə və ya artıq çəki halları nadir hadisə deyil. Belə xəstələrdə NAFLD-nin yayılması piylənmə dərəcəsi ilə əlaqələndirilir [30]. Nəzarətsiz I tip ŞD zamanı pozulmuş qlükoza və lipid mübadiləsi NAFLD-nin yaranmasına təsir

göstərir. Belə ki, I tip ŞD-lı xəstələrdə qanda qlükozanın səviyyəsini normallaşdırmaq məqsədilə insulin ekzogen yolla fizioloji dozadan artıq miqdarda daxil edilir. Orqanizmə artıq dozada daxil olan insulinin təsirindən hipoglikemiya yaranır və bu, lipogenezin aktivləşməsi və lipolizin inhibə olunması ilə müşayiət olunur. Lipogenezin sürətlənməsi qaraciyər steatozunun yaranmasına təkan verir. Tam tənzimlənməyən I tip ŞD-da hiperqlikemiya tez-tez baş verdiyi üçün, qaraciyərə gələn qlükozanın miqdarı artır. Bu zaman həm qlükoza, həm də insulin birlikdə sterol tənzimləyici elementi bağlayan zülal 1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c - SREBP-1c) transkripsiya amilini fəallaşdırır. SREBP-1c- transkripsiya amili lipogenezi idarə edən genlərin ekspresiyasını artırır [31, 32, 33] . Bu zaman asetil-KoA- karboksilaza və yağ turşusu sintetaza fermentlərinin fəallaşması, yağ turşularının β —oksidləşməsinin azalması müşahidə olunur. Nəticədə qaraciyərdə yağ turşularının həddindən artıq sintezi, trigliseridlərin toplanması qaraciyər steatozunun inkişafına səbəb olur.

I tip ŞD-lı, hətta çəkisi az olan xəstələrdə də NAFLD inkişaf edə bilər. Belə ki, artıq qəbul edilən qlükoza yağ turşularının sintezinə sərf olunur. Belə xəstə uşaqlar qlikogen hepatopatiyasının əmələ gəlməsinə daha çox meyilli olurlar. Onlarda fiziki və cinsi inkişafın gecikməsi və s. simptomlar inkişaf edir.

Həm I, həm də II tip ŞD zamanı yaranan davamlı hiperqlikemiya hepatositlərdə QSM toplanaraq hüceyrələrin zədələnməsinə, oksidləşdirici stresin sürətlənməsinə, nəticədə NAFLD-nin inkişafına səbəb olur.

Hepatositlərin membranının tamlığının pozulması nəticəsində alaninaminotransferaza (ALT),

aspartataminotransferaza (AST), qamma qlutamil transferaza (QQT), laktatdehidrogenaza (LDH) kimi fermentlər qana keçir və qanda onların səviyyəsi artır, bu da qaraciyərin zədələnməsinin göstəricisi kimi qiymətləndirilir. Bəzi tədqiqatçıların fikrinə görə ALT, AST, QQT -nin səviyyəsinin artması diabetik hepatopatiyanın yaranmasının əsas göstəriciləri hesab edilir [34]. ALT hüceyrə sitoplazmasında, AST isə mitoxondridə olan enzimlərdir. ALT əsasən qaraciyər hüceyrələrində, AST isə həm qaraciyər hüceyrələrində, həm də ürək, böyrək və əzələ hüceyrələrində aşkarlanır. Qanda həm ALT, həm də AST-ın səviyyələrinin yüksəlməsi qaraciyər patologiyaları üçün daha səciyyəvidir [35]. Diabetli xəstələrdə bu fermentlərin səviyyəsi sağlam əhəlinin göstəricisi ilə müqayisədə üç-dörd dəfə yüksəkdir. Bəzi tədqiqatçıların fikrinə görə ŞD-lı xəstələrin birinci dərəcəli qohumlarında ALT-ın səviyyəsinin yüksək olması gələcəkdə diabetik hepatopatiyanın inkişaf ehtimalını artırır.

QQT qaraciyər, billiar sistem, böyrəklər və digər orqanların hüceyrələrində olan fermentdir. ŞD zamanı qanda QQT səviyyəsinin artması qaraciyər disfunksiyasının markerləri kimi qiymətləndirilir və ilkin diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir [36]. Müxtəlif tədqiqat işlərində diabetik hepatopatiya riskini azaltmaq üçün QQT səviyyəsinin erkən skrininqdən istifadə edilir. Aparılan araşdırmalar göstərir ki, qanda QQT ilə şəkərin səviyyəsi arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi var və bu, ŞD-nın ağırlaşma ehtimalını proqnozlaşdırmaq üçün istifadə edilə bilər. LDH enerji metabolizmində rol oynayan və bir neçə fraksiyadan ibarət olan fermentdir. Bu fermentin dördüncü və beşinci fraksiyaları qaraciyər hüceyrələrində olur. Qanda LDH səviyyəsinin yüksəlməsi ŞD-in ağırlaşmasının göstəricisi kimi

qiymətləndirilir. ŞD zamanı qanda LDH aktivliyinin artması beta hüceyrələrindən insulinin hasilatının pozulmasına səbəb ola bilər [37, 38, 39].

Diabetik hepatopatiyanın (steatoz, steatohepatit və s.) parametrlərinin erkən aşkarlanması xəstəliyin müalicəsinin vaxtında aparılmasına və ölüm riskinin azalmasına zəmin yaradır [40].

ƏDƏBİYYAT

1. Babak O. Ya., Liver diseases in patients with diabetes mellitus: modern tactics and treatment strategy, //Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, March 27, 2015. https://health-ua.com/article/16727-zabolevaniya-pecheni-u-patcientov-s-saharnym-diabetom-sovremennaya-taktika-?utm_source=chatgpt.com
2. Bueverov A.O., Zilov A.B. Liver damage in type 1 diabetes mellitus, // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2021, Tom 31, № 2, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-7-13>,.
3. Natália Lucchesi A., Langoni Cassettari L., et.al, Alloxan-induced diabetes causes morphological and ultrastructural changes in rat liver that resemble the natural history of chronic fatty liver disease in humans, // J Diabetes Res, 2015: 2015: 494578, PMID: 25789328, PMCID: PMC4350960, DOI: 10.1155/ 2015/ 494578, 2015 Feb 19, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789328/>
4. Saurabh M., Ayush Sh. , et.al. Clinical, Biochemical, and Histopathology Features of Patients With Glycogenic Hepatopathy, 2017 Jun;15(6):927-933, PMID: 28043933, DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.038, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043933/>

5. Yew WW, Chang KC, Chan DP . Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. 2018 Jul 27, 62(8), e02637-17. doi: 10.1128/AAC.02637-17. Print 2018 Aug. PMID: 2978484
6. Asada S, Kawaratani H, Mashitani T, et.al., Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes mellitus, // Intern Med 57, 2018, 1087–1092.
7. Atmaca M., Ucler R., et.al, Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes Mellitus, PMCID: PMC4546963 PMID: 26347835, 2015, 236143. doi: 10.1155/2015/236143
8. N. Chalasani, Z. Younossi, 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 jan;67(1), p. 328-357., doi: 10.1002 / hep. 29367. Epub 2017 Sep 29, [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183 /](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/)
9. Z. M. Younossi , P. Golabi., et.al ., The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. // Clinical Gastroenterology and Hepatology, volume 22, Issue 10, october 2024, pages 1999-2010.e8, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356524002878#:~:text=The%20global%20pooled%20prevalence%20of,073>).
10. E. V. Kiseleva, T.Y. Demidova. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. // Obesity and metabolism. 2021, 18(3), p. 313-319. (In Russ.), <https://doi.org/10.14341/omet12758>
11. M.Reig, A. Forner, et.al., BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. // J.Hepatol, 2022 Mar;76(3):681-693, doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19, [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801630 /](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801630/)
12. Sj. Pouwels, N.Sakran, et. al., Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. // BMC Endocrine Disorders volume 22, article number: 63, 2022. https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-00980-1?utm_source=chatgpt.com
13. C.Antunes, M.Azadfard, et.al., Fatty Liver. // National library of medicine, january 1, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441992/?utm_source=chatgpt.com
14. J. Kozlitina , E. Smagris., et. al., Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease.// Nat Genet, 2014 apr;46(4):352-6., doi: 10.1038/ng.2901. Epub 2014 feb 16., [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531328 /](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531328/)
15. M. Krawczyk, R. Liebe, et.al., Toward Genetic Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Trajectories: PNPLA3 and Beyond. // Gastroenterology, volume 158, Issue 7, p. 1865-1880.e1 May 2020, [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30229-8/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30229-8/fulltext)
16. E.Smagris, Sh.Gilyard. Inactivation of Tm6sf2, a Gene Defective in Fatty Liver Disease, Impairs Lipidation but Not Secretion of Very Low Density Lipoproteins. // J Biol Chem, 2016 Mar 24;291(20):10659–10676. doi: 10.1074/jbc.M116.719955, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4865914/?utm_source=chatgpt.com
17. J. Kozlitina, E. Smagris, et.al., Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers

susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. // Nature Genetics, volume 46, p. 352–356 , 2014.

https://www.nature.com/articles/ng.2901?utm_source=chatgpt.com

18. V.N. Najafova Non- invasive radiodiagnosis of hepatic fibrosis in diabetic patients, //Azerbaijan Tibb Jurnalı, Bakı: 2024, №2, p.97-103. DOI:

<https://doi.org/10.34921/amj.2024.80.94.002,97-103>,

<https://azmedjournal.com/index.php/amz/article/view/461>

19. Zhu Xiaopeng, Xia Mingferg, et. al., Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease. // First published online October 28, 2022, [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20420188221132138?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&url_ver=Z39.88-](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20420188221132138?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&url_ver=Z39.88-2003&utm_source=chatgpt.com)

[2003&utm_source=chatgpt.com](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20420188221132138?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&url_ver=Z39.88-2003&utm_source=chatgpt.com)

20. K.Bodis, M. Bombrich, et.al., Effects of TM6SF2 rs58542926 polymorphism on hepatocellular lipids and insulin resistance in early type 2 diabetes. // Full length article , volume 33, issue 9, p. 1785-1796 , September, 2023, [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753%2823%2900237-](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753%2823%2900237-5/abstract?utm_source=chatgpt.com)

[5/abstract?utm_source=chatgpt.com](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753%2823%2900237-5/abstract?utm_source=chatgpt.com)

21. G. Musso , U. Cipolla , TM6SF2 rs58542926 variant affects postprandial lipoprotein metabolism and glucose homeostasis in NAFLD. // J Lipid Res., 2017 jun, 58(6), p. 1221-1229., doi: 10.1194/jlr.M075028. epub 2017 , feb 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28242789>

22. M. Arrese., D. Cabrera et.al., Innate immunity and inflammation in NAFLD/NASH. // Published in final edited form as: Dig Dis Sci. 2016 feb 3; 61(5), p. 1294–1303. doi: 10.1007/s10620-016-0409-x.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4948286/?utm_source=chatgpt.com

23. M. Ganz, G. Szabo. Immune and inflammatory pathways in NASH. // Hepatol Int.2013, 7 (Suppl 2):S771–S781 DOI 10.1007/s12072-013-9468-6.

[https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-013-9468-](https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-013-9468-6?utm_source=chatgpt.com)
6?utm_source=chatgpt.com,
file:///C:/Users/docto/Downloads/s12072-013-9468-6.pdf.

24. P. Handa, A. Vemulakonda et. all., Mitochondrial DNA from hepatocytes as a ligand for TLR9: Drivers of nonalcoholic steatohepatitis?. // World J. Gastroenterol 2016, 22(31), p. 6965-6971 [PMID: 27610009 DOI: 10.3748/wjg.v22.i31.6965] , [https://www.wjgnet.com/1007-9327/ full/v22/i31/](https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i31/6965.htm?utm_source=chatgpt.com)

[6965.htm?utm_source=chatgpt.com](https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i31/6965.htm?utm_source=chatgpt.com)

25. T. Sharifnia, J. Antoun et.al., Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015 Jun 25;309(4):G270–G278. doi: 10.1152/ajpgi.00304.2014,

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4537925/?utm_source=chatgpt.com

26. T.Kessoku, T.Kobayashi et.al., Endotoxins and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // Endocrinol., 29 October 2021, Sec. Obesity, volume 12 – 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.770986>,

https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.770986/full?utm_source=chatgpt.com

27. B. L. Sun et. al., Involvement of eNAMPT/TLR4 inflammatory signaling in progression of non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, and fibrosis. // The Faseb journal, 21 february 2023, <https://doi.org/10.1096/fj.202201972RR>, [https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.](https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202201972RR)

1096/fj.202201972RR?utm_source=chatgpt.com

28. A. Katsarou, İ.İ. Moustakas et.al., Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during non-alcoholic fatty liver disease. // World J Gastroenterol 2020, 26(17), p. 1993-2011, PMID: 32536770 DOI: 10.3748/wjg.v26.i17.1993,

https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i17/1993.htm?utm_source=chatgpt.com

29. G. Ren, Ch. Bai et. al., Mechanisms and Therapeutic Strategies for MAFLD Targeting TLR4 Signaling Pathways. // J Innate Immun, 2024, 16(1), p. 45-55., doi: 10.1159/000535524. Epub 2023 Dec 21.

30. Ch. Huang, Y. Zhou et. al., Pattern recognition receptors in the development of nonalcoholic fatty liver disease and progression to hepatocellular carcinoma: An emerging therapeutic strategy. // Front Endocrinol (Lausanne), 2023 mar 20, 14, 1145392.

doi: 10.3389/fendo.2023.1145392, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10067914/?utm_source=chatgpt.com

31. M. Zhang, W. Zhao et.al., FPS-ZM1 attenuates the deposition of lipid in the liver of diabetic mice by sterol regulatory element binding protein-1c. // BMC Endocrine Disorders, v. 24, article number: 164, 2024, https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-024-01705-2?utm_source=chatgpt.com

32. S. Lei, M. Wang et.al., Chaihu Shugan powder restores fatty acid synthesis to alleviate insulin resistance in metabolic syndrome by regulating the LXR α /SREBP-1 signaling pathway. // Ethnopharmacology, v. 15, 2024 <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1442279>

https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1442279/full?utm_source=chatgpt.com

33. B. Ramatchandirin, A. Pearah et. al., Regulation of Liver Glucose and Lipid Metabolism by Transcriptional Factors and Coactivators. // Life (Basel), 2023, feb 13, 13(2), p.515. doi: 10.3390/life13020515, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9962321/?utm_source=chatgpt.com

34. Wu X, Xu J. Relationship between aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio and risk of incident diabetes mellitus in a Chinese population, // Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Research Square, 2022, DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1369408/v1>

35. An R, Ma S, Zhang N, et. al., AST-to-ALT ratio in the first trimester and the risk of gestational diabetes mellitus, // Front Endocrinol 13, 2022, 1017448.

36. Wang Y, Wu T, et.al., Relationship between serum gamma-glutamyl transferase level and impaired fasting glucose among, // Chinese community-dwelling adults: a follow-up observation of 6 years. Metab Syndr Relat Disord 19, 2021, 100–106.

37. Kashtl GJ, Abed BA, et.al., A comparative study to determine LDH enzyme levels in serum samples of women with breast cancer and women with breast cancer and type 2 diabetes mellitus, // J Med Chem Sci 6, 2023, 883–890.

38. Dmour HH, Khreisat EF, et.al., Assessment of lactate dehydrogenase levels among diabetic patients treated in the outpatient clinics at King Hussein Medical Center, // Royal Medical Services, Jordan. Med Arch 74, 2020, 384–386.

39. Mammadov Y.J., İbrahimova G.H. Changes in the activity of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase

enzyme in lymph and blood at postreanimation period, their correction, //Azerbaijan Tibb Jurnalı, Bakı: 2014, №2, p.69-72.

40. V.N. Najafova Non- invasive radiodiagnosis of hepatic fibrosis in diabetic patients, //Azerbaijan Tibb Jurnalı, Bakı: 2024, №2, p.97-103. DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2024.80.94.002>, <https://azmedjournal.com/index.php/amz/article/view/461>

DİABETİK HEPATOPATHY AS A MANİFESTATION OF THE LATE COMPLICATIONS OF DİABETES MELLİTUS

¹Talishinskaya M.B., ¹İbrahimova G.H., ¹Panahova S.R., ¹Sultanova G.M., ²Aliyeva G.S.

1 Azerbaijan Medical University, Department of pathological physiology

2 Azerbaijan Medical University, Department of radiology, Baku, Azerbaijan

E-mail: doctor.ibrahimova@gmail.com

Abstract

The article presents a summary of current literature data on the pathogenic mechanisms of diabetic hepatopathy. Among diabetic hepatopathies, the most common pathology is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This condition is most frequently observed in individuals suffering from type 2 diabetes and obesity. NAFLD is a group of liver diseases characterized by excessive fat accumulation in hepatocytes. This group includes simple steatosis (NAFL), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, and cirrhosis. In NAFLD, the pathology can progress from steatosis to steatohepatitis, then to liver fibrosis and cirrhosis, ultimately leading to liver failure. The genes PNPLA3 and TM6SF2 play a major role in the development of NAFLD. Mutations in these genes create a background that facilitates fat accumulation in the liver. Excessive accumulation of lipids damages liver cells (hepatocytes). When this damage occurs, Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) are released from the injured hepatocytes and interact with cells that have TLR4 receptors on their surface. Other molecules that bind to TLR4 receptors include Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs), which, during NAFLD, enter the bloodstream from intestinal bacteria. Subsequently, DAMPs and PAMPs trigger an immune response. Kupffer cells, neutrophils, and T-lymphocytes become activated and secrete pro-inflammatory cytokines. There is also evidence suggesting the development of NAFLD in type I diabetes mellitus (T1DM). In this case, both glucose and insulin together activate the transcription factor SREBP-1c, which increases the expression of genes that control lipogenesis. As a result, fat accumulation in the liver leads to the development of hepatic steatosis. Regardless of the cause, damage to hepatocytes results in the release of enzymes such as ALT, AST, GGT, and LDH into the blood, which are considered indicators of liver damage. Early detection of diabetic hepatopathy parameters allows for timely treatment and reduces the risk of mortality.

Key words: diabetes mellitus (DM), NAFLD, liver enzymes

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ГЕПАТОПАТИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹Талышинская М.Б., ¹Ибрагимова Г.Г., ¹Панахова С.Р., ¹Султанова Г.М., ²Алиева Г.С.

1 Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра патофизиологии

2 Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра радиологии, Баку, Азербайджан

E-mail: doctor.ibrahimova@gmail.com

Резюме

В статье представлено краткое изложение современных литературных данных о патогенетических механизмах диабетической гепатопатии. Среди диабетических гепатопатий наиболее распространённой патологией является неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD). Это состояние чаще всего наблюдается у людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа и ожирением. NAFLD — это группа заболеваний печени, характеризующихся чрезмерным накоплением жиров в клетках печени. К этой группе относятся: простой стеатоз (NAFL), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз и цирроз печени. При NAFLD заболевание может прогрессировать от стеатоза к стеатогепатиту, затем к фиброзу печени и циррозу, что в конечном итоге приводит к печеночной недостаточности. Гены PNPLA3 и TM6SF2 играют важную роль в развитии NAFLD. Мутации в этих генах создают предрасполагающий фон для накопления жиров в печени. Чрезмерное накопление липидов повреждает клетки печени (гепатоциты). При повреждении из гепатоцитов высвобождаются молекулярные образцы, ассоциированные с повреждением (DAMPs), которые взаимодействуют с клетками, имеющими на своей поверхности рецепторы TLR4. К другим молекулам, связывающимся с рецепторами TLR4, относятся молекулярные образцы, ассоциированные с патогенами (PAMPs), которые при NAFLD попадают в кровь из кишечных бактерий. В дальнейшем DAMPs и PAMPs запускают иммунный ответ: активируются клетки Купфера, нейтрофилы и Т-лимфоциты, которые начинают выделять противовоспалительные цитокины. Также имеются данные, указывающие на развитие NAFLD при сахарном диабете I типа. В этом случае глюкоза и инсулин совместно активируют транскрипционный фактор SREBP-1c, который усиливает экспрессию генов, отвечающих за липогенез. В результате этого в печени происходит накопление жира, что приводит к развитию стеатоза печени.

Независимо от причины, повреждение гепатоцитов приводит к попаданию в кровь ферментов, таких как АЛТ, АСТ, ГГТ и ЛДГ, которые считаются показателями повреждения печени. Раннее выявление параметров диабетической гепатопатии позволяет своевременно начать лечение и снижает риск смертности.

Ключевые слова: сахарный диабет (СД), NAFLD, ферменты печени