

Оцінювання діагностичного значення зонуліну як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

О. К. Дідик^{1D}*^{A,B,C,D}, В. В. Чернявський^{1D}^{A,E,F}, В. П. Шипулін^{1D}^A

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

зонулін, кишкова проникність, неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром надмірного бактеріального росту, цукровий діабет 2 типу.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 416-420

*E-mail: qwetry59@gmail.com

Мета роботи – оцінити діагностичне значення вмісту зонуліну в сироватці крові пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 93 пацієнти з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, яких обстежили та поділили на 2 групи. У першу групу залучили 48 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ЦД 2 типу без синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). У другу групу – 45 хворих із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР. Група контролю – 25 практично здорових осіб.

Для кількісного визначення зонуліну в сироватці крові використали метод ELISA.

Результати. У результаті порівняння показників функціональної активності печінки, ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки виявили достовірне зростання активності АлАТ та АсАТ у першій ($67,22 \pm 2,25$ Од/л та $52,97 \pm 1,04$ Од/л відповідно, $p < 0,001$) і другій ($69,20 \pm 1,52$ Од/л і $54,82 \pm 1,10$ Од/л відповідно, $p < 0,001$) групах порівняно з контролем ($18,00 \pm 1,01$ Од/л і $18,96 \pm 0,82$ Од/л відповідно, $p < 0,001$).

Визначили також підвищення коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ) в пацієнтів першої та другої груп ($2,94 \pm 0,03$ дБ/см та $2,92 \pm 0,04$ дБ/см), а також жорсткості паренхіми печінки (ЖПП), $8,06 \pm 0,07$ кПа та $8,00 \pm 0,06$ кПа відповідно за групами) порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,001$).

Виявили вірогідне підвищення рівня зонуліну в сироватці крові пацієнтів першої ($61,69 \pm 1,04$ нг/мл) і другої ($89,39 \pm 1,30$ нг/мл) груп порівняно з контролем ($16,76 \pm 1,47$) ($p < 0,001$). Проаналізувавши коефіцієнт кореляції в пацієнтів першої та другої груп, встановили позитивний лінійний середнього ступеня зв'язок між вмістом зонуліну в сироватці крові та активністю АлАТ, АсАТ, КЗУ і ЖПП.

Висновки. Результати дослідження підтвердили важливе діагностичне значення зонуліну в сироватці крові як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним.

Key words:

zonulin, intestinal permeability, non-alcoholic fatty liver disease, bacterial overgrowth syndrome, type 2 diabetes mellitus.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 416-420

Assessing the diagnostic value of zonulin as a biomarker for intestinal permeability in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus

O. K. Didyk, V. V. Cherniavskiy, V. P. Shypulin

The aim of the study was to assess the diagnostic value of serum zonulin concentrations in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. The study involved 93 patients with MAFLD in combination with T2DM, who were examined and allocated to two groups. Group 1 consisted of 48 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in combination with T2DM without small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome. Group 2 comprised 45 patients with NASH in combination with T2DM and SIBO. The control group consisted of 25 apparently healthy persons. The ELISA method was used for quantitative determination of serum zonulin.

Results. When comparing parameters of liver functional activity and ultrasonographic findings of liver steatosis and fibrosis, a significant increase in the activity of ALT and AST was revealed in Group 1 – 67.22 ± 2.25 U/l and 52.97 ± 1.04 U/l ($p < 0.001$) and in Group 2 – 69.20 ± 1.52 U/l and 54.82 ± 1.10 U/l ($p < 0.001$) compared to those in the control group – 18.00 ± 1.01 U/l and 18.96 ± 0.82 U/l ($p < 0.001$) respectively, as well as an increase in the ultrasound attenuation coefficient (UAC) in patients of Groups 1 and 2 amounting to 2.94 ± 0.03 dB/cm and 2.92 ± 0.04 dB/cm, respectively, and also the liver stiffness (LS) in Group 1 – 8.06 ± 0.07 kPa and in Group 2 – 8.00 ± 0.06 kPa compared to those in the control group ($p < 0.001$).

When measuring the level of serum zonulin, a significant increase was revealed in patients of Group 1 – 61.69 ± 1.04 ng/ml and Group 2 – 89.39 ± 1.30 ng/ml compared to that in the control group – 16.76 ± 1.47 ng/ml ($p < 0.001$). Analyzing correlation coefficients in patients of Groups 1 and 2, a positive linear moderate association was found between the serum zonulin concentration and the activity of ALT, AST and UAC and LS.

Conclusions. The study results obtained have demonstrated the great diagnostic value of serum zonulin as a biomarker of intestinal permeability in NASH patients in combination with T2DM, and with or without SIBO.

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) – найпоширеніша причина хронічного захворювання печінки, що включає широкий спектр патологій, починаючи від простого стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) до цирозу печінки [1,2]. Міжнародна група експертів із 22 країн та регіональна асоціація печінки досягли консенсусу щодо зміни назви неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на іншу – МАЖХП, що інтегрує метаболічні зміни, асоційовані з жировою хворобою печінки, та діагностичні критерії, які ґрунтуються на наявності стеатозу печінки разом із однією з таких ознак: надмірна маса тіла / ожиріння, наявність цукрового діабету 2 типу, прояви метаболічного синдрому [2,3,4].

Підвищений інтерес і науковців, і лікарів-практиків викликає стан кишкової проникності у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Важливу роль у розвитку та прогресуванні МАЖХП відіграє синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), коли в результаті підвищення проникності кишкового бар'єра (так званого leaky gut syndrome) відбувається бактеріальна транслокація й ендотоксемія через зміни мікробіоти кишківника [5]. Виникає кишковий дисбіоз, а саме збільшення кількості грамнегативних бактерій роду *Bacteroidetes*, що продукують ліпополісахариди (ЛПС, LPS) – активні компоненти ендотоксину, які спричиняють активацію сигнальних каскадів, стимуляцію надмірної продукції прозапальних цитокінів і хемокінів клітинами Купфера. Останні запускають процес хронічного субклінічного запалення, що призводить до запально-деструктивних змін у печінці з прогресуванням надалі до фіброзу [6,7]. ЛПС зв'язуються на поверхні епітелію кишківника з системою CD14, що діє як ко-рецептор, потім розпізнаються Toll-подібними рецепторами 4 (TLR4) та утворюють комплекс LPS/CD14/TLR4. Він забезпечує транслокацію ендотоксину через кишкову стінку, що є тригером для підвищеного синтезу зонуліну – білка-регулятора проникності кишкового бар'єра [8].

Чималий науковий інтерес викликають діагностичні методи оцінювання бар'єрної функції кишечника, що ґрунтуються на молекулярному аналізі білків, залучених у структуру кишкового бар'єра. До таких білків належить зонулін [9].

Зонулін – білок із молекулярною масою понад 47 кДа, належить до сімейства білків гаптоглобіну, за структурою ідентичний прегаптоглобіну-2. Синтезується в печінці, епітеліальних клітинах кишківника та відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу слизової оболонки кишківника шляхом регуляції щільних міжклітинних контактів, що відповідають за проникнення мікробних антигенів через парацелюлярний шлях кишкового всмоктування [10].

Мета роботи

Оцінити діагностичне значення вмісту зонуліну в сироватці крові пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національ-

ному медичному університеті імені О. О. Богомольця (протокол від 18.10.2021 № 150). Обстеження пацієнтів здійснили на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 1 у 2021–2023 рр. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

У дослідженні взяли участь 93 пацієнти з МАЖХП та ЦД 2 типу, яких обстежили та поділили на 2 групи. У першу групу залучили 48 хворих на НАСГ і ЦД 2 типу без СНБР. У другу – 45 пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР. Група контролю – 25 практично здорових осіб. Загальна характеристика пацієнтів із груп дослідження наведена в таблиці 1.

У дослідження залучали чоловіків і жінок віком 25–78 років, пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що діагностовані за підвищенням активності печінкових трансаміназ і внаслідок визначення ступеня стеатозу за результатами УЗ-стеатометрії (за шкалою затухання ультразвуку, КЗУ $\geq 2,20$ дБ/см) та оцінювання ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR, а також за критеріями діагностики порушень показників вуглеводного обміну. Залучали хворих із позитивним результатом H_2 -дихального тесту з лактулозою (підвищення рівня водню на 20 ppm і більше) для підтвердження СНБР (якщо результат негативний – для виключення СНБР в обстежених).

Критерії виключення з дослідження – вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, аутоімунні гепатити, медикаментозно індуковане ураження печінки, хвороба Вільсона–Коновалова, ЦД 1 типу, декомпенсований ЦД 2 типу, онкологічні захворювання.

Загальноклінічне дослідження передбачало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження й лабораторне дослідження функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ). Під час фізикального обстеження вимірювали антропометричні показники: зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, обвід талії (ОТ) та обвід стегон (ОС), – а також визначили співвідношення ОТ/ОС. УЗ-стеатометрію та фіброеластографію виконували на апараті *Ultrasign sonoeus P7* із конвексним датчиком 1–6 МГц.

МАЖХП у пацієнтів діагностували шляхом визначення ступеня стеатозу за шкалою коефіцієнта затухання ультразвуку, що запропонована M. Sasso et al. і валідована за морфологічною шкалою жирової інфільтрації NAS:

1. S0 відповідає нормі (частка гепатоцитів із жиром становить 0–5 %) – від 1,0 дБ/см до 2,19 дБ/см;
2. S1 відповідає легкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить 6–33 %) – від 2,20 дБ/см до 2,29 дБ/см;
3. S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить 34–66 %) – від 2,30 дБ/см до 2,90 дБ/см;
4. S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить >66 %) – >2,90 дБ/см.

Для оцінювання ступеня фіброзу використали шкалу METAVIR за коефіцієнтом зсувнохвильової еластометрії (ЗХЕ): F0 (фіброзу немає) – від 0,0 кПа до 5,8 кПа; F1 (початковий фіброз) – від 5,9 кПа до 7,2 кПа; F2 (помірний фіброз) – від 7,3 кПа до 9,5 кПа; F3 (виражений фіброз) – від 9,6 кПа до 12,5 кПа; F4 (цироз печінки) – >12,6 кПа.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів із груп дослідження (Mean \pm SD)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)	p
Середній вік, роки	57,56 \pm 1,58	55,54 \pm 1,77	52,64 \pm 2,32	0,184
Стать (жінки / чоловіки), n (%)	25 (53 %) / 23 (47 %)	29 (64 %) / 16 (36 %)	15 (60 %) / 10 (40 %)	

Таблиця 2. Порівняльна характеристика груп дослідження за антропометричними показниками пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)
Маса тіла, кг	97,69 \pm 3,36*#	95,85 \pm 3,75*	72,20 \pm 2,33
ІМТ, кг/м ²	32,10 [29,35; 35,60]*#	31,70 [28,75; 36,70]*	23,60 [22,20; 24,70]
ОТ, см	115,0 [105,0; 127,5]*#	111,0 [101,0; 121,5]*	74,0 [71,0; 96,0]
ОС, см	123,5 [118,5; 132,0]*#	121,0 [111,5; 131,0]*	95,0 [91,0; 110,0]
СТС	0,92 [0,91; 0,97]*#	0,92 [0,90; 0,97]*	0,79 [0,76; 0,87]

*: p < 0,001 щодо групи контролю; #: p > 0,05 – відмінності показників першої групи щодо другої.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика груп дослідження за рівнем зонутину в сироватці крові та показниками функціональної активності печінки (Mean \pm SD)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)
Зонутин в сироватці крові, нг/мл	61,69 \pm 1,04*#	89,39 \pm 1,30*	16,76 \pm 1,47
АлАТ, Од/л	67,22 \pm 2,25*	69,20 \pm 1,52*	18,00 \pm 1,01
АсАТ, Од/л	52,97 \pm 1,04*	54,82 \pm 1,10*	18,96 \pm 0,82

*: p < 0,001 щодо групи контролю; #: p < 0,001 – відмінності показників першої групи щодо другої.

Таблиця 4. Порівняльна характеристика груп дослідження за ультразвукографічними параметрами стеатозу та фіброзу печінки (Mean \pm SD)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)
Коефіцієнт затухання ультразвуку, дБ/см	2,94 \pm 0,03*#	2,92 \pm 0,04*	1,49 \pm 0,04
Жорсткість паренхіми печінки, кПа	8,06 \pm 0,07*#	8,00 \pm 0,06*	2,12 \pm 0,08

*: p < 0,001 щодо групи контролю; #: p > 0,05 відмінності показників першої групи щодо другої.

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки між рівнем зонутину та параметрами структурно-функціонального стану печінки в пацієнтів із груп дослідження (p < 0,05)

Показник, одиниці вимірювання	Зонутин у сироватці крові	
	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)
АлАТ, Од/л	r = 0,386	r = 0,388
АсАТ, Од/л	r = 0,377	r = 0,379
КЗУ, дБ/см	r = 0,474	r = 0,476
ЖПП, кПа	r = 0,465	r = 0,467

Діагноз цукровий діабет 2 типу встановили за критеріями діагностики порушень показників вуглеводного обміну: HbA1c >6,5 %; глюкоза плазми венозної крові натще \geq 7,0 ммоль/л; пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після приймання 75 г глюкози) \geq 11,0 ммоль/л [11].

H₂-дихальний тест із лактулозою здійснили на апараті Advanced Hydrogen Breath Testing (Micro H₂ Meter).

Для кількісного визначення зонутину в сироватці крові застосували метод ELISA, використали тест-системи IDK Zonulin ELISA, KR5601 (ImmunodiagnosticAG, Німеччина).

Для статистичного опрацювання результатів дослідження застосували програми Microsoft Office

Excel 2016, MedStat версія 5.2. та EZR версія 3.4.1. (R Foundation Statistical Computing). Під час перевірки розподілу даних на нормальність використали критерій Шапіро–Вілкі. При нормальному розподілі кількісні змінні наведено як середнє арифметичне значення і стандартне відхилення (Mean \pm SD). Якщо розподіл даних відрізнявся від нормального, – як медіана, перший і третій квартилі (Median [Q1; Q3]). Для перевірки відмінностей між 3 групами при нормальному розподілі даних застосували метод множинних порівнянь ANOVA, при відмінному від нормального – критерій Крускала–Воліса. Апостеріорні попарні порівняння виконали з поправкою Бонферроні. Для кореляційного аналізу змінних розраховували коефіцієнти кореляції Пірсона (r). Відмінності між групами вважали вірогідними при досягненні значення p < 0,05.

Результати

У результаті порівняння статистичних показників антропометрії (табл. 2) пацієнтів першої та другої груп із параметрами осіб із групи контролю встановили достовірні відмінності за масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС (p < 0,001). Це свідчить про надмірну масу тіла й ожиріння в пацієнтів із НАСГ і ЦД 2 типу без СНБР, а також у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР. Достовірних відмінностей за антропометричними показниками між групами вважали вірогідними при встановленні (p > 0,05).

Порівнявши показники функціональної активності печінки (табл. 3), виявили достовірне підвищення активності АлАТ у сироватці крові пацієнтів із першої (67,22 \pm 2,25 Од/л) і другої (69,2 \pm 1,52 Од/л) груп порівняно з контролем (18,0 \pm 1,01 Од/л) (p < 0,001). Крім того, встановили зростання активності АсАТ у сироватці крові пацієнтів першої (52,97 \pm 1,04 Од/л) і другої (54,82 \pm 1,10 Од/л) груп порівняно з контрольною (18,96 \pm 0,82 Од/л) (p < 0,001). Активність ферментів сироватки крові, що аналізували, в пацієнтів із НАСГ і ЦД 2 типу без СНБР не відрізнялася від показників хворих із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР (p = 0,72 та p = 0,42 відповідно).

Під час кількісного дослідження рівня зонутину в сироватці крові (табл. 3) встановили його достовірне підвищення в 5,3 раза в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР, у 3,7 раза – у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР порівняно з параметрами осіб із контрольної групи (p < 0,001). Порівнявши рівні зонутину в сироватці крові пацієнтів першої та другої груп, визначили його вірогідне підвищення в 1,5 раза в хворих другої групи (p < 0,001).

Зіставили ультразвукографічні параметри стеатозу та фіброзу печінки (табл. 4). Виявили достовірне підвищення КЗУ в пацієнтів першої та другої груп (2,94 \pm 0,03 дБ/см і 2,92 \pm 0,04 дБ/см відповідно), а також ЖПП (8,06 \pm 0,07 кПа і 8,00 \pm 0,06 кПа відповідно за групами) порівняно з контролем (p < 0,001). Вірогідних відмінностей за підвищенням КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої і другої груп не встановили (p = 0,91).

Для досягнення мети дослідження виконали кореляційний аналіз (табл. 5). У результаті аналізу коефіцієнтів кореляції в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без

СНБР і з ним виявили позитивний лінійний середнього ступеня зв'язок між рівнем зонуліну в сироватці крові та показниками функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ), КЗУ і ЖПП.

Обговорення

У численних дослідженнях показано: важливу роль у виникненні та прогресуванні метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки відіграє вісь «кишківник – печінка», що ґрунтується на молекулярному, анатомічному та функціональному зв'язку між функціями кишківника, кишковою мікробіотою та печінкою. Порушення цієї осі потенційно є ключовою патогенетичною ланкою [12].

Особливої уваги потребує порушення проникності кишкового бар'єра (leaky gut syndrome). Для діагностики синдрому кишкової проникності виконують лактулозно-манітоловий тест. Ступінь проникності та всмоктування оцінюють за концентрацією лактулози та манітолу в сечі, яку збирають протягом 6 годин. Крім лактулозно-манітолового тесту, використовують і інші екскреторні тести з сукралозою, сахарозою, міченою хромом-51 (Cr-51) етилендіамінтетраоцтовою кислотою. Альтернативний метод діагностики синдрому кишкової проникності – зонуліновий тест.

Зонулін – білок, що регулює проникність кишкового бар'єра та парацелюлярний шлях всмоктування. Це підтверджено результатами досліджень Miele et al., де показано: ступінь стеатозу печінки корелював із СНБР і підвищеною кишковою проникністю, яку досліджували за допомогою екскреторного тесту з міченою Cr-51 етилендіамінтетраоцтовою кислотою в пацієнтів із МАЖХП. У роботі Giorgio et al. встановлено, що підвищення кишкової проникності, яку визначали за допомогою лактулозно-манітолового тесту, корелювало з запаленням та фіброзом печінки. У дослідженні HENDY et al. встановлено підвищення рівня зонуліну в сироватці крові та взаємозв'язок із показниками функціональної активності печінки (АлАТ та АсАТ) у пацієнтів із МАЖХП і НАСГ. Rasifco et al. зафіксували підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові та позитивний кореляційний зв'язок із тяжкістю стеатозу печінки.

У нашому дослідженні спостерігали зростання рівня зонуліну в сироватці крові в 5,3 раза у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР, у 3,7 раза – у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР порівняно з практично здоровими особами. Це свідчить про підвищення кишкової проникності у цих пацієнтів. Підвищення рівня печінкових амінотрансфераз у пацієнтів першої та другої груп є наслідком гепатоцелюлярного пошкодження, що спричинене запальною жировою інфільтрацією печінки та фіброзом. Результати стеатометрії та еластографії показали тяжкий ступінь стеатозу (S3) та портальний, перипортальний фіброз з одиничними септами (F2) в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним.

У результаті дослідження, що здійснили, встановлено: в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР, а також у хворих без СНБР зростання концентрації зонуліну в сироватці крові корелювало з показниками функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ), ступенем стеатозу та фіброзу печінки.

Висновки

1. Результати дослідження свідчать про підвищення кишкової проникності (leaky gut syndrome) та підтвердили важливе діагностичне значення зонуліну в сироватці крові як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним.

2. Підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним корелює з гепатоцелюлярним пошкодженням (запаленням і некрозом печінки), тяжкістю стеатозу та фіброзу печінки.

Перспективи подальших досліджень. Нині здійснюють численні дослідження стану кишкової проникності у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, що допоможуть визначити біомаркер кишкової проникності. Це дасть змогу використовувати його для діагностики й удосконалення комплексу лікувальних заходів порівняно зі стандартною терапією хворих на МАЖХП і ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 21.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 27.06.2023

Відомості про авторів:

Дідик О. К., аспірант каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4536-3377

Чернявський В. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5831-8810

Шипулін В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6780-130X

Information about the authors:

Didyk O. K., MD, Postgraduate student, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Cherniavskiy V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Shypulin V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

1. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus Panel (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
2. Younossi, Z. M., Rinella, M. E., Sanyal, A. J., Harrison, S. A., Brunt, E. M., Goodman, Z., Cohen, D. E., & Loomba, R. (2021). From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology*, 73(3), 1194-1198. <https://doi.org/10.1002/hep.31420>
3. Mendez-Sanchez, N., Arrese, M., Gadano, A., Oliveira, C. P., Fassio, E., Arab, J. P., Chávez-Tapia, N. C., Dirchwolf, M., Torre, A., Ridruejo, E., Pinchemel-Cotrim, H., Castellanos Fernández, M. I., Uribe, M., Giralá, M., Diaz-Ferrer, J., Restrepo, J. C., Padilla-Machaca, M., Dagher, L., Gatica, M., Olaechea, B., ... Silva, M. (2021). The Latin American

- Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(1), 65-72. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30340-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30340-X)
4. Shiha, G., Alswat, K., Al Khatry, M., Sharara, A. I., Örmeci, N., Waked, I., Benazzouz, M., Al-Ali, F., Hamed, A. E., Hamoudi, W., Attia, D., Derbala, M., Sharaf-Eldin, M., Al-Busafi, S. A., Zaky, S., Bamakhrama, K., Ibrahim, N., Ajlouni, Y., Sabbah, M., Salama, M., ... Soliman, R. (2021). Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(1), 57-64. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30213-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30213-2)
 5. Cui, Y., Wang, Q., Chang, R., Zhou, X., & Xu, C. (2019). Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(10), 2754-2762. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00080>
 6. Fasano, A. (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
 7. Miranda-Ribera, A., Ennamorati, M., Serena, G., Cetinbas, M., Lan, J., Sadreyev, R. I., Jain, N., Fasano, A., & Fiorentino, M. (2019). Exploiting the Zonulin Mouse Model to Establish the Role of Primary Impaired Gut Barrier Function on Microbiota Composition and Immune Profiles. *Frontiers in immunology*, 10, 2233. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02233>
 8. Barbara, G., Barbaro, M. R., Fuschi, D., Palombo, M., Falangone, F., Cremon, C., Marasco, G., & Stanghellini, V. (2021). Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Frontiers in nutrition*, 8, 718356. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.718356>
 9. Caviglia, G. P., Rosso, C., Ribaldone, D. G., Dughera, F., Fagoonee, S., Astegiano, M., & Pellicano, R. (2019). Physiopathology of intestinal barrier and the role of zonulin. *Minerva biotecnologica*, 31(3), 83-92. <https://doi.org/10.23736/S1120-4826.19.02554-0>
 10. Wood Heickman, L. K., DeBoer, M. D., & Fasano, A. (2020). Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(5), e3309. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3309>
 11. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., Gabbay, R. A., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
 12. Wang, Y., & Liu, Y. (2021). Gut-liver-axis: Barrier function of liver sinusoidal endothelial cell. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 36(10), 2706-2714. <https://doi.org/10.1111/jgh.15512>