



Н. Б. Губерґріц¹, О. В. Цис², Н. В. Беґяєва^{1, 3}, К. Ю. Ліневська⁴

¹ Баґатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса

² МЦ «Інститут клінічної медицини», Київ

³ Чорноморський національний університет
імені Петра Могили, Миколаїв

⁴ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Печінка при ендокринних захворюваннях. Огляд

Патолоґія ендокринних органів може призводити до печінкової дисфункції та, навпаки, захворювання печінки можуть спричинити порушення ендокринної функції. В останні десятиліття відбулося стрімке зростання поширеності метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) та ускладнень, пов'язаних із прогресуванням цього захворювання. Ліпідний обмін у печінці та синтез холестерину залежать від функції ендокринної системи й механізмів зворотного зв'язку. Саме тому необхідно оцінювати вплив ендокринної патології в пацієнтів із МАСХП, а лікування цих станів має бути включене до комплексу традиційної терапії. Функція печінки залежить від адекватної продукції гормонів щитоподібної залози, тому наявність патології печінки також може несприятливо впливати на вироблення гормонів щитоподібної залози внаслідок неадекватної конверсії тироксину. Клінічні наслідки гіпотиреозу різні та можуть призвести до підвищення рівня трансаміназ, а також зміни печінкового метаболізму. Порушення функції печінки можуть виявлятися у вигляді холестазу. Підвищення рівня трансаміназ відзначають у третини пацієнтів із гіпертиреозом. Імовірна первинна причина — підвищені метаболічні потреби, що призводять до гіпoperфузії та легкої ішемії печінки.

Глікогенова гепатопатія є рідкісним ускладненням цукрового діабету 1 типу, що погано контролюється. Вона характеризується гепатомегалією, підвищенням рівня печінкових ферментів і накопиченням глікогену в печінці. Цю гепатопатію часто помилково діагностують як МАСХП. Правильний діагноз залежить від результатів біопсії печінки з PAS-реакцією. Естроґени можуть спричинити внутрішньопечінковий холеста́з у пременопаузі в жінок, які використовують оральні контрацептиви, у жінок у постменопаузі, які приймають гормональну замісну терапію, а також у чоловіків, які отримують естроґени з приводу раку передміхурової залози. Підвищення рівня глюкокортикоїдів при синдромі Кушинґа залучене в патогенез інсулінорезистентності, ожиріння, метаболічного синдрому та МАСХП. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом мають підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому, порушення метаболізму глюкози, резистентності до інсуліну та МАСХП.

У пацієнтів з ураженнями печінки, що прогресують, необхідно проводити моніторинг функції ендокринних органів, особливо при декомпенсованому цирозі печінки та гострій печінковій недостатності.

Ключові слова: гіпоталамо-гіпофізарна вісь, печінка при гіпотиреозі та гіпертиреозі, статеві гормони й печінка, глюкокортикоїди та захворювання печінки, гіперальдостероні́зм і печінка.

Гіпоталамо-гіпофізарна вісь (ГГВ) — головний фізіологічний механізм обробки ендокринних сигналів. Автономні, нейрокринні та ендокринні сигнали зворотного зв'язку з ендокринних органів впливають на гіпоталамічні процеси, спричиняючи вироблення інгібувальних (соматостатин, дофамін) або стимулювальних (кортикотропін-релізінґ-гормон, релізінґ-фактор гормона

росту, гонадотропін-релізінґ-гормон (ГРГ), пролактин-релізінґ-фактор, тиреотропін-релізінґ-гормон (ТРГ)) гормонів. Гормональна передача здійснюється з капілярних сплетень у передню частку гіпофіза або за допомогою нейросигналів у задню частку гіпофіза [19]. Гормони гіпофіза (кортикотропін, гормон росту, лютетінізувальний гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 19/02/2024. Прийнято до друку • Accepted 27/03/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., пров. гастроентеролог клініки. E-mail: profmbg@ukr.net. <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

(ФСГ), тиреотропний гормон (ТТГ), пролактин) транспортуються до печінки через системну циркуляцію.

Печінкові аферентні нерви забезпечують зворотний сенсорний зв'язок з ГГВ для регуляції різних функцій, зокрема метаболізму глюкози, глікогену, ліпідів і білків. Прямо та опосередковано кортикотропін і гормон росту також сприяють метаболізму глікогену та глюкози в печінці [6].

Шишкоподібна залоза, яку називають «епіталамус», бере участь у синтезі мелатоніну з триптофану [112]. Печінковий кліренс мелатоніну до екскреції із сечею або калом реалізується за рахунок індукованого цитохромом P450 окиснення [56]. Основна функція мелатоніну — регуляція циклів сну та неспання. Підвищення його концентрації в крові спричиняє засинання та підтримання сну [64]. Мелатонін виконує також багато вторинних функцій, зокрема регулює гемодинаміку, імунні реакції та кістковий метаболізм [20]. Чи реалізуються ці зміни у зв'язку з циркадним ритмом або в результаті прямого сигнального ефекту мелатоніну, залишається незрозумілим. Мелатонін також має антиоксидантні властивості та відіграє роль у метаболізмі глікогену в печінці [9, 13, 68]. Ці вторинні ефекти мелатоніну визначають його потенційні гепатопротекторні можливості, описані на прикладі тваринних моделей лікарського ураження печінки, алкогольної хвороби печінки, метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) і фіброзу печінки [109]. Останніми роками накопичується інформація про антифібротичну дію мелатоніну при патології печінки [86]. Необхідно провести дослідження для оцінки цих результатів у людей і, зокрема, впливу пінеалектомії на функцію печінки та гормональну передачу сигналів.

Щитоподібна залоза та печінка. Печінка та щитоподібна залоза функціонують у тісному взаємозв'язку за допомогою різних сигналів. Вивільнення ТРГ у гіпоталамусі стимулює продукцію ТТГ передньою часткою гіпофіза, а ТТГ своєю чергою сприяє виробленню щитоподібної залозою тироксину (Т4) та його активної форми — 3,5,3'-трийодтироніну (Т3) (рис. 1) [81]. Т3 індукує печінковий метаболізм та інші функціональні процеси шляхом зв'язування з ядерними рецепторами та регулювання експресії генів [108]. Вивільнення тиреоїдного Т4 відбувається швидше, ніж активного Т3, при цьому більшість продукції Т3 утворюється за рахунок перетворення Т4 під впливом йодтиронін дейодинази 1-го типу (D1) і дейодинази 2-го типу (D2) [8, 60]. Вироблення D2 відбувається переважно

в центральній нервовій системі та гіпофізі у відповідь на підвищення рівня Т4 [85]. З іншого боку, D1 виявляють у різних органах, зокрема в печінці, де він бере участь у продукції неактивного реверсивного Т3 (rT3) [66]. Таким чином, функція печінки залежить від адекватної продукції гормонів щитоподібної залози, відповідно наявність патології печінки може несприятливо впливати на вироблення гормонів щитоподібної залозою внаслідок неадекватної конверсії Т4.

Функція печінки при гіпотиреозі. Автоімунний тиреоїдит та дефіцит йоду є одними з основних причин первинного гіпотиреозу [15]. Вторинний і третинний (центральный) гіпотиреоз трапляються рідше — за наявності захворювань гіпоталамуса чи гіпофіза, які призводять до неадекватного вироблення як ТРГ, так і ТТГ. Пацієнти зі вторинним гіпотиреозом не реагують належним чином на низький рівень Т4 у сироватці крові, тому в них виявляють знижений вміст як Т4, так і ТТГ [59]. Клінічні наслідки гіпотиреозу різні: підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) й аланінамінотрансферази (АЛТ), зміни печінкового метаболізму [44].

Коморбідність гіпотиреозу та патології опорно-рухового апарату часто є наслідком позапечінкової причини збільшення активності печінкових ферментів [12]. Міопатії, що супроводжуються підвищенням рівня креатинінкінази та подальшим збільшенням вмісту АСТ і/або АЛТ, трапляються у 80 % пацієнтів із гіпотиреозом і призводять до появи низки симптомів, зокрема міалгій, судом і м'язової слабкості [46, 65, 71, 72]. Гормони щитоподібної залози також відіграють роль у регуляції ліпідного обміну, маси тіла та чутливості до інсуліну. Гіпотиреоз виявляють у 15–36 % пацієнтів із МАСХП [29, 110]. Зниження екскреції холестерину та підвищене відкладання тригліцеридів можуть поступатися місцем підвищенню концентрації печінкового холестерину та тригліцеридів [2, 26]. Таким чином, розвиток стеатогепатиту, вторинного щодо

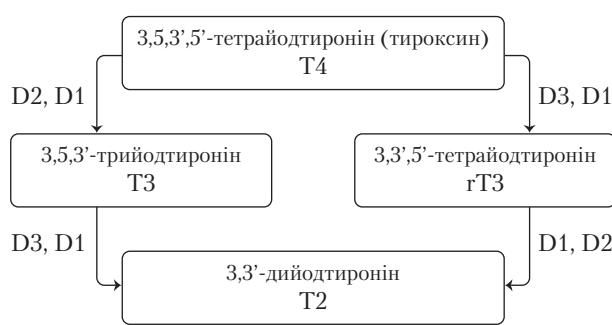


Рис. 1. **Метаболізм тиреоїдних гормонів** [67]. Пояснення у тексті

гіпотиреозу, вважають однією з печінкових причин підвищення рівня амінотрансфераз. Порушення функції печінки можуть виявлятися у вигляді холестазу. У низці робіт показано, що збільшення активності уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансферази в поєднанні зі зниженням активності р-нітрофенолтрансферази може призводити до застою жовчі [4, 47, 98].

Вплив гіпертиреозу на функцію печінки. Гіпертиреоз трапляється у близько 1,3 % населення, а його основними причинами є дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) і токсичний багатовузловий зоб [45]. Відхилення печінкових проб мають місце в 39 % пацієнтів (найчастіше реєструють підвищення рівня лужної фосфатази) [61]. Важко встановити, чи є це прямою реакцією печінки на підвищення рівня Т3 або Т4, чи наслідком резорбції кісток, спричиненої тиреотоксикозом.

Підвищення рівня АЛТ і АСТ трапляється в третини пацієнтів із гіпертиреозом [61, 96]. Імовірна причина — збільшені метаболічні потреби, що призводить до гіперперфузії та легкої ішемії печінки [74]. Більшість цих виявів є субклінічними та минулими за винятком розвитку внутрішньопечінкового холестазу та гострої печінкової недостатності [18, 92]. Терапія пропілтіоурацилом (ПТУ) і метимазолом рідко може бути гепатотоксичною [103]. ПТУ-асоційоване підвищення рівнів ферментів печінки переважно було минулим із поступовою нормалізацією стану протягом 6 міс [21, 42, 54].

Вплив хвороб печінки на функцію щитоподібної залози. Під впливом D1 і D2 виробляється 80 % Т3 на добу (див. рис. 1) [82]. Порушення функції печінки у хворих на цироз може призвести до зниження активності D1 і, відповідно, до дефіциту вільного Т3 [10, 40, 58]. Хоча більшість цих пацієнтів залишаються в еутиреоїдному стані, печінкова дисфункція може спричинити подальше зниження рівня вільного Т3 та пов'язані із цим клінічні вияви [10, 43, 53]. Крім того, циркуляція в організмі Т3 і Т4 залежить від продукції гепатоцитами Т4-зв'язувального глобуліну (ТЗГ), транстиретину й альбуміну. Таким чином, у пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки або гострою печінковою недостатністю зниження рівня загального Т4 і Т3 є результатом зменшення синтезу D1 і ТЗГ [51, 57]. Ці зміни є зворотними в разі спонтанного відновлення печінки або її трансплантації [82]. Крім того, у пацієнтів із первинним біліарним холангітом (ПБХ) й автоімунним гепатитом часто трапляються позапечінкові автоімунні захворювання. У 26 % пацієнтів із ПБХ виявляють

антитиреоїдні антитіла та розвиток гіпотиреозу, вторинного щодо тиреоїдиту Хашимото [24, 27]. З огляду на цей підвищений ризик рекомендовано проводити щорічний скринінг захворювань щитоподібної залози з визначенням рівня сироваткового ТТГ у всіх пацієнтів із ПБХ [62].

Паращитоподібна залоза. Паратиреоїдний гормон (ПТГ) відіграє провідну роль у гомеостазі кальцію та обміні речовин у кістковій тканині. Автоімунна поліендокринопатична кандидозно-ектодермальна дистрофія (АПЕКЕД) — рідкісний спадковий автоімунний синдром, що характеризується гіпаратиреозом, хворобою Аддісона, та, окрім інших виявів, ідіопатичним хронічним гепатитом із різною активністю [3]. Хоча взаємозв'язок між ПТГ і захворюваннями печінки вивчено недостатньо, але саме цироз печінки є основним чинником ризику розвитку остеопенії та остеопорозу у хворих із захворюваннями печінки незалежно від віку. Патофізіологія цих процесів досі незрозуміла, але гормональний дисбаланс відіграє в цьому важливу роль. Низький рівень естрогену та тестостерону внаслідок гіпогонадізму збільшує тривалість життя остеокластів і скорочує її в остеобластів, що призводить до активнішої резорбції кістки. Синтез інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) — гормону, що виробляється в печінці, знижений при цирозі, що порушує активність остеобластів та погіршує мінералізацію кісткової тканини [87]. Причиною остеопорозу при холестатичних захворюваннях печінки є вторинна (гепатогенна) панкреатична недостатність [48]. Останніми роками отримано дані про патогенетичну роль паратгормона в розвитку МАСХП [35,49].

Підшлункова залоза. Глікогенова гепатопатія є рідкісним ускладненням погано контролюваного цукрового діабету (ЦД) 1 типу. Вона характеризується гепатомегалією, підвищенням вмісту печінкових ферментів і накопиченням глікогену в печінці [93]. Цю гепатопатію часто помилково діагностують як МАСХП. Правильний діагноз установлюють за результатами біопсії печінки з PAS-реакцією до та після застосування діастази (рис. 2) [23, 95].

Цукровий діабет 1 типу характеризується автоімунним ураженням острівцевих клітин підшлункової залози, втратою панкреатичних β-клітин і дефіцитом інсуліну. Інсулін знижує печінковий глюконеогенез через інгібування глюконеогенних ферментів, модуляцію синтезу жирних кислот і пригнічення експресії транспортера глюкози 2-го типу [84].

Хоча МАСХП не так добре описана, як за наявності ЦД 2 типу, вона частіше трапляється

в пацієнтів із ЦД 1 типу [84]. Її більшу частоту при ЦД 1 типу можна пояснити пригніченням ліполізу інсулінотерапією, що знижує внутрішньопечінковий синтез тригліцеридів і надходження вільних жирних кислот у печінку [25].

Статеві гормони. Естрадіол 17В (Е2), що продукується яєчниками, є естрогеном, що переважає в жінок. У чоловіків і жінок у постменопаузі тестостерон є первинним джерелом естрогену, перетворюючись на Е2 шляхом периферичної ароматизації в жировій тканині. Естрогени впливають на печінку за допомогою різних механізмів та відповідальні за зниження ліпогенезу *de novo*, зменшення надходження жирних кислот, збільшення надходження ліпопротеїнів дуже низької густини та тригліцеридів і регуляцію поглинання холестерину печінкою [78]. Дефіцит естрогенів, що виникає під час менопаузи, збільшує ризик розвитку МАСХП [70]. Аналогічна ситуація спостерігається в молодших пацієнтів з хірургічно або хімічно індукованою менопаузою: ризик розвитку МАСХП і стеатогепатиту в них збільшується вдвічі [78].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поєднанням гіперандрогенії, ановуляції та полікістозу яєчників. Численні дослідження продемонстрували підвищену захворюваність на МАСХП, переважно на тлі абдомінального ожиріння та резистентності до інсуліну [63]. Однак деякі дослідження показали зв'язок між МАСХП та СПКЯ за різного віку, маси тіла та ступеня абдомінального ожиріння. Імовірно, МАСХП вторинна щодо гіперандрогенії [55, 99].

Естрогени можуть спричинити внутрішньопечінковий холестаз у пременопаузі в жінок, які використовують оральні контрацептиви, у жінок

у постменопаузі, що приймають гормональну замісну терапію, а також у чоловіків, які отримують естрогени з приводу раку передміхурової залози. Крім того, підвищений рівень ендогенних естрогенів під час вагітності асоціюється з розвитком внутрішньопечінкового холестазу вагітних [104]. Вважається, що естрогени інгібують транспорт жовчних кислот і систему передачі з гепатоцитів у жовчні каналці, впливаючи на насосну систему доставки жовчних солей та інгібування транспортерів на базолатеральній мембрані [16]. Протромботичний стан при високому рівні естрогенів під час прийому оральних контрацептивів та меншою мірою — при вагітності давно описують як чинник ризику розвитку синдрому Бадда—Кіарі [83].

Синусоїдальний обструктивний синдром (венооклюзійна хвороба) є результатом токсичного впливу лікарських препаратів на синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки (рис. 3). Результати одного з досліджень дають підставу припустити, що пацієнти, які вживають естрогеновмісні засоби, схильні до підвищеного ризику розвитку венооклюзійної хвороби [83].

Аденоми печінки зазвичай діагностують у молодих жінок, які приймають пероральні контрацептиви, причому має місце дозозалежний зв'язок між естрогенами й аденомами печінки з 30—40-разовим збільшенням ризику розвитку аденом при тривалому застосуванні пероральних контрацептивів [16]. Взаємозв'язок між естрогенами та іншими печінковими новоутвореннями (гемангіоми печінки, фокальна нодулярна гіперплазія) залишається спірним питанням. Нині він переконливо не доведений [83].

Статеві гормони при цирозі печінки. Низький рівень тестостерону в сироватці крові виявляють

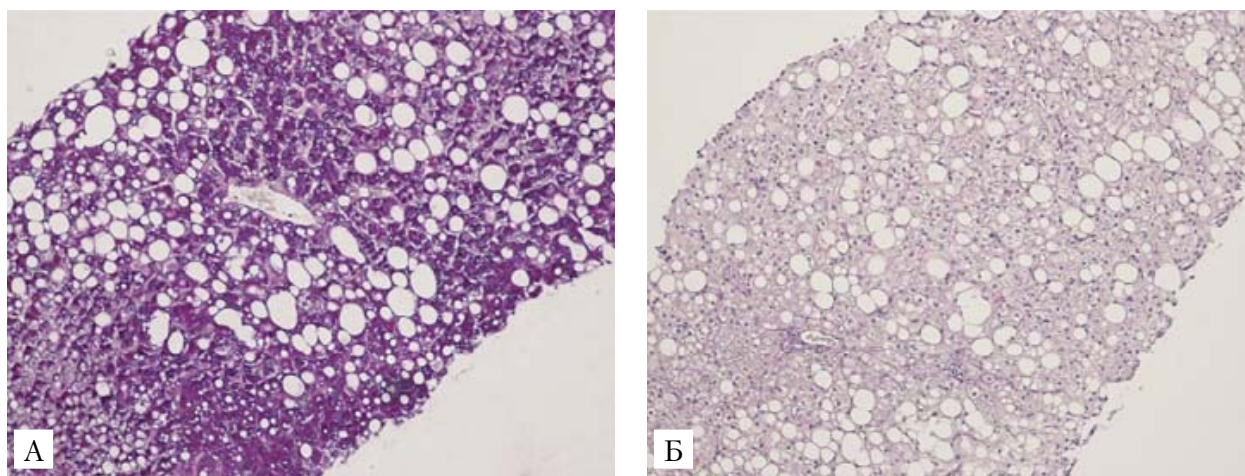


Рис. 2. «Періодичне» фарбування кислотою Шиффа (PAS) зразка біопсії печінки [5]. А — у цитоплазмі гепатоцитів відзначається багато PAS-позитивних гранул. $\times 40$; Б — зникнення PAS-позитивних гранул після розщеплення діастазою. $\times 40$

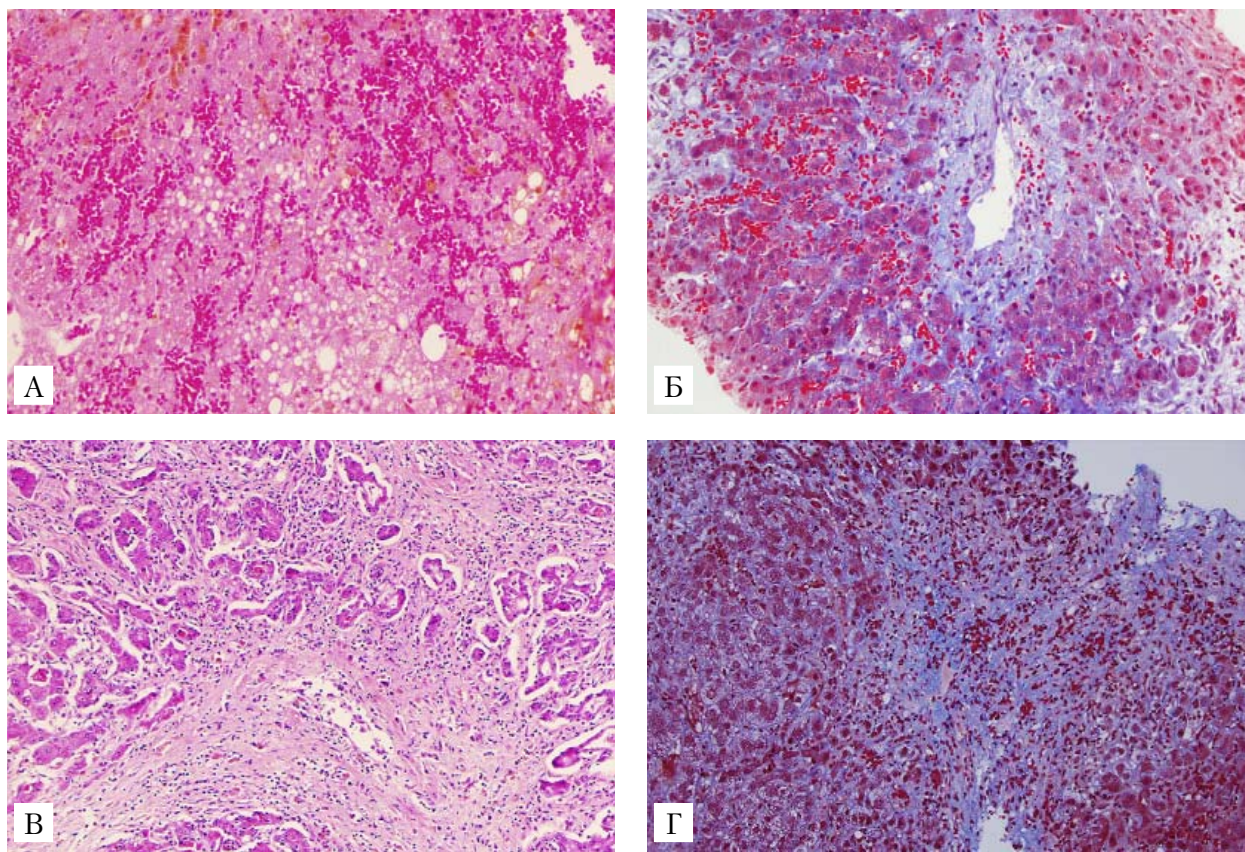


Рис. 3. Мікрофото біоптатів печінки при венооклюзійній хворобі [33]: А — біоптат печінки пацієнтки з гострою синусоїдальною обструктивною хворобою: виразне розширення та звуження синусоїдів, майже повна відсутність термінальних печінкових вен. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 100$; Б — та сама біопсія печінки. Термінальна печінкова вена зі звуженим просвітом, внутрішньопросвітні відкладення позаклітинного матриксу, що містять еритроцити. Трихромне фарбування за Массоном. $\times 100$; В — біопсія печінки пацієнтки, що тривало приймає естрогени. Велика деструкція перицентральної паренхіми з відкладенням фіброзної тканини, запаленням і частковою облітерацією просвіту термінальної печінкової вени. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 100$; Г — біопсія печінки іншої пацієнтки, яка також приймає естрогени. Невиразне ураження термінальної вени, велика екстравазація еритроцитів у перицентральної паренхіму та дифузний перицентральный фіброз. Трихромне фарбування за Массоном. $\times 100$

у 90 % пацієнтів із цирозом печінки, а ступінь його дефіциту пов'язаний із тяжкістю захворювання печінки [90, 111]. Низький рівень тестостерону спричиняє розвиток атрофії яєчок, гінекомастії, м'язове виснаження та зміну розподілу росту волосся [90]. Виявлено багато чинників, що призводять до формування первинного гіпогонадізму, зокрема безпосереднє ураження статевих залоз етанолом у пацієнтів, які зловживають алкоголем. Центральний гіпогонадізм також виникає у пацієнтів із цирозом печінки, що спричиняє зниження вироблення гіпофізом ЛГ і підвищення рівня пролактину [52]. Рівень естрогенів у чоловіків із цирозом часто підвищений через активізацію процесів периферичної ароматизації тестостерону в естрогени та порушення метаболічної функції печінки [90]. З незрозумілих причин рівень ЛГ та ФСГ не підвищується у відповідь на зниження продукції статевих гормонів. Хоча ця біохімічна

тенденція поліпшується після трансплантації печінки, клінічні наслідки попередніх гормональних змін (сексуальна дисфункція, гіпогонадізм тощо) можуть зберігатися [36, 41, 94]. Крім того, печінкова недостатність може пригнічувати секрецію гіпоталамусом ГРГ, що призводить до вторинної тестикулярної недостатності, імовірно, спричиненої підвищеним рівнем цитокінів (інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) [50]. У проспективному дослідженні показано, що низький вміст тестостерону пов'язаний із підвищеною смертністю, інфекціями та потребою в трансплантації печінки незалежно від показника за шкалою MELD (Model For End-Stage Liver Disease — модель термінальної стадії захворювання печінки для пацієнтів віком понад 12 років, що стратифікує тяжкість термінальної стадії захворювання печінки для планування трансплантації печінки) [89].

Наднирники. Надниркова недостатність. Оpubліковано дослідження про незначне підвищення активності трансаміназ у пацієнтів із хворобою Аддісона, що усувається глюкокортикоїдами [11, 28, 77]. Механізми цього явища незрозумілі, але деякі дослідники припустили, що лімфоцити вивільняють цитокіни, які спричиняють апоптоз і некроз гепатоцитів, тоді як інші цитокіни — імунологічну реакцію, характерну для автоімунного адреналіну [28].

Гіперфункція наднирників. Підвищення рівня глюкокортикоїдів при синдромі Кушинга залучене в патогенезі інсулінорезистентності, ожиріння, метаболічного синдрому та МАСХП. У моделях на тваринах тривало підвищений рівень глюкокортикоїдів значною мірою впливав на розвиток МАСХП унаслідок посиленого синтезу холестерину в печінці та його зниженої утилізації [79]. Порушення периферичного метаболізму глюкокортикоїдів частково пов'язані з ферментами, що інактивують або відновлюють кортизол, такими як 11 β -гідроксистероїд дегідрогеназа-1, 11 β -гідроксистероїд дегідрогеназа-2, α -кільцеві редуктази, що беруть участь в розвитку метаболічного синдрому та МАСХП з високим рівнем кортизолу [79]. У дослідженні, в якому порівнювали пацієнтів, які отримували високі кумулятивні дози стероїдів з хворими, що отримували низькі дози, виявлено, що серед тих, хто отримав високу дозу, була значно більшою частота стеатозу при біопсії печінки [69].

Гіперальдостеронізм. Ренін-ангіотензинова система бере участь у розвитку стану інсулінорезистентності та МАСХП. Дослідження *in vitro* показали, що альдостерон індукує резистентність до інсуліну в гепатоцитах за рахунок збільшення експресії матричної РНК (мРНК) глікогеногенних ферментів, а також деградації субстратів інсулінових рецепторів, опосередкованій активними формами кисню [6]. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом мають підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому, порушення метаболізму глюкози, резистентності до інсуліну та МАСХП порівняно з контрольною групою пацієнтів із нормальним артеріальним тиском [17, 32, 73]. У проспективному дослідженні в пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом із виразною інсулінорезистентністю та порушеним метаболізмом глюкози зареєстровано підвищення чутливості до інсуліну після хірургічного чи медикаментозного лікування [14]. Терапія із застосуванням антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів може пригнічувати локальне запалення. В експериментальній моделі на мишах із ЦД та МАСХП лікування спіронолактоном

та еплереноном зменшувало вияви стеатозу печінки за рахунок зниження рівня інсуліно-резистентності та процесу запалення в печінці, а також уповільнювало прогресування фіброзу печінки [75, 100]. У метааналізі, що порівнював ефективність застосування блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) і блокаторів кальцієвих каналів у пацієнтів без діабету, БРА виявилися ефективнішими щодо показників резистентності до інсуліну [107]. Крім того, коли БРА використовували в пацієнтів із МАСХП, у них відзначали зменшення виявів стеатозу печінки, запалення та фіброзу печінки [38, 39].

Катехоламіни. Феохромоцитоми — нейроендокринні пухлини з хромафінних клітин мозкової речовини або рідше з екстраадреналових хромафінних клітин наднирників, що спричиняють надмірне вироблення катехоламінів. У пацієнтів із феохромоцитомою може значно підвищуватися рівень печінкових трансаміназ через повторну стимуляцію адренорецепторів, що призводить до підвищення резистентності печінкових артерій та вен зі зменшенням припливу крові до печінки [31]. Дані досліджень на моделях *in vitro* та *in vivo* дають підставу припустити, що катехоламіни можуть чинити фіброгенну дію та бути залученими в розвиток МАСХП, оскільки зірчасті клітини печінки експресують адренорецептори, які виробляють норадреналін та інгібуються антагоністами α -рецепторів і β -рецепторів [7]. Ці клітини стимулюють фіброгенез у відповідь на пошкодження печінки при МАСХП [88].

Наднирники при цирозі печінки. Численні клінічні дослідження продемонстрували зв'язок між цирозом печінки та відносною недостатністю наднирників (ВНН). Деякі дослідники називають це клінічне поєднання гепатоадреналовим синдромом [102]. Під ВНН розуміють неадекватне щодо тяжкості захворювання вироблення кортизолу [97]. Спочатку її відзначали лише в пацієнтів із цирозом печінки та септичним шоком або тяжким сепсисом, але пізніші дослідження продемонстрували наявність ВНН у пацієнтів з іншими хронічними захворюваннями печінки [34, 80, 91, 111]. Результати двох досліджень засвідчили, що частота ВНН у пацієнтів із цирозом печінки становить від 26 до 47 % [1, 91]. Надниркова недостатність при цирозі печінки може бути прогностичним чинником ранньої смертності незалежно від оцінки за шкалою Чайлда-П'ю або MELD, а також розвитку гепаторенального синдрому, інфекцій та сепсису [1].

Точна причина ВНН при цирозі печінки незрозуміла, але одним із імовірних механізмів є виснаження або порушення синтезу

холестерину як основного попередника біосинтезу стероїдів у наднирниках [105]. У кількох клінічних дослідженнях зареєстровано нижчі рівні холестерину в пацієнтів із цирозом печінки та ВНН [1, 91]. Цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α), рівень яких зростає при циротичних і септичних станах, можуть знижувати синтез аполіпопротеїну А-1 у печінці як основного компонента ліпопротеїнів високої густини та підвищувати вміст ендотоксинів (ліпополісахаридів), що

циркулюють, а також порушувати нормальний метаболізм і транспорт холестерину, пригнічуючи рецептори ліпопротеїнів високої густини [7, 30]. ФНП- α також інгібує секрецію гормонів гіпофіза та вироблення кортизолу наднирниками [37]. Іншими причинами є крововилив у наднирники й інфаркт наднирників на тлі коагулопатії та гіпотонії при цирозі печінки, що призводить до структурного й функціонального ураження наднирників [22].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Н. Б. Г.;

збір та опрацювання матеріалу — О. В. Ц., К. Ю. Л.;

написання тексту — Н. В. Б.

Список літератури

1. Acevedo J, Fernández J, Prado V, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013;58(5):1757-65. doi: 10.1002/hep.26535. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23728792.
2. Adams AC, Astapova I, Fisher FM, et al. Thyroid hormone regulates hepatic expression of fibroblast growth factor 21 in a PPARalpha-dependent manner. *J Biol Chem*. 2010;285(19):14078-82. doi: 10.1074/jbc.C110.107375. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20236931; PMCID: PMC2863226.
3. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990;322(26):1829-36. doi: 10.1056/NEJM199006283222601. PMID: 2348835.
4. Ariza CR, Frati AC, Sierra I. Hypothyroidism-associated cholestasis. *JAMA*. 1984;252(17):2392. doi: 10.1001/jama.1984.03350170010007. PMID: 6481926.
5. Asada S, Kawaratani H, Mashitani T, et al. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes mellitus. *Intern Med*. 2018;57(8):1087-1092. doi: 10.2169/internalmedicine.9490-17. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29279489; PMCID: PMC5938497.
6. Ban T. The hypothalamus and liver metabolism. *Acta Neurol (Wien)*. 1967;30(1):137-44. doi: 10.1007/BF01239888. PMID: 4383607.
7. Baranova I, Vishnyakova T, Bocharov A, et al. Lipopolysaccharide down regulates both scavenger receptor B1 and ATP binding cassette transporter A1 in RAW cells. *Infect Immun*. 2002;70(6):2995-3003. doi: 10.1128/IAI70.6.2995-3003.2002. PMID: 12010990; PMCID: PMC127996.
8. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002;23(1):38-89. doi: 10.1210/edrv.23.1.0455. PMID: 11844744.
9. Borges-Silva Cd, Takada J, Alonso-Vale MI, et al. Pinealectomy reduces hepatic and muscular glycogen content and attenuates aerobic power adaptability in trained rats. *J Pineal Res*. 2007;43(1):96-103. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00450.x. PMID: 17614841.
10. Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut*. 1983;24(7):631-6. doi: 10.1136/gut.24.7.631. PMID: 6407905; PMCID: PMC1420033.
11. Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP, Kinloch JD, Burroughs AK. Subclinical Addison's disease: a cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1324-7. doi: 10.1016/0016-5085(95)90595-2. PMID: 7557102.
12. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(2):162-7. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01786.x. PMID: 12864792.
13. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Cutrera RA, Esquifino AI. Melatonin site and mechanism of action: single or multiple? *J Pineal Res*. 1997;23(1):32-9. doi: 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00332.x. PMID: 9379344.
14. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3457-63. doi: 10.1210/jc.2006-0736. Epub 2006 Jul 5. PMID: 16822818.
15. Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:1-11. doi: 10.2147/DDDT.S12894. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22291465; PMCID: PMC3267517.
16. Chen J, Zhao KN, Liu GB. Estrogen-induced cholestasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1289-96. doi: 10.5754/hge121061. PMID: 23933920.
17. Chen W, Li F, He C, Zhu Y, Tan W. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2014;183(2):283-91. doi: 10.1007/s11845-013-1007-x. Epub 2013 Aug 30.
18. Choudhary AM, Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(4):318-21. doi: 10.1097/00004836-199912000-00004. PMID: 10599633.
19. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1351-62. doi: 10.1056/NEJM199505183322008.
20. Claustat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25908646.
21. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1881-2. doi: 10.1210/jc.2009-0850. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19401361.
22. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348(8):727-34. doi: 10.1056/NEJMra020529. PMID: 12594318.
23. Cox BK, Guindi M, Hutchings D, Kim SA, Waters KM, Larson BK. Glycogenic hepatopathy is associated with type 1 diabetes mellitus in only a minority of cases in a contemporary adult population. *Ann Diagn Pathol*. 2023;64:152130. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152130. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36965212.
24. Crowe JP, Christensen E, Butler J, Wheeler P, Doniach D, Keenan J, Williams R. Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology*. 1980;78(6):1437-41. PMID: 6768634.

25. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1630-4. doi: 10.1111/dom.12973. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28417532.
26. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002;12(4):287-93. doi: 10.1089/10507250252949405. PMID: 12034052.
27. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(11):971-5. doi: 10.1007/BF01311724. PMID: 6628157.
28. Ersan O, Demirezer B. Addison's disease: a rare cause of hypertransaminasemia. *Dig Dis Sci*. 2008;53(12):3269-71. doi: 10.1007/s10620-008-0297-8. Epub 2008 May 9.
29. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8102-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8102. PMID: 25009382; PMCID: PMC4081681.
30. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(1):8-13. doi: 10.1161/01.atv.14.1.8. PMID: 8274481.
31. Eun CR, Ahn JH, Seo JA, Kim NH. Pheochromocytoma with markedly abnormal liver function tests and severe leukocytosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(1):83-90. doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.83. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24741459; PMCID: PMC3970270.
32. Fallo F, Dalla Pozza A, Tecchio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in primary aldosteronism: a pilot study. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):2-5. doi: 10.1038/ajh.2009.206. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19910932.
33. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(4):332-46. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.002. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25755580; PMCID: PMC4298625.
34. Fede G, Spadaro L, Privitera G, et al. Hypothalamus-pituitary dysfunction is common in patients with stable cirrhosis and abnormal low dose synacthen test. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):1047-51. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.006. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26364559.
35. Feng X, Xiao Y, Guo Q, et al. Parathyroid hormone alleviates non-alcoholic liver steatosis via activating the hepatic cAMP/PKA/CREB pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:899731. doi: 10.3389/fendo.2022.899731. PMID: 36060945; PMCID: PMC9428460.
36. Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio FA, Lenzi A, D'Amico D. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):470-8. doi: 10.1007/BF03346393. PMID: 18560267.
37. Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, Muller AF. Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology*. 1990;127(1):101-6. doi: 10.1210/endo-127-1-101. PMID: 2163305.
38. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):942-54. doi: 10.3748/wjg.15.942. PMID: 19248193; PMCID: PMC2653406.
39. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015;35(3):979-85. doi: 10.1111/liv.12611. Epub 2014 Jul 5.
40. Green JR, Snitcher EJ, Mowat NA, Ekins RP, Rees LH, Dawson AM. Thyroid function and thyroid regulation in euthyroid men with chronic liver disease: evidence of multiple abnormalities. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):453-61. doi: 10.1111/j.1365-2265.1977.tb01337.x. PMID: 413674.
41. Guéchet J, Chazouillères O, Loria A, et al. Effect of liver transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease. *J Hepatol*. 1994;20(3):426-30. doi: 10.1016/s0168-8278(94)80020-0. PMID: 8014456.
42. Gürlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1997;24(3):180-3. doi: 10.1097/00004836-199704000-00013. PMID: 9179740.
43. Güven K, Kelestimur F, Yücesoy M. Thyroid function tests in non-alcoholic cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Med*. 1993;2(2):83-5. PMID: 8258022.
44. Hatzigelaki E, Paschou SA, Schön M, Psaltopoulou T, Roden M. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends Endocrinol Metab*. 2022;33(11):755-68. doi: 10.1016/j.tem.2022.08.001. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36171155.
45. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182. PMID: 11836274.
46. Horak HA, Pourmand R. Endocrine myopathies. *Neurol Clin*. 2000;18(1):203-13. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70186-9.
47. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(3):344-50. doi: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01106.x. PMID: 7548816.
48. Huberhrits N, Bieliaieva N, Mozhyta T, Rakhmetova V. Primary and secondary pancreatic exocrine insufficiency. In: Lohr J-M, Vujasinovic M, editors. *A Primer in the Pancreas*. Stockholm, Sweden: Karolinska Universitetssjukhuset; 2023. P. 51-59.
49. Jamialahmadi T, Nematy M, Abdalla M, et al. The predictive role of parathyroid hormone for nonalcoholic fatty liver disease following bariatric surgery. *J Nutr Metab*. 2022;2022:7319742. doi: 10.1155/2022/7319742. PMID: 35265372; PMCID: PMC8901332.
50. Jones TH, Kennedy RL. Cytokines and hypothalamic-pituitary function. *Cytokine*. 1993;5(6):531-8. doi: 10.1016/s1043-4666(05)80001-8. PMID: 8186364.
51. Kano T, Kojima T, Takahashi T, Muto Y. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn*. 1987;22(3):344-53. doi: 10.1007/BF02774261.
52. Kasarinaite A, Sinton M, Saunders PTK, Hay DC. The influence of sex hormones in liver function and disease. *Cells*. 2023;12(12):1604. doi: 10.3390/cells12121604. PMID: 37371074; PMCID: PMC10296738.
53. Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A. Low serum total thyroxine and free triiodothyronine in patients with hepatic encephalopathy due to non-alcoholic cirrhosis. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(13-14):210-3. doi: 10.4414/smw.2003.10172.
54. Kim HJ, Kim BH, Han YS, et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):165-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03469.x. PMID: 11197248.
55. Kim JJ, Kim D, Yim JY, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1403-12. doi: 10.1111/apt.14058. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28370150.
56. Kopin IJ, Pare CM, Axelrod J, Weissbach H. 6-Hydroxylation, the major metabolic pathway for melatonin. *Biochim Biophys Acta*. 1960;40:377-8. doi: 10.1016/0006-3002(60)91374-3.
57. Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Mourouzis I, et al. Thyroid hormones alterations during acute liver failure: possible underlying mechanisms and consequences. *Endocrine*. 2009;36(2):198-204. doi: 10.1007/s12020-009-9210-2. Epub 2009 Jun 19.
58. L'Age M, Meinhold H, Wenzel KW, Schleusener H. Relations between serum levels of TSH, TBG, T4, T3, rT3 and various histologically classified chronic liver diseases. *J Endocrinol Invest*. 1980;3(4):379-83. doi: 10.1007/BF03349374. PMID: 6162877.
59. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary*. 2008;11(2):181-6. doi: 10.1007/s11102-008-0122-6. PMID: 18415684.
60. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J*. 2012;1(4):232-42. doi: 10.1159/000343922. PMID: 23750337.
61. Lin TY, Shekar AO, Li N, et al. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):755-9. doi: 10.1111/cen.13312. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28199740; PMCID: PMC5386790.

62. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291-308. doi: 10.1002/hep.22906. PMID: 19554543.
63. Liu D, Gao X, Pan XF, et al. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *BMC Med*. 2023;21(1):62. doi: 10.1186/s12916-023-02775-0. PMID: 36800955; PMCID: PMC9940436.
64. Lynch HJ, Jimerson DC, Ozaki Y, Post RM, Bunney WE Jr, Wurtman RJ. Entrainment of rhythmic melatonin secretion in man to a 12-hour phase shift in the light/dark cycle. *Life Sci*. 1978;23(15):1557-63. doi: 10.1016/0024-3205(78)90583-0.
65. Madhu SV, Jain R, Kant S, Prakash V, Kumar V. Myopathy presenting as a sole manifestation of hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:569-70. PMID: 21391378.
66. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2524-33. doi: 10.1172/JCI25083. Epub 2005 Aug 25. PMID: 16127464; PMCID: PMC1190373.
67. Malespin M, Nassiri A. Endocrine diseases and the liver: an update. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):233-46. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.006. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30947874.
68. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Cagnoli CM, Franceschini D, Giusti P. In vivo protection against kainate-induced apoptosis by the pineal hormone melatonin: effect of exogenous melatonin and circadian rhythm. *Restor Neurol Neurosci*. 1996;9(4):251-6. doi: 10.3233/RNN-1996-9408. PMID: 21551914.
69. Matsumoto T, Yamasaki S, Arakawa A, et al. Exposure to a high total dosage of glucocorticoids produces non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int*. 2007;57(6):388-9. doi: 10.1111/j.1440-1827.2007.02112.x. PMID: 17539971.
70. McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Paterson K, Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):40-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x. PMID: 16817817.
71. McKeran RO, Slavin G, Ward P, Paul E, Mair WG. Hypothyroid myopathy. A clinical and pathological study. *J Pathol*. 1980;132(1):35-54. doi: 10.1002/path.1711320105. PMID: 7431156.
72. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3315-8. doi: 10.1210/jcem.82.10.4296.
73. Moustaki M, Paschou SA, Vakali EC, Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus due to primary aldosteronism. *Endocrine*. 2023;79(1):17-30. doi: 10.1007/s12020-022-03168-8. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001240.
74. Myers JD, Brannon ES, Holland BC. A correlative study of the cardiac output and the hepatic circulation in hyperthyroidism. *J Clin Invest*. 1950;29(8):1069-77. doi: 10.1172/JCI102338. PMID: 15436876; PMCID: PMC436146.
75. Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Selective aldosterone blocker ameliorates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Int J Mol Med*. 2010;26(3):407-13.
76. Oben JA, Roskams T, Yang S, et al. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut*. 2004;53(3):438-45. doi: 10.1136/gut.2003.026658. PMID: 14960531.
77. Olsson RG, Lindgren A, Zettergren L. Liver involvement in Addison's disease. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(4):435-8. PMID: 2327387.
78. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:227-56. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_12. PMID: 29224098; PMCID: PMC5763482.
79. Papanastasiou L, Fountoulakis S, Vatalas IA. Adrenal disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. 2017;42(2):151-63. doi: 10.23736/S0391-1977.16.02583-9. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27973460.
80. Park SH, Joo MS, Kim BH, et al. Clinical characteristics and prevalence of adrenal insufficiency in hemodynamically stable patients with cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11046. doi: 10.1097/MD.00000000000011046. PMID: 29952944; PMCID: PMC6039635.
81. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of thyroid hormone. 2017. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
82. Penteado KR, Coelho JC, Parolin MB, Matias JE, Freitas AC. The influence of end-stage liver disease and liver transplantation on thyroid hormones. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(2):124-8. doi: 10.1590/S0004-28032015000200009. PMID: 26039830.
83. Perarnau JM, Bacq Y. Hepatic vascular involvement related to pregnancy, oral contraceptives, and estrogen replacement therapy. *Semin Liver Dis*. 2008;28(3):315-27. doi: 10.1055/s-0028-1085099. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18814084.
84. Regnell SE, Lernmark Å. Hepatic steatosis in type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(4):454-67. doi: 10.1900/RDS.2011.8.454. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22580727; PMCID: PMC3359690.
85. Riskind PN, Kolodny JM, Larsen PR. The regional hypothalamic distribution of type II 5'-monodeiodinase in euthyroid and hypothyroid rats. *Brain Res*. 1987;420(1):194-8. doi: 10.1016/0006-8993(87)90260-5. PMID: 3676753.
86. San-Miguel B, Fernández-Palanca P, Mauriz JL, Tuñón MJ, González-Gallego J. Beneficial effects of melatonin on liver fibrosis: A systematic review of current biological evidence. *J Cell Physiol*. 2022;237(7):2740-57. doi: 10.1002/jcp.30735. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35404472; PMCID: PMC9542733.
87. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and management of cirrhosis-related osteoporosis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1423462. doi: 10.1155/2016/1423462. Epub 2016 Oct 20.
88. Sigala B, McKee C, Soeda J, et al. Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide Y neurotransmitters are upregulated in human NAFLD and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells. *PLoS One*. 2013;8(9):e72928. doi: 10.1371/journal.pone.0072928. PMID: 24019886.
89. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Shannon A, Hoermann R, Angus PW. Low serum testosterone is associated with adverse outcome in men with cirrhosis independent of the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl*. 2016;22(11):1482-90. doi: 10.1002/lt.24607. PMID: 27542090.
90. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):244-51. doi: 10.1111/jgh.12695. PMID: 25087838.
91. Singh RR, Wallia R, Sachdeva N, Bhalla A, Singh A, Singh V. Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome). *Dig Liver Dis*. 2018;50(11):1232-7. doi: 10.1016/j.dld.2018.05.011. Epub 2018 May 23.
92. Sola J, Pardo-Mindán FJ, Zozaya J, Quiroga J, Sangro B, Prieto J. Liver changes in patients with hyperthyroidism. *Liver*. 1991;11(4):193-7. doi: 10.1111/j.1600-0676.1991.tb00516.x.
93. Soon GST, Torbenson M. The liver and glycogen: in sickness and in health. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6133. doi: 10.3390/ijms24076133. PMID: 37047105; PMCID: PMC10094386.
94. Sorrell JH, Brown JR. Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(10):1473-7. doi: 10.1002/lt.20812.
95. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29083788.
96. Thompson P Jr, Strum D, Boehm T, Wartofsky L. Abnormalities of liver function tests in tyrotoxicosis. *Mil Med*. 1978;143(8):548-51. PMID: 99696.
97. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(4):445-56. doi: 10.3748/wjg.v19.i4.445.
98. Van Steenberghe W, Fevery J, De Vos R, Leyten R, Heirwegh KP, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology*. 1989;9(2):314-21. doi: 10.1002/hep.1840090225. PMID: 2536351.
99. Vassiliadou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8351-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8351. PMID: 25024594.
100. Wada T, Kenmochi H, Miyashita Y, et al. Spironolactone improves glucose and lipid metabolism by ameliorating hepatic steatosis and inflammation and suppressing enhanced gluconeogenesis induced by high-fat and high-fructose diet. *Endocrinology*. 2010;151(5):2040-9. doi: 10.1210/en.2009-0869. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20211973.

101. Wada T, Ohshima S, Fujisawa E, Koya D, Tsuneki H, Sasaoka T. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1662-9. doi: 10.1210/en.2008-1018. Epub 2008 Dec 18. PMID: 19095745.
102. Wentworth BJ, Siragy HM. Adrenal insufficiency in cirrhosis. *J Endocr Soc*. 2022;6(10):bvac115. doi: 10.1210/jendso/bvac115. PMID: 36033971; PMCID: PMC9408036.
103. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1727-33. doi: 10.1210/jcem.82.6.4011.
104. Xiao J, Li Z, Song Y, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:6679322. doi: 10.1155/2021/6679322.
105. Yaguchi H, Tsutsumi K, Shimono K, Omura M, Sasano H, Nishikawa T. Involvement of high density lipoprotein as substrate cholesterol for steroidogenesis by bovine adrenal fasciculo-reticularis cells. *Life Sci*. 1998;62(16):1387-95. doi: 10.1016/S0024-3205(98)00077-0. PMID: 9585166.
106. Yamashita R, Kikuchi T, Mori Y, et al. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. *Endocr J*. 2004;51(2):243-51. doi: 10.1507/endocrj.51.243. PMID: 15118277.
107. Yang Y, Wei RB, Xing Y, et al. A meta-analysis of the effect of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on blood pressure, glycemia and the HOMA-IR index in non-diabetic patients. *Metabolism*. 2013;62(12):1858-66. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.008. Epub 2013 Sep 16.
108. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1097-142. doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1097. PMID: 11427693.
109. Zhang B, Wu ZY. Estrogen derivatives: novel therapeutic agents for liver cirrhosis and portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(3):263-70. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835ab5dc. PMID: 23104204.
110. Zhang X, Chen Y, Ye H, et al. Correlation between thyroid function, sensitivity to thyroid hormones and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in euthyroid subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Endocrine*. 2023;80(2):366-79. doi: 10.1007/s12020-022-03279-2. Epub 2022 Dec 20.
111. Zietz B, Lock G, Plach B, et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(5):495-501. doi: 10.1097/01.meg.0000059115.41030.e0.
112. Zimmermann RC, McDougall CJ, Schumacher M, et al. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1160-4. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496306. PMID: 8496306.

N. B. Gubergrits¹, O. V. Tsys², N. V. Belyayeva^{1, 3}, K. Y. Linevska⁴

¹ Multidisciplinary Clinic *Into Sana*, Odesa

² Medical Centre «Institute of Clinical Medicine», Kyiv

³ Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv

⁴ Bogomolets National Medical University, Kyiv

Liver at endocrine diseases. Review

Endocrine pathology can lead to hepatic dysfunction and, conversely, liver disease can lead to endocrine dysfunction. The prevalence of metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) and complications associated with the progression of this disease have been rapidly increasing in recent decades. Lipid metabolism and cholesterol synthesis in the liver depends on the endocrine function and feedback mechanisms. Therefore, it is necessary to evaluate the influence of endocrine pathology in patients with MASLD, and the treatment of these conditions should be included in the complex of traditional therapy. Liver function depends on adequate thyroid hormone production, and the presence of liver pathology may adversely affect thyroid hormone production due to inadequate thyroxine conversion. The clinical consequences of hypothyroidism are varied and may result in elevated transaminase levels as well as altered hepatic metabolism. Liver dysfunction may also manifest as cholestasis. Elevated transaminase levels occur in one third of patients with hyperthyroidism. The presumed primary cause is increased metabolic demands resulting in hypoperfusion and mild hepatic ischemia.

Glycogen hepatopathy is a rare complication of poorly controlled type 1 diabetes mellitus, it is characterized by hepatomegaly, elevation of liver enzymes and accumulation of glycogen in the liver. This hepatopathy is often misdiagnosed as MASLD, with the correct diagnosis depending on the results of a liver biopsy with a PAS reaction. Estrogens can cause intrahepatic cholestasis in premenopausal women using oral contraceptives, in postmenopausal women taking hormone replacement therapy, and in men receiving estrogens for prostate cancer. Increased glucocorticoid levels in Cushing's syndrome are involved in the pathogenesis of insulin resistance, obesity, metabolic syndrome, and MASLD. Patients with primary hyperaldosteronism have an increased risk of developing metabolic syndrome, impaired glucose metabolism, insulin resistance, and MASLD.

In patients with advanced liver damage, proper monitoring of endocrine function is necessary, especially in decompensated cirrhosis and acute liver failure.

Keywords: hypothalamic-pituitary axis, liver in hypothyroidism and hyperthyroidism, sex hormones and liver, glucocorticoids and liver diseases, hyperaldosteronism and liver.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Губергріт НБ, Цис ОВ, Беляєва НВ, Ліневська КЮ. Печінка при ендокринних захворюваннях. Огляд. Сучасна гастроентерологія. 2024;4:87-96. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-4-87>.

Gubergrits NB, Tsys OV, Belyayeva NV, Linevska KY. Liver at endocrine diseases. Review. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2024;4:87-96. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-4-87>. Ukrainian.