УДК 616.36-003.826:616-008.9
DOI https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.29

Височанська Власта Василівна,
асистент кафедри мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
vlasta.vysochanska@uzhnu.edu.ua
https://orcid.org/0000-0003-0998-554X
м. Ужгород, Україна

Комплексна терапія хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу у поєднанні з себорейним дерматитом

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та іншими захворюваннями. **Мета.** Дослідити ефективність комплексної терапії із використанням препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та амінокислотного комплексу (АКК) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з себорейним дерматитом (СД). **Матеріали і методи.** Обстежено 78 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. Хворих розподілено на дві групи: I групі обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу та СД призначено препарат УДХК із розрахунку 15 мг/кг ваги тіла; II групі хворим призначено і УДХК та АКК. Лікування продовжували протягом 2 місяців. **Результати та їх обговорення.** Комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з АКК виявилась більш ефективною на показники функціонального стану печінки. Терапія, що спрямовано на нормалізацію показників функціонального стану печінки, спряло зменшенню вираженості клінічної симптоматики себорейного дерматиту. Встановлено достовірне зменшення кількості хворих з важкою формою СД переважно у II групі пацієнтів. Також у пацієнтів, які приймали препарат УДХК та АКК встановлено зменшення балів з 42,1±1,8 до 28,7±2,0 ($p<0,001$). Ці зміни супроводжувались збільшенням кількості хворих із СД легкої ступені важкості – на 32,5 % відповідно ($p<0,001$). **Висновки.** Комплексна терапія із використанням препарату УДХК та АКК є ефективним методом для корекції функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. Нормалізація показників функціонального стану печінки (зменшення вираженості цитолітичного, холестатичного синдромів) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу сприяє зменшенню вираженості проявів СД у даних пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, себорейний дерматит, урсодезоксихолева кислота, амінокислотний комплекс.

Vysochanska Vlasta Vasylivna, Assistant at the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology and Infectious Disease, Uzhhorod National University, vlasta.vysochanska@uzhnu.edu.ua, https://orcid.org/0000-0003-0998-554X, Uzhhorod, Ukraine

Complex therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus in combination with seborrheic dermatitis

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic disease based on increased lipid accumulation in hepatocytes. Today, the common pathogenetic mechanisms for NAFLD and metabolic syndrome have been proven, and their association with type 2 diabetes mellitus (DM) and other diseases is becoming evident. **The aim of the study.** To investigate the effectiveness of complex therapy using ursodeoxycholic acid (UDCA) and amino acid complex (AAC) in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in combination with seborrheic dermatitis (SD). **Materials and methods.** 78 patients with NAFLD and T2DM and SD were examined. Patients were divided into two groups: 1 group of examined patients with NAFLD and T2DM and SD was prescribed UDCA at a rate of 15 mg / kg body weight; in 2 group patients prescribed UDCA and AAC. Treatment was continued for 2 month. **Results of the study.** Complex therapy with the use of UDCA in combination with ACC proved to be more effective on the indicators of liver function. Therapy aimed at normalizing the indicators of the functional state of the liver contributed to a decrease in the severity of clinical symptoms of seborrheic dermatitis. A significant decrease in the number of patients with severe seborrheic dermatitis was found mainly in group II. Also, in patients taking UDCA and ACC, a decrease in scores from 42.1±1.8 to 28.7±2.0 ($p<0.001$) was found. These changes were accompanied by an increase in the number of patients with mild diabetes mellitus – by 32.5%, respectively ($p<0.001$). **Conclusions.** Complex therapy with the use of UDCA and ACC is an effective method for correcting the functional state of the liver, lipid metabolism in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in combination with DM. Normalization of liver function (reduction of cytolytic and cholestatic syndromes) in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus helps to reduce the severity of clinical symptoms of DM in these patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, seborrheic dermatitis, ursodeoxycholic acid, amino acid complex.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю (менше 40 г/добу для чоловіків та 20 г/добу для жінок чистого етанолу) [1]. Неалкогольна жирова хвороба печінки охоплює 17–46% дорослого населення з відмінностями залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної належності [2], а також – до 70% пацієнтів із діабетом та ожирінням [3].

На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою. Отже, НАЖХП охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику [4].

Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) підвищується у пацієнтів із метаболічно-асоційованими хворобами,

що сприяє запаленню та резистентності до інсуліну [5]. Зокрема у пацієнтів з поєднанням себорейного дерматиту (СД) підвищується рівень тригліцеридів (ТГ) та знижується рівень ліпопротеїдів високої щільності [6]. Таким чином, клітини тканин і імунні клітини піддаються впливу зміненого складу метаболітів, таких як ВЖК і адипоцитокіни, які можуть змінювати гомеостаз і функцію імунних клітин [7].

Щоб дослідити механізми, за допомогою яких ожиріння та дисліпідемія загострюють хронічні запалення шкіри, використали моделі мишей та неонатальні людські епідермальні кератиноцити (NHEKs). Дисліпідемію викликали дієтою з високим вмістом жиру а дерматит нанесення препарата Іміквімод на вухо. Щоб дослідити вроджену імунну відповідь NHEK їх культивували та стимулювали за допомогою IL-17A, TNF-α, пальмітинової кислоти та лептину. Було виявлено, що ожиріння та дисліпідемія синергічно загострюють дерматит, пов'язаний із підвищеною експресією генів прозапальних цитокінів і хемокінів. Лікування NHEKs пальмітиновою кислотою та лептином посилювало прозапальні реакції в поєднанні з TNF-α та IL-17A. Крім того, попередня обробка пальмітиновою кислотою та лептином посилювала IL-17A-опосередковане фосфорилювання N-кінцевої кінази c-Jun. Дослідники підкреслюють, що лікування супутніх метаболічних розладів має важливе значення для запобігання загостренню захворювання у пацієнтів з хронічним дерматитом [8].

Отже, пошук комплексних схем терапії у хворих з поєднаною патологією є актуальним питанням сьогодення, тому що незважаючи на досягнення сучасної доказової медицини, оптимальний план ведення та вибір тактики лікування хворих на НАЖХП поки не визначений. Особливо актуальним є питання підбору лікування схем терапії, що спрямоване на корекцію декількох патогенетичних ланок у хворих з поєднаною патологією.

Мета. Дослідити ефективність комплексної терапії із використанням препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та амінокислотного комплексу (АКК) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з себорейним дерматитом (СД).

Матеріали і методи. На клінічних базах кафедри мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» обстежено 78 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. Серед обстежених чоловіків було 41 (52,6%), жінок – 37 (47,4%). Середній вік становив 49,8±4,7 років.

Групу контроля склали 18 медичних працівників аналогічної вікової групи, які мали нормальний індекс маси тіла, не вживали алкоголь, не палили, займалися помірною фізичною активністю, не мали ознак порушення толерантності до глюкози чи гіпертонії, а також ураження печінки.

Всім пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для постановки діагнозу звертали увагу на скарги, анамнез захворювання. Також визначали зріст, вагу тіла, обвід талії та розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно рекомендацій ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідало вираженому дефіцитові маси тіла; ІМТ 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; ІМТ 18,0–24,9 – нормальній масі; ІМТ 25,0–29,9 – надмірній масі; ІМТ 30,0–34,9 – ожирінні І ступені; ІМТ 35,0–39,9 – ожирінні ІІ ступені; ІМТ 40,0 і більше – ожирінні ІІІ ступені [9].

В сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні методи дослідження (оцінено показники функціонального стану печінки (активність аланінамінотрасферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень загального білірубіну (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ); вуглеводного обміну (рівень глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)); жирового обміну (загальний холестерин (ЗагХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛВНЩ). Дослідження виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США) та на AS-380 біохімічному аналізаторі (серійний номер AES2K1KH05053).

Діагноз НАЖХП встановили відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [1]. Для оцінки ступеня ураження печінки використовували розрахунки на основі сурогатних маркерів фіброзу (онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS) [10], Fibrosis 4 calculator (FIB-4) [11] та фібротест).

Діагноз ЦД 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій IDF (2005 р.) та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.).

Діагноз СД встановлювали на основі шкірних симптомів згідно критеріїв Symptom scale of seborrheic dermatitis (SSSD) [12], анамнезу хвороби пацієнтів та, при потребі, консультації дерматолога. Оцінку важкості проводили за допомогою онлайн калькулятора Seborreic Dermatitis area and severity index (SEDASI) [13]. Хворих з СД ділили на групи: легка 1–14 балів, середньої важкості 15–29 балів, важка 30 і більше балів. Пацієнтів з проявами запалення в ділянці грудей виключали з дослідження.

Перед початком обстеження пацієнти були проінформовані про дизайн дослідження, розроблений у межах Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України та підписали інформовану згоду. Протокол дослідження затверджено комітетом біоетики ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № 411/3 від 21.09.2021 року).

Надання медичної допомоги обстеженим хворим проводили керуючись критеріями клінічних протоколів МОЗ України та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим хворим призначено метформін в індивідуальному

дозуванні на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя.

Обстежених хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД розподілено на дві клінічні групи, залежно від призначених схем терапії [14], а саме:

– першій групі (n=38) пацієнтів на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсіс» (фірми Київський вітамінний завод) із розрахунку 15 мг/кг ваги тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 2 місяців.

– в другу групу ввійшло 40 хворих, які окрім препарату УДХК у дозі 15 мг/кг ваги тіла додатково приймали амінокислотний комплекс L-Бетаргін (ТОВ «Ворфартс Фарма») по 10 мл 3 рази на добу протягом 2 місяців.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Jamovi v. 1.6 (Sydney, Australia) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати та їх обговорення. Лабораторне дослідження обстежених хворих проводилося в динаміці із визначенням вище наведених показників функціонального стану печінки, вуглеводного та ліпідного обмінів.

До проведеного комплексного лікування у обстежуваних хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД нами діагностовано ураження печінки, що відповідало середньому ступеню активності, а також лабораторні прояви холестатичного синдрому – табл. 1.

Комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з АКК виявилась більш ефективною на показники функціонального стану печінки. Після двомісячного курсу терапії у хворих II групи діагностовано більш виражене зниження активності АЛТ у сироватці крові (до 80,7±2,3 ОД/л у хворих II групи –p<0,01 і лише до 103,4±2,2 ОД/л у хворих I групи – p<0,05), а також АСТ у сироватці крові. Також показники холестатичного синдрому (рівень ЗБ, ЛФ та ГГТ у сироватці крові) більш виражено зменшувались на фоні прийому препарату УДХК у поєднанні з АКК у хворих II групи

У всіх хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД до лікування встановлено порушення ліпідного профілю. Встановлено виражена позитивна динаміка у показниках ліпідного обміну у сироватці крові у всіх обстежених хворих, проте у пацієнтів II групи ці зміни були більш виражені у порівнянні із показниками до проведеної терапії – табл. 2.

Повторне дослідження після комплексного лікування показників ліпідного обміну вказує на більш виражену позитивну динаміку у пацієнтів II групи, а саме достовірне зниження рівня ЗагХ до 6,05±0,14 ммоль/л (p<0,05); ТГ – до 1,98±0,08 ммоль/л (p<0,05); ЛПНЩ – до 2,04±0,15 ммоль/л (p < 0,001), а також зниження рівня ЛПДНЩ та збільшення ЛПВЩ.

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу в поєднанні з СД на фоні комплексної терапії

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=38)		II група (n=40)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЛТ, ОД/л	28,7±0,9	144,7±3,1**	103,4±2,2^	140,9±2,6**	80,7±2,3^^+
АСТ, ОД/л	25,5±1,1	78,9±2,4*	58,6±1,7^	81,4±2,8*	41,7±1,9^^
ЗБ, ммоль/л	14,3±0,8	31,2±0,8*	22,0±1,1^	33,8±1,4*	15,9±0,7^
ЛФ, ммоль/л	73,4±2,6	147,9±2,9*	113,2±1,8^	138,0±3,1*	91,2±2,2^+
ГГТ, ОД/л	31,5±2,1	92,0±3,1*	62,0±2,5^	96,5±2,4*	41,4±2,7^^+

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I-II груп до лікування різниця достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,0001; між показниками у хворих I та II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,001; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: + – p<0,05.

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу в поєднанні з СД на фоні комплексної терапії

Показник, ммоль/л	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=38)		II група (n=40)	
		до лікування	після лікування	до лікування	до лікування
ЗагХ	4,51±0,17	7,03±0,21*	6,78±0,26^	7,12±0,89*	6,05±0,14^+
ТГ	1,22±0,09	3,06±0,11**	2,67±0,13	3,11±0,15**	1,98±0,08^+
ЛПНЩ	1,82±0,15	3,77±0,17**	2,78±0,23^	3,71±0,09**	2,04±0,15^^+
ЛПДНЩ	0,54±0,08	1,88±0,06**	1,12±0,16^	1,85±0,15**	1,04±0,07^
ЛПВЩ	1,72±0,11	0,82±0,05*	1,04±0,05	0,88±0,09*	1,23±0,08^+

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I-II груп до лікування різниця достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,001; між показниками у хворих I та II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,001; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: + – p<0,05.

Таблиця 3

Динаміка симптомів важкості СД згідно шкали SEDASI в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу на фоні комплексної терапії

Важкість СД	Обстежені хворі			
	I група (n=38)		II група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	до лікування
Легка, бали	12,3±1,7	8,8±0,7*	12,0±1,5	6,3±0,8**,+
Кількість хворих	11 (28,9 %)	17 (44,7 %)*	8 (20,0 %)	21 (52,5 %)**,+
Середня, бали	26,7±1,5	20,3±1,2	27,3±2,3	15,4±1,4**,+
Кількість хворих	18 (47,4 %)	14 (36,9 %)*	22 (55,0 %)	14 (35,0 %)**
Важка, бали	41,7±2,2	30,4±1,9*	42,1±1,8	28,7±2,0**,+
Кількість хворих	9 (23,7 %)	7 (18,4 %)	10 (25,0 %)	5 (12,5 %)**,+

Примітка: між показниками у хворих I та II групи до та після лікування різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: + – $p<0,05$.

Оцінено ступінь симптомів важкості себорейного дерматиту згідно шкали SEDASI на фоні проведеного лікування.

Проведена терапія, що спрямовано на нормалізацію показників функціонального стану печінки, а також вуглеводного та ліпідного обмінів, сприяло зменшенню вираженості клінічної симптоматики себорейного дерматиту. Встановлено достовірне зменшення кількості хворих з важкою формою СД переважно у II групі пацієнтів. Також у пацієнтів, які приймали препарат УДХК та АКК встановлено зменшення балів з 42,1±1,8 до 28,7±2,0 ($p<0,001$). Ці зміни супроводжувались збільшенням кількості хворих із СД легкої ступені важкості – на 32,5 % відповідно ($p<0,001$).

Отже, результати отриманих даних дають змогу рекомендувати препарат УДХК у поєднанні з АКК до складу комплексної терапії хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. При цьому, запропонована схема лікування є ефективною не лише для нормалізації показників функціонального стану печінки, ліпідного обміну у сироватці крові, а й сприяє зменшенню вираженості симптомів СД у даних пацієнтів.

Різноспрямований позитивний ефект АКК забезпечують його складові, а саме – аргінін (посилює детоксикаційну функцію печінки; покращує внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах, стимулює їх активність, знижує утворення вільних радикалів, зменшує гіпоксію та запалення, сприяє регенерації гепатоцитів) [15]; бетаїн (приймає участь у біосинтезі фосфоліпідів, транспорті ТГ, окисненні та утилізації жирів, що в свою чергу, сприяє зменшенню жирової дистрофії печінки; також має виражену протизапальну дію) [16]; L-карнітин (покращує метаболічні процесі в печінці, сприяє виведенню з клітин токсичних речовин та шкідливих метаболітів, збільшенню м'язової маси та зменшенню вмісту жиру у клітинах) [17].

Комплексна терапія із використанням УДХК у хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД також є патогенетично обгрунтованою, враховуючи гепатопротекторний, гіпохолестеринемічний, антионксидантний, антихолестатичний, антифібротичний антиапоптичний ефекти. Отже, УДХК особливо при його комбінації з АКК може розглядатись, як ефективний і безпечний лікувальний комплекс не тільки при НАЖХП та ЦД 2 типу, а й і при їх поєднанні з СД.

Висновки. 1. Комплексна терапія із використанням препарату УДХК та АКК є ефективним методом для корекції функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СД.

2. Нормалізація показників функціонального стану печінки (зменшення вираженості цитолітичного, холестатичного синдромів) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу сприяє зменшенню вираженості клінічної симптоматики СД у даних пацієнтів.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок автора у виконання роботи. Ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів та оформлення статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2018 Mar;35(3):368-375. doi: 10.1111/dme.13565. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29247558.

2. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet. 2021 Jun 5; 397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.

3. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type2 diabetes: An update. J Diabetes Investig. 2022 Jun;13(6):930-940. doi: 10.1111/jdi.13756. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35080136; PMCID: PMC9153839.

4. Liu N, Wang G, Liu C, Liu J, Huang S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and complications in type 1 and type 2 diabetes: A Mendelian randomization study. Diabetes Obes Metab. 2023 Feb;25(2):365-376. doi: 10.1111/dom.14877. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36181433.
5. Mocciaro G, Allison M, Jenkins B, Azzu V, Huang-Doran I, Herrera-Marcos LV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is characterised by a reduced polyunsaturated fatty acid transport via free fatty acids and high-density lipoproteins (HDL). Mol Metab. 2023 Jul; 73:101728. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101728. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37084865; PMCID: PMC10176260.
6 Akbaş A, Kılınç F, Şener S, Hayran Y. Investigation of the relationship between seborrheic dermatitis and metabolic syndrome parameters. J Cosmet Dermatol. 2022 Nov; 21(11):6079-6085. doi: 10.1111/jocd.15121. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35621241.
7. Dallio M, Sangineto M, Romeo M, Villani R, Romano AD, Loguercio C, et al. Immunity as Cornerstone of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Contribution of Oxidative Stress in the Disease Progression. Int J Mol Sci. 2021 Jan 4; 22(1):436. doi: 10.3390/ijms22010436. PMID: 33406763; PMCID: PMC7795122.
8. Ikeda K, Morizane S, Akagi T, Hiramatsu-Asano S, Tachibana K, Yahagi A, et al. Obesity and Dyslipidemia Synergistically Exacerbate Psoriatic Skin Inflammation. Int J Mol Sci. 2022 Apr 13;23(8):4312. doi: 10.3390/ijms23084312. PMID: 35457132; PMCID: PMC9032572.
9. Yak vyznachty optymalnu vahu: formula indeksu masy tila Available from: https://moz.gov.ua/article/health/jak-viznachti-optimalnu-vagu-formula-indeksu-masi-tila [In Ukrainian].
10. NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score Available from: https://www.mdcalc.com/calc/3081/nafld-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score
11. Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis Available from: https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis
12. Zhang F, Li Y, Ren W, Li S. Establishment of clinical evaluation criteria for scalp seborrheic dermatitis. J Cosmet Dermatol. 2023 May 11. doi: 10.1111/jocd.15804. Epub ahead of print. PMID: 37170659.
13. Micali G, Lacarrubba F, Dall'Oglio F. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):AB18. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.088
14. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. World J Gastroenterol. 2018 Aug 14;24(30):3361-3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361. PMID: 30122876; PMCID: PMC6092580.
15. Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. Cardiovasc Diabetol. 2023 Apr 18;22(1):89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2. Erratum in: Cardiovasc Diabetol. 2023 May 18;22(1):117. PMID: 37072850; PMCID: PMC10114382.
16. Dobrijević D, Pastor K, Nastić N, Özogul F, Krulj J, et al. Betaine as a Functional Ingredient: Metabolism, Health-Promoting Attributes, Food Sources, Applications and Analysis Methods. Molecules. 2023 Jun 17;28(12):4824. doi: 10.3390/molecules28124824. PMID: 37375378; PMCID: PMC10302777.
17. Sanford JD, Franklin D, Grois GA, Jin A, Zhang Y. Carnitine o-octanoyltransferase is a p53 target that promotes oxidative metabolism and cell survival following nutrient starvation. J Biol Chem. 2023 Jul; 299(7):104908. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104908. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37307919; PMCID: PMC10339192.