

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – БОЛЕЗНИ СОВРЕМЕННОСТИ

Е.В. Бирюкова¹, С.В. Родионова²,

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Бирюкова Елена Валерьевна – e-mail: lena@obsudim.ru

Дата поступления
24.08.2017

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Для лечения СД в настоящее время существует широкий спектр сахароснижающих препаратов, но заболевания печени накладывают ограничения на выбор сахароснижающей терапии. Новые классы лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов, ингибиторов НГЛТ-2 открывают новые перспективы терапии СД 2 в сочетании с НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, сахароснижающие препараты.

Diabetes mellitus of the 2nd type (2nd type DM) is often combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nowadays, a broad spectrum of blood sugar lowering medicines exists, but liver diseases pose limitations on the selection of blood sugar lowering therapy. New grades of medicines, the effect of which is based on the activity of incretins inhibiting SGLT-2, open up new prospects of therapy of DM 2 combined with NAFLD.

Key words: diabetes mellitus of the 2nd type, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, insulin resistance, blood sugar lowering medicines.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о частом сочетании сахарного диабета 2-го типа (СД2) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Факт поражения печени при СД2 не вызывает сомнений. Печень играет ключевую роль во всех обменных процессах и в то же время является мишенью при становлении и прогрессировании метаболических нарушений, в частности, инсулинорезистентности. Распространенность НАЖБП высока у лиц с инсулинорезистентностью (ожирение, СД2, метаболический синдром).

Известно, что риск развития СД2 увеличивается примерно в 5 раз у пациентов с НАЖБП, хотя это зависит от исследуемой популяции, длительности наблюдения и метода, используемого для диагностики НАЖБП [1]. В свою очередь, СД2 тоже увеличивает риск развития этого хронического заболевания печени. Согласно результатам масштабного 10-летнего исследования с участием 173 643 больных с СД2 и 650 620 пациентов без нарушений углеводного обмена выявлено двукратное увеличение риска НАЖБП в группе пациентов с СД2 по сравнению с группой пациентов без него [2].

Распространенность НАЖБП колеблется в широких пределах в зависимости от метода исследования и может достигать 50–78% у пациентов с СД2 [3–7]. Распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у бессимптомных пациентов с СД2, с неизменными биохимическими показателями функции печени составляет примерно 20% [4, 5].

Важно подчеркнуть, что НАЖБП является потенциально обратимым состоянием, воздействуя на различные звенья патогенеза этого хронического заболевания печени, и в ряде случаев можно добиться регресса или стабилизации процесса. Улучшение течения НАЖБП уменьшает риск развития СД [8]. В свою очередь НАЖБП протекает более агрессивно у пациентов с СД2. В частности, НАСГ по данным биопсии выявляется чаще у пациентов с СД2, по срав-

нению с пациентами без диабета (56% против 21%) [9]. До сих пор существует малая информированность врачей о возможных исходах НАЖБП. Сочетание СД2 с НАСГ увеличивает вдвое риск развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Наличие НАЖБП у больных СД2 повышает риск как микрососудистых (хронической болезни почек, ретинопатии), так и макрососудистых осложнений, причем риск сердечно-сосудистых событий увеличивается вдвое [10].

У большинства пациентов с СД2 НАЖБП протекает бессимптомно и часто выявляется случайно при рутинном обследовании. Наиболее распространенный симптом – астения, реже наблюдается чувство дискомфорта, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с провоцирующими факторами. В клинике на первый план также выходят неспецифические симптомы, характерные для метаболического синдрома: висцеральное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия [11]. Поэтому часто НАЖБП своевременно не выявляется у больных СД2, что способствует прогрессированию заболевания печени [12]. У части больных может иметь место снижение мышечной массы. При лабораторном обследовании может быть выявлено повышение уровня ферментов цитолиза – аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), однако уровень этих ферментов не может достоверно отразить степень воспалительного процесса в печени, не коррелирует со степенью тяжести поражения печени. Прогрессирование НАЖБП до фиброза возможно и без повышения уровня печеночных ферментов [10, 12, 13].

Всегда следует помнить о необходимости исключения вторичного характера поражения печени. Частота развития НАЖБП вследствие прямого влияния фармакотерапии не превышает 5%, и препараты, способные привести к этому в режиме монотерапии, известны (амиодарон, глюкокортикоиды, верапамил, нифедипин, ацетилсалициловая

кислота, изониазид, рифампицин, нестероидные противовоспалительные средства и др.). У больных с лекарственным поражением печени избыточное отложение липидов определяется как в гепатоцитах, так и в клетках Купфера. Риск НАЖБП увеличивается при полифармакотерапии в случае одновременного приема препаратов, обладающих неблагоприятным лекарственным взаимодействием с точки зрения конкуренции за ферменты цитохрома Р-450 или транспортеры, обеспечивающие поступление веществ в гепатоцит или их перемещение в цитозоле. У больных НАЖБП должно быть исключено злоупотребление алкоголем, дополнительную информацию дают высокий уровень гамма-глутаминтрансферазы, ферритина и преобладание подъема АсАТ, что свидетельствует в пользу злоупотребления алкоголем.

Методы визуализации, такие как УЗИ, КТ, МРТ, могут дать представление о степени поражения печени. Жировой называют печень, в которой масса жира составляет более 5%. К неинвазивным методам относится транзиентная эластометрия печени, которая проводится на аппарате «FibroScan». Она позволяет судить об изменении эластических свойств печени, степени стеатоза, фиброза. Степень фиброза оценивается по шкале Metavir (таблицы 1, 2).

К неинвазивным методам относятся фибротесты, которые являются биологическими методами, позволяющими определить степень фиброза, стеатоза и активность воспалительного процесса [14]. Однако ни один из них не позволяет достоверно отличить стадию стеатоза от стадии стеатогепатита. Различие между этими патологическими процессами имеет важное значение, поскольку пациенты с НАСГ имеют гораздо больше шансов на развитие цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы [15].

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП остается гистологическое исследование биоптата, в настоящее время это единственный метод, позволяющий достоверно диагностировать НАСГ. Вместе с тем, инвазивный характер этой процедуры, осложнения лимитируют ее широкое применение. По рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), the American College of Gastroenterology (ACG), the American Gastroenterological Association (AGA) (2012 г.) биопсия печени должна рассматриваться в следующих случаях: у пациентов с НАЖБП, которые подвергаются повышенному риску НАСГ и фиброза; к факторам риска фиброза печени относятся пожилой возраст пациента, значительно повышенный ИМТ, СД2; если другие заболевания печени не могут быть исключены без биопсии печени [16].

Морфологические изменения печени у больных с нарушениями углеводного обмена характеризуются гистологическими признаками лобулярного гепатита без вовлечения в процесс портальных трактов и желчных протоков. Характерной морфологической особенностью печени при инсулинорезистентности являются внутриядерные отложения гликогена, проявляющиеся формированием вакуолеподобных ядер гепатоцитов. У больных с СД2 отмечается выраженный ядерный полиморфизм, также часто выявляются порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек [17].

В настоящее время нет общепринятых алгоритмов лечения пациентов с СД2 и НАЖБП. К сожалению, ни один из

исследованных лекарственных препаратов не показал достаточной эффективности и/или безопасности в лечении НАЖБП, что объясняет отсутствие каких-либо лекарственных средств в международных рекомендациях.

Лечение необходимо начинать с рекомендаций по режиму питания и физической активности, что направлено на основной патогенетический фактор НАЖБП – инсулинорезистентность, важно ограничение алкоголя. Употребление высококалорийной пищи является одним из важных факторов риска развития НАЖБП. Основной принцип – умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий 500–1000 ккал в сутки и ограничением жиров. По мере похудения улучшается как периферическая чувствительность к инсулину, так и печеночная. Снижение массы тела (потеря веса от 500 до 1000 г в неделю, или от 5 до 10% за 6–12 мес.) приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей со снижением выраженности стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз. В исследованиях показан гистологически подтвержденный эффект в виде уменьшения воспаления и фиброза, при похудении, не более чем на 10% от исходной массы тела [18]. Более интенсивная потеря массы тела может привести к ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [1,10].

Рекомендуется физическая активность в виде умеренных аэробных нагрузок. Расширение двигательной активности снижает инсулинорезистентность. Пациентам, которым не удалось достичь снижения веса с помощью диеты, могут быть рекомендованы альтернативные бариатрические методы, которые главным образом используются у лиц с морбидным ожирением. Согласно мета-анализу исследований, после бариатрических вмешательств отмечалось уменьшение выраженности стеатоза печени у 91% пациентов, фиброза – у 65,5% [19].

Согласно последним рекомендациям, фармакотерапия НАЖБП назначается пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени (\geq F2), пациентам с НАЖБП

ТАБЛИЦА 1.
Шкала Metavir

METAVIR	Median(*)	IQR(**)
0-1	6,2	5,1-6,8
2	7,6	7,2-8,3
3	10,0	9,2-10,1
4	15,6	12,8-18,8

Примечание: * – среднее арифметическое значение.
** – интерквартильный размах, свидетельствующий о погрешностях измерения.

ТАБЛИЦА 2.
Стадии фиброза печени по шкале METAVIR

Баллы	METAVIR
0	Фиброз отсутствует
1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз

в любой стадии и СД [16]. Для лечения НАЖБП успешно применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые способствуют не только снижению уровня сывороточных трансаминаз, но и улучшению липидного профиля. Исследования с применением УДХК показали уменьшение стеатоза и стеатогепатита, а также уменьшение прогрессирования фиброза печени [20, 21]. Учитывая патогенез НАЖБП, логично использование антиоксидантов. Витамин Е в дозе 800 мг/сутки улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ без СД и, таким образом, может быть включен в терапию только данной группы пациентов. В дозе более 800 мг в сутки витамин Е может оказывать канцерогенный эффект, риск развития геморрагического инсульта и общей летальности в популяции [21].

У 80% больных НАЖБП выявляется дислипидемия, следовательно, целесообразно применение статинов. Статины могут быть использованы для лечения дислипидемии, если уровень трансаминаз не превышает трех норм [16]. При повышении АсАТ и АлАТ более трех норм возможна комбинация препаратов, в частности, комбинация статинов с препаратами УДХК. При повышении уровня трансаминаз на фоне приема статинов гепатотоксический эффект может быть нивелирован за счет дополнительного назначения препаратов УДХК. Для лечения НАЖБП перспективно применение агонистов фарнезоидного X-рецептора – обетихолевого кислоты. По данным исследования, обетихолевого кислоты приводила к значительному регрессу воспалительных явлений в печени по данным биопсии у больных с НАСГ [22]. Однако на фоне данной терапии отмечалось значительное увеличение уровня триглицеридов. В настоящее время препарат и его аналоги проходят дальнейшие исследования.

Особенности сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа с НАЖБП

Оптимальный контроль гликемии должен быть главной целью в лечении СД2, вне зависимости от наличия или отсутствия НАЖБП. Наличие НАЖБП накладывает определенные ограничения на выбор сахароснижающей терапии. Наряду с контролем гликемии, она должна также характеризоваться отсутствием негативного влияния на печень, на массу тела, учитывая существенное повышение сердечно-сосудистого риска при сочетании СД 2 типа и НАЖБП, также важна кардиоваскулярная безопасность [23]. Ожирение – один из ключевых факторов, способствующих стеатозу печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза. Вместе с тем постепенное снижение массы тела может способствовать предупреждению и уменьшению проявлений НАЖБП у пациентов с СД2. В этом контексте существенным недостатком некоторых сахароснижающих средств является прибавка массы тела, которая представляет клинически значимую проблему у пациентов с СД2, особенно при наличии НАЖБП. Важным компонентом терапии у больных СД2 и НАЖБП является воздействие на инсулинорезистентность. Как периферическая, так и печеночная чувствительность к инсулину по мере похудения улучшается.

Бигуаниды (метформин)

До сих пор предметом дискуссий, посвященных терапии НАЖБП, является вопрос о целесообразности применения метформина [16, 23]. Ключевым аргументом в пользу применения метформина является устранение печеноч-

ной инсулинорезистентности как потенциальной точки приложения при НАЖБП. Улучшение чувствительности к инсулину способствует снижению выраженности гиперинсулинемии и сохранению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы. Кроме того, снижая концентрацию, окисление свободных жирных кислот (СЖК) (на 10–17% и 10–30% соответственно) и активизируя их реэстерификацию, метформин приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень.

Проведено большое количество исследований, оценивающих эффективность метформина у больных с НАЖБП. Существуют данные о достоверном снижении и нормализации уровней трансаминаз (в большей степени АлАТ), а также улучшение гистологической картины на фоне терапии метформином. В частности, гистологическое исследование биоптатов до и после применения метформина указывало на уменьшение выраженности стеатоза печени, снижение выраженности воспалительного процесса. Однако это были, как правило, клинические исследования с небольшим количеством участников [24, 25]. Положительное влияние метформина на активность воспалительных изменений печени не подтвердили последние рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализы, не менялась и выраженность фиброза [26]. Хотя снижение биохимических показателей является косвенным признаком изменения функционального состояния печени.

В настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП, поскольку отдаленные результаты его применения оказались неудовлетворительными в отношении гистопатологической картины печени [16, 26]. Хотя применение этого препарата в рамках лечения НАЖБП сегодня не рассматривается, в лечении СД2 метформин остается препаратом первой линии. Несмотря на противоречивые результаты клинических исследований у пациентов с НАЖБП, метформин, обладая слабым анорексигенным эффектом, также снижая всасывание глюкозы из кишечника, способствует небольшому снижению массы тела, улучшению метаболических показателей и может быть рекомендован для лечения больных с СД 2 и НАЖБП. Внимания требует и антионкогенный эффект метформина. По данным мета-анализа, применение метформина у пациентов с СД2 ассоциировано со статистически значимой регрессией риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 0,38; 95% ДИ 24–0,59, $p < 0,0010$) [27]. Следует иметь в виду, что при признаках активности патологии печени любой этиологии и повышения более чем в 3 раза уровня трансаминаз следует воздержаться от применения метформина.

Тиазолидиндионы (ТЗД) улучшают чувствительность тканей к инсулину другим механизмом – путем воздействия на рецепторы ядер клеток (PPAR γ -рецепторы), в результате в клетках-мишенях повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов. Вместе с тем ТЗД способствуют увеличению массы тела в процессе лечения. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано положительное влияние ТЗД на течение НАСГ, в частности, под влиянием пиоглитазона существенно улучшалась гистопатологическая картина печени [28, 29]. Несмотря на обнадеживающие данные, ТЗД имеют ограниченное применение в силу ряда причин: высокий риск развития сердечной недостаточности, периферические отеки и

риск переломов. Противопоказанием для применения этой группы препаратов является патология печени (повышение печеночных трансаминаз более чем в 2 раза).

Препараты сульфонилмочевины

ПСМ остаются одними из эффективных средств лечения СД2, но, способствуя повышению массы тела, вряд ли они будут привлекательны для лечения СД2 в сочетании с НАЖБП [23]. Наличие печеночной недостаточности является абсолютным противопоказанием к их использованию. Существуют некоторые ретроспективные данные, предполагающие, что распространенность фиброза у больных СД2 с НАЖБП выше у пациентов, получающих препараты ПСМ. В частности, в исследовании с участием 459 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП выявлено, что у пациентов, получающих лечение ПСМ и инсулином, отмечался более выраженный фиброз печени [30]. Также по данным мета-анализа пациенты, получающие терапию ПСМ и инсулином, имели больший риск смертности от гепатоцеллюлярной карциномы [31].

Одной из перспективных групп сахароснижающих препаратов являются **инкретин-направленные средства**: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (агонисты рГПП-1).

Ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия и продлевают активность эндогенных ГПП-1 и глюкозозависимого интестинального полипептида при низком риске гипогликемий и нейтральном влиянии на массу тела. На животных моделях с ожирением показан положительный гистологический эффект в виде уменьшения воспаления и выраженности стеатоза печени [32].

Несколько клинических исследований, посвященных эффективности ситаглиптина у пациентов с СД2 и НАСГ, показали регресс синдрома цитолиза и улучшение гистопатологической картины печени, но эти положительные изменения произошли одновременно, вместе со снижением уровня HbA1c и массы тела [33, 34]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании

М. Macculey и соавт. было отмечено снижение содержания жира в печени при лечении вилдаглиптином в течение 6 месяцев (по данным МРТ). Снижение триглицеридов в печени коррелировало со снижением концентрации АлАТ ($r=0,83$; $p<0,0001$) [35].

Однако еще нет надежных данных, подкрепленных гистологическими исходами, которые могли бы продемонстрировать эффективность ингибиторов ДПП-4 в лечении НАЖБП у больных с СД2. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить, действительно ли ингибиторы ДПП-4 оказывают благоприятное влияние на течение НАЖБП. С осторожностью рекомендован прием ингибиторов ДПП-4 у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (кроме саксаглиптина, линаглиптина).

С учетом положительного влияния на массу и состав тела (процент жировой ткани) агонисты рГПП-1 могут быть препаратами выбора для лечения СД2 в сочетании с НАЖБП [32]. Уменьшение массы тела на фоне применения агонистов рГПП-1 происходит за счет более быстрого наступления насыщения и уменьшения количества потребляемой пищи. Заслуживают внимания и другие внеглюкемические эффекты этого класса препаратов. Агонисты рГПП-1 обладают прямым действием на метаболизм липидов в гепатоцитах, в частности, на СЖК. В исследованиях *in vitro* и на животных моделях применение эксенатида сопровождалось уменьшением содержания триглицеридов в печени и восстановлением экспрессии ряда генов, принимающих участие в окислении СЖК [36]. Однако все эти факты нуждаются в дальнейшем подтверждении клиническими наблюдениями.

Данные относительно внеглюкемических эффектов агонистов рГПП-1 у человека пока еще скудные. В клиническом исследовании D.C. Klopoff и соавт. был показан благоприятный эффект применения эксенатида в течение трех и более лет у больных СД2 в отношении функционального состояния печени (рис.). В частности, у пациентов с исходно повышенной активностью АлАТ назначение эксенатида привело к снижению в среднем на $10,4 \pm 1,5$ ЕД/л концентрации этого показателя ($p<0,0001$), что обеспечило его нормализацию у 41% пациентов. Важно отметить, что изменения АлАТ не зависели от достижения целевого уровня HbA1c. Наиболее выраженное уменьшение активности АлАТ было отмечено у больных СД2 с наибольшим снижением массы тела на фоне терапии эксенатидом [37].

Применение лираглутида было эффективно у пациентов с НАСГ. В исследовании M.J. Armstrong и соавт. по данным биопсии 52% пациентов с СД2 имели стадию фиброза F3/F4. У 39% пациентов, получающих лираглутид, отмечалось уменьшение проявлений НАСГ, о чем свидетельствовало улучшение гистологической картины печени. Прогрессирование фиброза выявлено у 36% получающих плацебо по сравнению с 9% пациентов, получающих лираглутид [38]. К концу периода наблюдения HbA1c снизился на 0,5% и 0,03%, ИМТ на $1,8$ кг/м² и $0,3$ кг/м² в группе лираглутида и плацебо, соответственно. Применение лираглутида привело к значительному уменьшению уровня АлАТ (на 27 ммоль/л), в группе плацебо концентрация АлАТ снизилась на 10 ммоль/л. Полученные результаты были связаны с улучшением гликемического контроля и снижением массы тела в группе лираглутида.

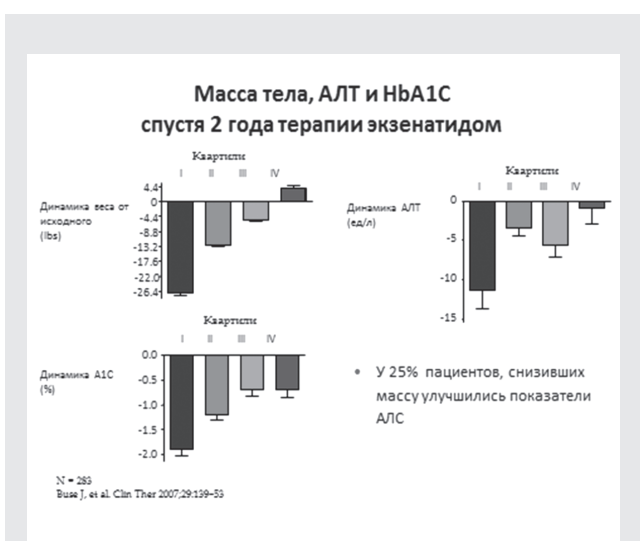


РИС.

Динамика массы тела, АлАТ, HbA1c у больных СД 2-го типа при применении эксенатида.

Ингибиторы SGLT2. В настоящее время создан ряд молекул, селективно тормозящих натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа (НГЛТ-2). Угнетение функции НГЛТ-2 посредством инсулинонезависимого механизма приводит к снижению реабсорбции глюкозы в почечных проксимальных канальцах, как следствие, влечет за собой глюкозурию с последующим снижением концентрации глюкозы в плазме крови без рисков гипогликемии [32]. Глюкозурия, наблюдающаяся во время применения ингибиторов НГЛТ-2, сопровождается дополнительными преимуществами в виде снижения массы тела и небольшим увеличением диуреза, который может способствовать умеренному снижению артериального давления.

В экспериментальных исследованиях выявлено, что ингибиторы НГЛТ-2 обладают антифиброзным действием при стеатозе печени. На животных моделях с НАЖБП было показано снижение уровня маркеров системного воспаления (подавление активности маркеров эндоплазматического ретикулярного стресса (GRP78, CHOP), концентрации ФНО- α , активности макрофагов и Т-клеток в белой жировой ткани и печени, как следствие, снижение массы тела, уменьшение стеатоза печени и инсулинорезистентности) [39].

С учетом таких благоприятных эффектов ингибиторы НГЛТ-2 могут быть кандидатами на роль препаратов, применяемых для лечения больных с СД 2 и НАЖБП. Вместе с тем для более глубокой оценки эффекта инновационных сахароснижающих препаратов в отношении НАЖБП требуются многолетние исследования.

Обнаружение печеночной недостаточности у больного СД2 требует пересмотра сахароснижающей терапии; противопоказаны бигуаниды, ТЗД, ПСМ, агонисты рГПП-1.

Подводя итоги, следует отметить, что НАЖБП часто выявляется у пациентов с СД2 и протекает более агрессивно по сравнению с пациентами без диабета. На настоящий момент недостаточно данных об оптимальном лечении пациентов с СД2 и НАЖБП. Появление новых классов сахароснижающих средств, действие которых основано на эффектах инкретинов, ингибиторов НГЛТ-2, открывает новые перспективы терапии СД2 в сочетании с НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

- Sung K.C., Kim S.H. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. № 96 (4). P. 1093-1097.
- Leite N.C., Salles G.F., Araujo A. et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009. № 29. P. 113-119.
- Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008. № 28 (4). P. 339-350.
- Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004. № 40. P. 1387-1395.
- Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013. № 178. P. 38-45.
- Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology.* 2013. № 58 (5). P. 1644-1654.
- Bae J.C., Cho Y.K., Lee W.Y. et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol.* 2010. № 105. P. 2389-2395.
- Yamazaki H., Tsuboya T., Tsuji K. et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0140>.
- McPherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis & clinical management. *J Hepatol.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>.
- Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008. № 51. P. 444-450. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0897-4>.
- Choudhury J., Sanyal A.J. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2004. № 24. P. 349-362.
- Ryysy L., Häkkinen A.M., Goto T. et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2000. № 49. P. 749-758.
- Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008. № 48. P. 792-798.
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011. № 43. P. 617-649.
- Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010. № 59. P. 969-974.
- AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012. № 142. P. 1592-1609.
- Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Егорова Е.Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности. *PMЖ.* 2008. № 4. С. 161-164.
- Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 2015.
- Courcoulas A.P., Belle S.H., Neiberg R.H. et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1534>.
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013. № 13. P. 140 p.
- Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M. Effects of vitamin E et al. on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010. № 341. P. 5702 p.
- Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015. № 385 (9972). P. 956-965.
- Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care.* 2007. № 30. P. 734-743.
- Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2009. № 29 (2). P. 172-182.
- Krakoff J., Clark J.M., Crandall J.P. et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity.* 2010. № 18 (9). P. 1762-1767.
- Li Y., Liu L., Wang B. et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013. № 1(1). P. 57-64.
- Zhang Z.J., Zheng Z.J., Shi R. et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. № 97 (7). P. 2347-2353.
- Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006. № 355. P. 2297-307.
- Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008. № 135. P. 1176-1184.
- Goh G., Pagadala M. Diabetes mellitus, insulin, sulfonyleurea and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Metab.* 2014. № 5. P. 1-5.
- Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonyleureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006. № 29. P. 254-258.

32. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T. Non-alcoholic fatty liver disease et al. and diabetes. *Metabolism*. 2016. № 65 (8). P. 1096-1108.
33. Arase Y., Kawamura Y., Seko Y. et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013. № 43. P. 1163-1168. <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12077>.
34. Iwasaki T., Yoneda M., Inamori M. et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology*. 2011. № 58. P. 2103-2105. <http://dx.doi.org/10.5754/hge11263>.
35. Macauley M., Hollingsworth K.G., Smith F.E. et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. № 100. P. 1578-1585.
36. Svegliati-Baroni G., Saccomanno S., Rychlicki C. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores

hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2011. № 31. P. 1285-1297.

37. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008. № 24. P. 275-286.

38. Armstrong M., Gaunt P., Aithal G., Parker R. Liraglutide is effective in the histological clearance of non-alcoholic steatohepatitis in a multicentre, doubleblinded, randomised, placebocontrolled phase. *Abstr G01, EASL*. 2015.

39. Hayashizaki-Someya Y., Kurosaki E., Takasu T. et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol*. 2015. № 754. P. 19-24.



УДК: 616-053.5/8:616.379-008.64

Код специальности ВАК: 14.01.02

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТИПОВ И ВАРИАНТОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛЫХ БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

Г.С. Туриев,

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ

Туриев Георгий Сергеевич – e-mail: diacentre@rambler.ru

Дата поступления
11.10.2017

Цель исследования. Разработать алгоритм идентификации вариантов СДВ с необходимостью в лечении инсулином по жизненным показаниям (тип 1) и с целью контроля (инсулинопотребный вариант (ИПВ), типа 2) у субъектов без ожирения. Объект. 96 больных (60 женщин и 36 мужчин) в возрасте к моменту установления диагноза 45,96±0,81 года, средняя продолжительность заболевания составила 9,22±0,69 года. 79 (51 женщина и 28 мужчин) из них в силу различных причин и в разные сроки от установления диагноза получали инсулинотерапию. Пять клинических признаков, ассоциируемых с дефицитом инсулина (1-й – острое или подострое начало с потерей массы тела (МТ) на ≥10% от исходной; 2-й – первичная резистентность на пероральные сахароснижающие средства (ПСС); 3-й – ранняя (до 4 лет) резистентность на ПСС с кетозом или снижением МТ на ≥10% от исходной; 4-й – поздняя (после 4 лет от момента постановки диагноза) резистентность на ПСС со снижением МТ на ≥10%; 5-й – эпизоды кетоза (в дебюте и в дальнейшем течении заболевания) сопоставлены с результатами определения базального и стимулированного С-пептида (СП). Результаты. У 55 (38%) из 79 больных, получавших инсулинотерапию, диагностирован тип 1, у 25 (31,6%) – ИПВ типа 2 СПН (нормальные параметры СП), у 24 (30,4%) – сложно идентифицируемый на момент обследования вариант, определенный как ИПВ типа 2TRANS. У больных без ожирения, в отличие от больных с ожирением, сложно идентифицируемый вариант СДВ встречался в 2 раза чаще. Заключение. Почти у каждого третьего (30,4%) из общей группы больных ИПВ типа 2 заболевание определено как ИПВ типа 2TRANS с высокой вероятностью формирования инсулинозависимости в будущем.

Ключевые слова: сахарный диабет взрослых (СДВ) без ожирения, тип 1, инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2, ИПВ типа 2СПН, ИПВ типа 2TRANS, пероральные сахароснижающие средства (ПСС), С-пептид (СП).

Research Objective. Algorithm's development of identification variants of AODM (adult onset diabetes mellitus) with the necessity of insulin therapy in accordance with life indices (type 1) and for the purpose of control (insulin requirement variant (IRV) of type 2) in the non obese subjects. Subject. 96 patients (60 women and 36 men) at the age of 35 and more by the time of establishing diagnosis (45,96±0,81), average disease duration 9,22±0,69 years, 79 (51 women and 28 men) of them needed insulin therapy due to different reasons and within different terms from establishment diagnosis. Five clinical sings associated with insulin deficit (1 – acute or subacute beginning with body weight loss by ≥10% in comparison with initial weight, 2 – primary resistance to peroral hypoglycemic agents (PHA); 3 – early (up to 4 years) resistance to PHA with ketosis or body weight loss in comparison with the initial one by ≥10% in comparison with the initial weight; 4 – late (after 4 years from the moment of the diagnosis establishment) resistance to PHA with the body weight loss by ≥10%; 5 – ketosis episodes (at the initial stage and during further progress of the disease) comparison with the results of C-peptide establishment. Results. Clinical traits were compared to the data of establishing C-peptide, and that allows to identify diabetes mellitus of type 1 (38%), IRV of type 2CPN (31,6%) and discover a subgroup with a possible transformation to insulin dependence (IRV of type 2TRANS) in 30,4%. Conclusion. Combination of 3 clinical traits with the reduction of both C-peptide parameters allows to clearly identify AODM of type 1. The patients not included in this category shall be conventionally described as type 1 or IRV of type 2: IRVCPN and IRVTRANS. In non obese AODM patients, compared obese patients differently diagnosing variant occurrences of two times more often that suggesting the prevalence this variant DM similar to type 1 DM identify us type IRV type 2TRANS, with a possible transformation into insulin dependence in the future.

Key words: adult onset diabetes mellitus (AODM), type 1, insulin requirement variant (IRV) of type 2, non obesity, AODM variants identification, peroral hypoglycemic agents (PHA), C-peptide.