



Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа в практике врача-эндокринолога

Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф., М.Э. Тельнова, к.м.н.,
Е.В. Гончарова, к.м.н., Н.С. Мартиросян, к.м.н., И.А. Кузина,
А.О. Щетинина, к.м.н.

Адрес для переписки: Милена Эдуардовна Тельнова, milena.telnova@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа в практике врача-эндокринолога. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-36-44

В настоящее время получены убедительные данные, которые демонстрируют, что сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную проблему для современного здравоохранения и негативно влияет на прогноз данных заболеваний. Распространенность НАЖБП при СД 2 типа составляет от 70 до 100%. Стеатоз печени выявляется у подавляющего большинства лиц с СД. Основными причинами развития НАЖБП при СД 2 типа служат дисфункция жировой ткани, инсулинорезистентность и липотоксичность. Подход к лечению включает диетотерапию и физические нагрузки, изменение поведения и фармакотерапию с учетом как этиопатогенетических факторов, так и фоновых заболеваний. Фармакотерапия НАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска развития ассоциированных заболеваний. Для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП необходимо снизить массу тела не менее чем на 5% от первоначальной. Диетические рекомендации должны быть направлены на уменьшение калорийности пищи. В то же время на фоне низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров значительно возрастает риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк). Результаты исследований продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП прием урсодезоксихолевой кислоты способствует уменьшению выраженности стеатоза, липотоксичности и, по некоторым данным, фиброза печени. Многосторонний подход к ведению пациентов с НАЖБП и СД 2 типа с применением урсодезоксихолевой кислоты может быть рекомендован при всех формах НАЖБП. Эффективной мерой предупреждения развития НАЖБП и СД 2 типа является коррекция массы тела на фоне модификации образа жизни.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, урсодезоксихолевая кислота

В настоящее время получены убедительные данные о том, что сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную проблему для современного здравоохранения и негативно влияет на прогноз данных заболеваний.

На современном этапе продемонстрировано, что между НАЖБП и СД 2 типа существует двунаправленная ассоциация патофизиологических, эпидемиологических и клинических характеристик [1–3]. Согласно данным общенационального регистра, на начало 2021 г. по сравнению с 2000 г. количест-



во пациентов с СД увеличилось вдвое и составило почти 4,8 млн, более 3% населения России. Из них более 4,4 млн страдали СД 2 типа [4].

Известно, что у пациентов с СД 2 типа инсулинорезистентность (ИР), дисфункция жировой ткани и липотоксичность могут привести к развитию НАЖБП. НАЖБП представляет собой хроническое заболевание метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически доказанным стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [5]. Распространенность НАЖБП при СД 2 типа составляет от 70 до 100% [5]. Стеатоз печени выявляется у подавляющего большинства больных СД. Так, по некоторым данным, частота сочетания НАЖБП с СД 2 типа у пациентов старше 50 лет достигает примерно 70% [6].

С учетом тесной связи СД 2 типа и НАЖБП некоторые эксперты полагают, что НАЖБП можно рассматривать как одно из осложнений СД [3, 7, 8].

Следует отметить общие патогенетические факторы, которые лежат в основе развития НАЖБП и СД 2 типа. Так, одной из основных причин развития СД 2 типа и НАЖБП является ИР. В соответствии с одной из современных теорий, избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) при НАЖБП приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию ИР, что в свою очередь способствует постепенному нарушению секреции инсулина, а в дальнейшем – манифестации СД 2 типа [9, 10].

Нередко встречаемая при ожирении активация симпатoadреналовой системы усиливает липолиз в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, одновременно в печени снижается скорость их окисления. Усиленный приток СЖК к печени и замедленное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большего количества липопротеинов очень низкой плотности [5, 11].

Накопленные на сегодняшний день данные позволяют считать одним из основных звеньев патогенеза изменение профиля гормонов жировой ткани – регуляторов жирового обмена: адипонектина, грелина и др. [11].

Не вызывает сомнений, что немаловажную роль в патогенезе НАЖБП играют дисфункция и воспаление жировой ткани.

Последние данные свидетельствуют о том, что процессы, происходящие в тонкой кишке, также вовлечены в развитие патологического процесса [10].

Кишечная микрофлора опосредованно за счет проникновения липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в порталный кровоток активирует через толл-подобный рецептор 4 неспецифический иммунный ответ, что влечет за собой развитие воспаления и активацию продукции фиброзного матрикса [11].

Опубликованные результаты ряда исследований указывают на роль наследственной предрасположенности к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с НАЖБП, а также к более стремительному темпу прогрессирования фиброза печени. Продемонстрировано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3) и белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, оксидативного стресса (например, циклооксигеназы 2) [1, 10, 11]. Основными причинами развития НАЖБП при СД 2 типа признаны дисфункция жировой ткани, ИР и липотоксичность.

В настоящее время доказана и продемонстрирована корреляция между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием признаков цитолиза [12].

Так, ИР клеток печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Физиологическая реакция печени на гиперинсулинемию проявляется в снижении продукции глюкозы. В течение долгого времени ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией. Истощение данного механизма приводит к гиперпродукции глюкозы и в дальнейшем к развитию СД 2 типа [13]. Согласно данным статистики, НАЖБП диагностируют у 100% лиц с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом [5]. Фиброз печени развивается у 15–20% больных стеатозом и может трансформироваться в цирроз, а при более длительном течении или воздействии повреждающих факторов – в гепатоцеллюлярную карциному. В то же время признаки НАЖБП могут быть выявлены у 10–15% больных без клинических проявлений метаболического синдрома [5].

Согласно эпидемиологическим данным, НАЖБП ассоциирована с увеличенным риском развития СД 2 типа, при этом лечение НАЖБП уменьшает риск возникновения диабета. Сахарный диабет 2 типа ухудшает течение НАЖБП и удваивает риск ее прогрессирования до выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. И наоборот, НАЖБП вносит вклад в метаболическую декомпенсацию СД 2 типа [1].

В ряде исследований установлено, что печень секретует молекулы, способные воздействовать на метаболизм глюкозы при НАЖБП. Вероятно, белково-секреторная функция гепатоцитов при НАЖБП нарушается с развитием стеатоза, и продукция гепатокинов связана с развитием воспаления и ИР [14]. Гепатокины – белки, которые оказывают воздействие на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналингов [13–15]. Следовательно, данные нарушения могут приводить к манифестации СД.

Представляет интерес фетуин В как гепатокин, который обладает эндокринной функцией за пределами печени. Он неблагоприятно воздействует на чувствительность клеток к инсулину.

Материалы исследования, в котором анализировались 168 гепатокинов, 32 из которых секретировались ге-



Примечание: ЭР – эндоплазматический ретикулум; TNF-α – фактор некроза опухоли α; NF-κB – ядерный фактор каппа-би.

Рис. 1. Основные патогенетические звенья неалкогольной жировой болезни печени

патocyтaми, пораженными при НАЖБП, продемонстрировали повышение уровня фетуина В у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа [14–17]. Еще в одной работе выявлено, что гепатокин фетуин В способствовал нарушению толерантности к глюкозе и был повышен у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП с фиброзом [14]. Следовательно, данные исследований указывают на стойкую патофизиологическую связь между СД 2 типа и НАЖБП.

Основные патогенетические звенья НАЖБП представлены на рис. 1.

Необходимо отметить, что у большинства лиц клинические проявления НАЖБП отсутствуют или слабо выражены. В реальной клинической практике к врачам обращаются пациенты с жалобами, которые обусловлены коморбидными, ассоциируемыми с НАЖБП заболеваниями, например с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, ожирением, СД 2 типа, фибромиалгиями, и тогда НАЖБП становится диагностической находкой [5].

Наиболее ранними критериями повреждения печени при СД 2 типа являются повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови. Отмечено, что показатели АЛТ в сыворотке крови коррелируют с ИР и снижением чувствительности к инсулину клеток печени по сравнению с концентрацией АСТ и ГГТ [18].

В российских клинических рекомендациях указано, что важным критерием диагностики НАЖБП является наличие избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований [5].

Инструментальные методы исследования (компьютерная томография и ультразвуковое исследование) позволяют диагностировать гепатомегалию, косвенно оценить наличие стеатоза печени, обнаружить признаки портальной гипертензии.

В то же время неинвазивный метод на основе ультразвука (транзиентная эластография) предоставляет возможность одновременно оценивать степень стеатоза и фиброза печени, измеряющий параметр затухания и жесткость печени, коррелирующие со стадией ее фиброза [19].

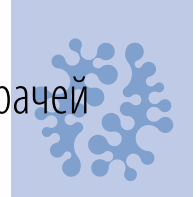
На современном этапе в клиническую практику введено несколько диагностических панелей для определения активности фиброгенеза (FIB-4, FibroMax, NAFLD fibrosis score (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, NFS), BARD и др.). Наибольшую диагностическую точность в рандомизированных исследованиях продемонстрировала NAFLD fibrosis score [5, 11, 20].

Оценка фиброза по NFS осуществляется с применением шести показателей: возраста, индекса массы тела, глюкозы плазмы, подсчета количества тромбоцитов и соотношения АСТ/АЛТ. Параметр NFS менее -1,455 имеет 90%-ную чувствительность для исключения выраженного фиброза, более 0,675 обладает 97%-ной специфичностью для выявления выраженного фиброза [20].

Подход к лечению включает диетотерапию и физические нагрузки, изменение поведения и фармакотерапию с учетом как этиопатогенетических факторов, так и фоновых заболеваний. В случае развития НАЖБП на фоне ожирения и СД 2 типа наиболее эффективным признано постепенное снижение массы тела вследствие модификации образа жизни (гипокалорийной диеты и умеренных физических нагрузок). Пациентам с НАЖБП противопоказаны полностью вегетарианский рацион, низкоуглеводные диеты и голодание.

Для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП необходимо снижение массы тела не менее чем на 5% от первоначальной. В то же время для устранения воспалительных и некротических изменений в печени при стеатогепатите требуется снизить массу тела не менее чем на 10% от исходной [5]. В реальной клинической практике нередко можно столкнуться с такой проблемой, как низкая приверженность долгосрочным диетическим рекомендациям, которые способствуют снижению массы тела. Поэтому в последнее время значительное внимание уделяется повышению переносимости диет. В рационе регулярно должны присутствовать продукты, содержащие клетчатку, что позволит достичь чувства насыщения при меньшей общей суточной калорийности пищи [21, 22].

Клинически значимое снижение массы тела, а также нормализация или устойчивость показателей углеводного обмена способствуют положительной динамике как клинических, так и лабораторных показателей, характеризуются снижением индекса гистологической активности и степени фиброза печени [5].



Фармакотерапия НАЖБП должна быть направлена на коррекцию ИР, улучшение функции печени и снижение риска развития ассоциированных заболеваний.

С учетом накопленных доказательств ведущей роли ИР в этиопатогенезе НАЖБП и СД 2 типа представляется обоснованным применение инсулиносенситайзеров – лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы) [5, 10, 11].

Основной механизм действия бигуанидов (метформина) заключается в повышении чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину за счет активации в них киназы циклического аденозинмонофосфата и, следовательно, подавлении глюконеогенеза и увеличению утилизации глюкозы мышечной тканью. Помимо воздействия на углеводный обмен метформин способен приводить к снижению аккумуляции ТГ в печени и ассоциированного с ожирением хронического воспаления в жировой ткани [23, 24].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон) показаны для лечения морфологически подтвержденного НАСГ. Однако эффективность и безопасность данного пиоглитазона при длительной терапии не доказаны [5, 11]. Долгосрочное применение препарата может способствовать возникновению широкого спектра побочных эффектов. Пиоглитазон снижает ИР в периферических тканях и в тканях печени, способствует уменьшению продукции глюкозы в печени [5, 11]. Применение пиоглитазона у пациентов с НАЖБП связано с целым рядом метаболических изменений, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня ТГ, повышение экспрессии транспортеров глюкозы [25].

Метаанализ результатов четырех исследований в отношении пациентов с НАЖБП и предиабетом/СД 2 типа, опубликованный J. Lian и соавт. в 2021 г., продемонстрировал, что применение пиоглитазона способствовало значимому регрессу стеатоза печени и степени воспаления, однако не оказывало достоверного влияния на фиброз [26].

Следует подчеркнуть, что препараты из группы инсулиносенситайзеров не рекомендуется назначать в отсутствие установленных нарушений углеводного обмена (предиабета и СД) [27].

В то же время известно, что витамин Е (токоферол) в дозе 800 мг/сут оказывает положительное влияние на цитолиз, стеатоз и воспаление. Назначение витамина Е (токоферола) обоснованно при сочетании НАЖБП и СД, при НАЖБП без НАСГ и фиброза, при подозрении на НАСГ, но без гистологического подтверждения, а также при исходе НАЖБП в цирроз печени [5].

Важно также отметить роль агонистов рецепторов глюкогоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Агонисты рецепторов ГПП-1 в первую очередь применяются у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением в качестве сахароснижающей терапии.

Установлено, что арГПП-1 задерживают опорожнение желудка, что ускоряет возникновение чувства насыщения и снижает постпрандиальные колебания глюкозы плазмы [28]. В исследованиях продемонстрирована эффективность арГПП-1 у пациентов с НАЖБП как с СД 2 типа, так и без СД в уменьшении массы тела, а также содержания жира в печени и активности печеночных трансаминаз, печеночной плотности [12, 28, 29].

Заслуживают внимания данные и об ингибиторах натрий-глюкозного котранспортера 2 (ипраглифлозине). Так, у пациентов с СД 2 типа на фоне их приема уменьшались значения индекса стеатоза печени [30, 31].

Параллельно с представленной ранее базисной терапией рекомендуется проводить коррекцию дисбиотических изменений.

При применении низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров значительно возрастает риск образования желчных камней. Так, при снижении веса на 1,0–1,5 кг/нед повышается риск развития желчнокаменной болезни (рис. 2).

Для профилактики желчнокаменной болезни возможно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Результаты клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали различные эффекты УДХК: гепатопротективный, антиоксидантный, цитопротективный, антифибротический, апоптоз-нормализующий. Препараты УДХК способны оптимизировать углеводный и липидный обмен [32–35]. Данные метаанализов, представленные A. Sánchez-García и соавт. (2018 г.) и L. Simental-Mendía и соавт. (2019 г.), свидетельствуют, что использование УДХК значимо способствовало нормализации показателей углеводного обмена (глюкозы плазмы, гликированного гемоглобина (HbA1c) и инсулина) и снижению общего холестерина [35, 36]. Показан эффект УДХК, применяемой в разных дозах от шести недель до двух лет, на гликемические параметры.

Именно в это время необходима профилактика низкими дозами (500 мг/сут) УДХК

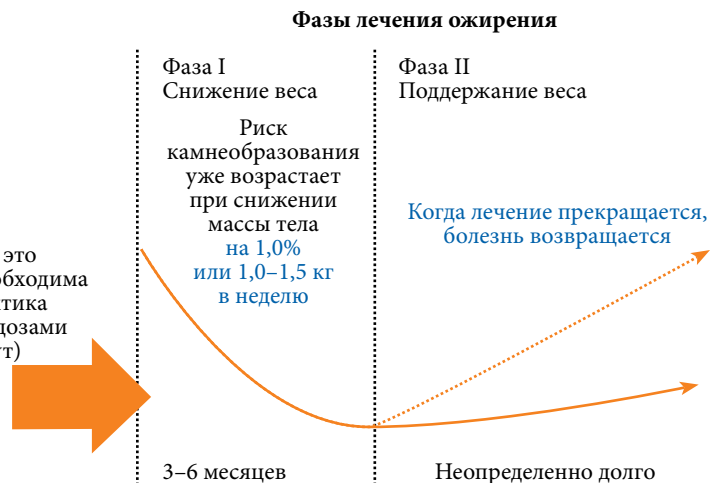


Рис. 2. Повышение риска развития желчнокаменной болезни при снижении массы тела



Метаанализ результатов семи исследований с применением восьми групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы плазмы натощак – $-3,30$ ммоль/л при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) $-6,36$ – $-0,24$ ($p = 0,034$; $I^2 = 28,95\%$).

Метаанализ результатов двух групп лечения показал значительное уменьшение концентрации $HbA1c$ – $-0,41\%$ (95% ДИ $-0,81$ – $-0,01$; $p = 0,042$; $I^2 = 0\%$). Метаанализ данных четырех групп лечения продемонстрировал существенное снижение уровня инсулина в плазме – средневзвешенная разница $-1,50$ мг/дл (95% ДИ $-2,81$ – $-0,19$; $p = 0,025$; $I^2 = 67,90\%$). Установлено, что УДХК значительно снижала концентрацию глюкозы плазмы натощак, $HbA1c$ и инсулина, что свидетельствовало о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы [35].

Доказано, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии [1].

В нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК [36].

В других исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП прием УДХК способствовал уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, по некоторым данным, фиброза печени.

УДХК способствуют нормализации обмена липидов, уменьшению ИР, что в свою очередь направлено на снижение толщины комплекса «интима – медиа» [1, 37, 38].

Получены данные о возможности УДХК влиять на метаболизм желчных кислот и уровень липидов у людей [38].

Представляют интерес данные, подтверждающие способность УДХК улучшать чувствительность клеток к инсулину, связанную со стеатозом печени у мышей, находившихся на рационе с высоким содержанием жира [39].

В другой экспериментальной работе, в которой проводилось скормливание УДХК мышам, страдавшим

ожирением, анализировали уровни желчных кислот в сыворотке, печени, эпидермисе и бурой жировой ткани [40]. Прием УДХК сопровождался достоверным ростом ее конъюгатов (тауроурсодезоксихолевой кислоты и др.) и полиненасыщенных жирных кислот, снижением концентрации свободных жирных кислот [40]. Еще в одном исследовании установлено, что комбинация УДХК и ситаглиптина обуславливает более выраженное снижение уровня $HbA1c$, чем монотерапия УДХК или ситаглиптином. В исследование были включены пациенты с СД 2 типа (уровень $HbA1c \geq 7,0\%$) и хронической болезнью печени (НАЖБП). Первой группе исходно была назначена только УДХК в дозе 900 мг в течение 12 недель с последующим включением в терапию ситаглиптина в дозе 50 мг на 12 недель. Вторая группа сначала получала монотерапию ситаглиптином в дозе 50 мг в течение 12 недель, после чего к терапии была добавлена УДХК в дозе 900 мг на срок 12 недель. Первоначальные характеристики исследуемых групп были сходными. Снижение уровня $HbA1c$ с $7,0 \pm 0,3$ до $6,4 \pm 0,5\%$ ($p = 0,01$) выявлено в первой группе. Данный показатель уменьшился еще больше после добавления ситаглиптина – с $6,4 \pm 0,5$ до $6,0 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, применение УДХК в виде монотерапии уже приводило к статистически достоверному снижению уровня $HbA1c$ в среднем на 0,6%. Их комбинация способствовала более выраженному снижению показателя [41].

Согласно современным руководствам, УДХК может быть рекомендована при всех формах НАЖБП, в том числе на стадии НАСГ и в сочетании с другими диффузными заболеваниями печени [5]. Эффективность УДХК доказана в лечении НАЖБП, в частности НАСГ [5]. Выявлено, что прием УДХК в дозе 15–30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24–48 недель приводил к достоверному снижению активности печеночных трансаминаз [42].

Безопасность применения УДХК у пациентов с СД 2 типа, а также тенденция к снижению уровня $HbA1c$ на 0,5% вследствие лечения НАСГ были продемонстрированы при проведении метаанализа (рис. 3) [41].

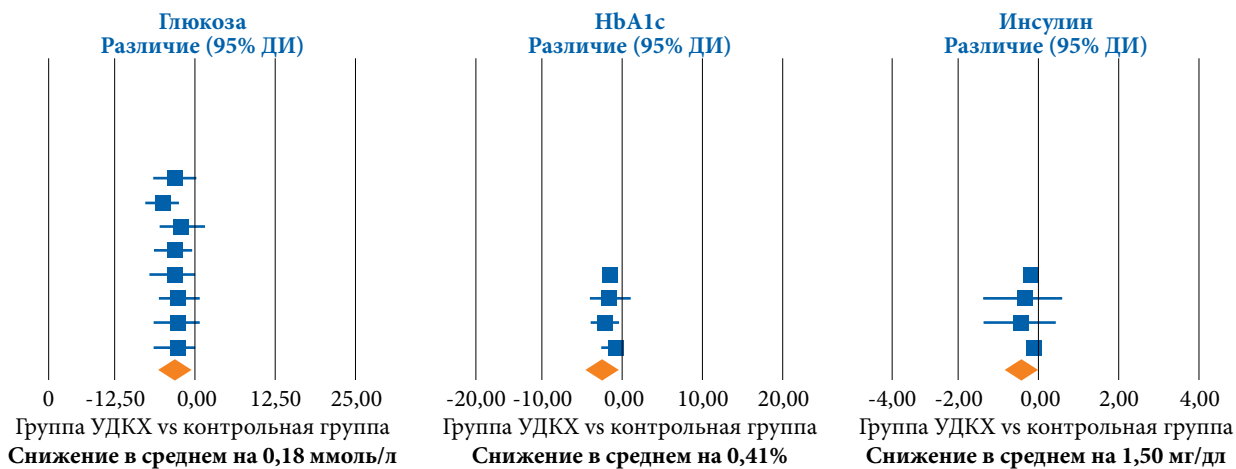
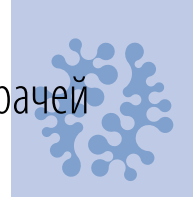


Рис. 3. Воздействие УДХК на углеводный обмен



Дополнительные эффекты высоких доз (25–30 мг/кг) УДХК при НАСГ выявлены в другой работе. В частности, показано улучшение показателей углеводного обмена при нарушении толерантности к глюкозе и СД 2 типа (рис. 4) [43].

На фармацевтическом рынке представлено достаточное количество препаратов УДХК. Референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, 2009), а также в России является Урсофальк.

Преимущество Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, в отношении эффективности продемонстрировано в недавнем метаанализе, проведенном Ю.А. Кучерявым и соавт. (2022 г.). Ученые оценили динамику растворения билиарного сладжа в различных исследованиях (рис. 5).

Так, при применении референтного для РФ препарата Урсофальк обобщенная частота растворения билиарного сладжа в течение трех месяцев терапии составила 64,826% (95% ДИ 49,242–78,941), тогда как при использовании других препаратов УДХК – 39,187% (95% ДИ 17,520–63,390). Урсофальк оказался эффективнее других препаратов УДХК (отношение шансов (ОШ) 3,183 (95% ДИ 1,495–6,777)) [44]. Аналогичная тенденция сохранялась при оценке эффективности шестимесячного курса терапии (ОШ 4,614 (95% ДИ 2,881–7,388)). Так, обобщенная частота растворения билиарного сладжа в группах Урсофалька составила 88,381% (95% ДИ 80,890–94,198), в группах других препаратов УДХК – 65,978% (95% ДИ 60,125–71,491).

Урсофальк выпускается в двух формах: капсулы по 250 мг и таблетки по 500 мг. При назначении высоких доз удобнее применять таблетки по 500 мг.

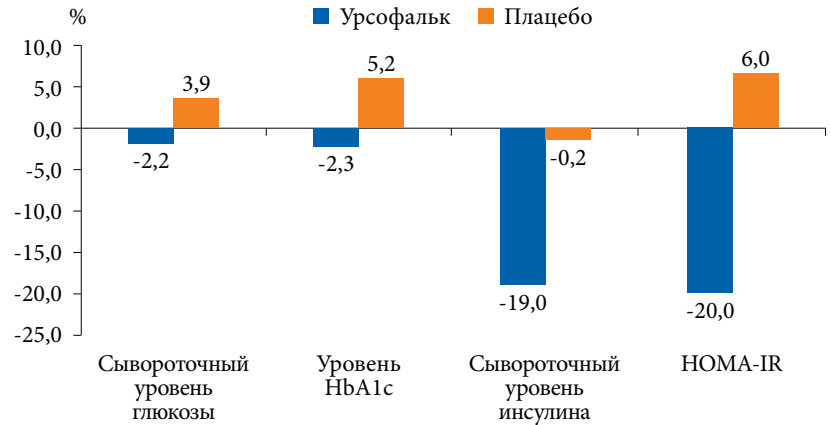
Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8–10 мг/кг/сут (вся доза однократно на ночь) в течение одного – трех месяцев.

При неалкогольном стеатогепатите УДХК (Урсофальк) применяется в дозе 10–15 мг/кг/сут в два-три приема. Длительность терапии составляет 6–12 месяцев и более.

В заключение необходимо отметить, что, поскольку связующим патогенетическим звеном СД 2 типа и НАЖБП является ИР, коморбидность диктует многофакторный подход к лечению пациентов с данными патологиями.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Гепатология. 2016; 2: 24–42.
2. Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2020; 43 (2): 275–279.
3. Kim K.S., Lee B.W., Kim Y.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: Part II: treatment. Diabetes Metab. J. 2019; 43 (2): 127–143.



Примечание: НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – модель оценки гомеостаза при резистентности к инсулину.

Рис. 4. Действие высоких доз (25–30 мг/кг) УДХК на показатели углеводного обмена у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом

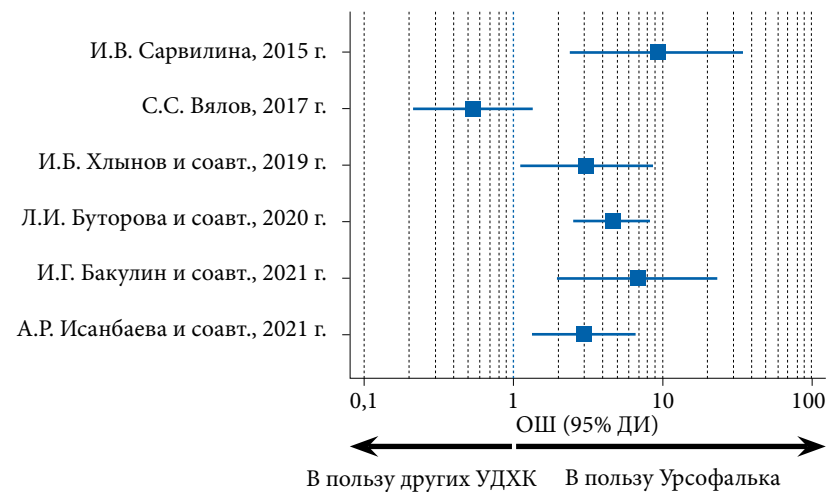


Рис. 5. Эффективность Урсофалька по сравнению с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа в течение трех месяцев терапии

Прием УДХК может быть рекомендован при всех формах НАЖБП, особенно с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза, сердечно-сосудистой патологии, признаках НАСГ [45].

Эффективными мерами предупреждения развития НАЖБП и СД 2 типа являются коррекция массы тела, изменение пищевого поведения, физическая активность. 🌟

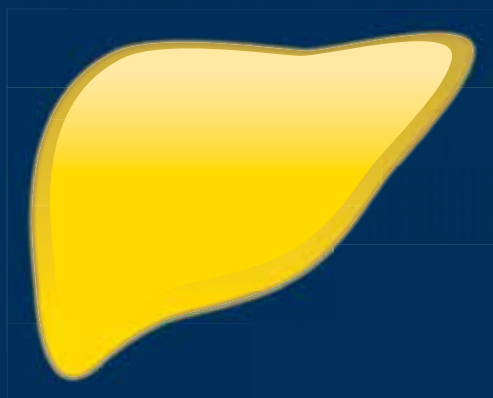


4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
5. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52.
6. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015; 313 (22): 2263–2273.
7. Diehl A.M., Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (21): 2063–2072.
8. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology. 2011; 54 (5): 1610–1619.
9. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. Терапевтический архив. 2017; 89 (20): 59–65.
10. Основы гепатологии / под ред. А.О. Буеверова. М.: АБВ-пресс, 2022.
11. Буеверов А.О., Рощина К.М., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (6): 32–38.
12. Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? Diabetes Metab. 2016; 42 (3): 142–156.
13. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 2: 56–58.
14. Lonardo A., Lugari S., Ballestri S, et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? Acta Diabetol. 2019; 56 (4): 385–396.
15. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный диабет. 2017; 20 (5): 335–343.
16. Watt M.J., Miotto P.M., De Nardo W., Montgomery M.K. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. Endocr. Rev. 2019; 40 (5): 1367–1393.
17. Meex R.C., Hoy A.J., Morris A., et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism. Cell Metab. 2015; 22 (6): 1078–1089.
18. Mohamed J., Nazratun Nafizah A.H., Zariyantey A.H., Budin S.B. Mechanisms of diabetes-induced liver damage. The role of oxidative stress and inflammation. Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2016; 16 (2): e132-41.
19. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: non-invasive tests are enough. Liver Int. 2018; 38 (Suppl. 1): 67–70.
20. Kaswala D.H., Lai M., Afdhal N.H. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. Dig. Dis. Sci. 2016; 61 (5): 1356–1364.
21. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Ожирение: диагностика, подходы к лечению. Учебное пособие. М.: Издательство Сеченовского Университета, 2019.
22. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мыринова О.А. Динамика психоэмоционального состояния у молодых мужчин с ожирением на фоне программы по снижению массы тела. Терапевтический архив. 2022; 94 (1): 18–23.
23. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (3): 313–319.
24. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. Metformin: an old drug with new applications. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (10): 2863.
25. Kumar J., Memon R.S., Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis and evidence map. Dig. Liver Dis. 2021; 53 (1): 44–51.
26. Lian J., Fu J. Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 615409.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2016; 64 (6): 1388–1402.
28. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes. Metab. 2016; 18 (4): 317–332.
29. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (12): 1113–1124.
30. Ohki T., Isogawa A., Toda N., Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Clin. Drug Investig. 2016; 36 (4): 313–319.
31. Mantovani A., Petracca G., Csermely A., et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolites. 2020; 11 (1): 22.
32. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. РМЖ. 2017; 17: 1248–1257.

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

Мы превращаем надежду в эффективную терапию



Референтный препарат УДХК в Европе, США и России¹



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



¹Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.



33. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum*. 2003; 6: 318–322.
34. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. *Медицинский совет*. 2017; 15: 112–116.
35. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018; 135: 144–149.
36. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 88.
37. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S., et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (2): 142–149.
38. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptorantagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol.* 2015; 62 (6): 1398–1404.
39. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., et al. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism*. 2012; 61 (7): 944–953.
40. Zhang Y., Zheng X., Huang F., et al. Ursodeoxycholic acid alters bile acid and fatty acid profiles in a mouse model of diet-induced obesity. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 842.
41. Shima K.R., Ota T., Kato K.-I., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018; 6 (1): e000469.
42. Wu Z., Xie Y., Morrison R.F., et al. PPARgamma induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPalpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (1): 22–32.
43. Ratziu V., de Leding hen V., Oberti F., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2011; 54 (5): 1011–1019.
44. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5).
45. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 216–253.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus in the Practice of an Endocrinologist

N.A. Petunina, Corresponding member of the RASci., MD, PhD, Prof., M.E. Telnova, PhD, E.V. Goncharova, PhD, N.S. Martirosyan, PhD, I.A. Kuzina, A.O. Shchetinina, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Milena E. Telnova, milena.telnova@mail.ru

At present, convincing data have been obtained that demonstrate that the combination of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (DM) poses a serious problem for modern healthcare and negatively affects the prognosis of these diseases. The prevalence of NAFLD in type 2 diabetes is from 70 to 100%. Liver steatosis is detected in the vast majority of people with diabetes. The main causes of the development of NAFLD in type 2 diabetes are adipose tissue dysfunction, insulin resistance and lipotoxicity.

The approach to treatment includes diet therapy and physical activity, behavior change and pharmacotherapy, taking into account both etiopathogenetic factors and background diseases. Pharmacotherapy of NAFLD should be aimed at correcting insulin resistance, improving liver function and reducing the risk of associated diseases.

To reduce the severity of steatosis in NAFLD, it is necessary to reduce body weight by at least 5% of the original.

Dietary recommendations should be aimed at reducing the calorie content of food. At the same time, against the background of the low-calorie diet with the significant restriction of fats, the risk of gallstones formation increases significantly. For the prevention of cholelithiasis, ursodeoxycholic acid (Ursofalk) preparations can be recommended.

The results of the studies have demonstrated that in patients with NAFLD, taking ursodeoxycholic acid helps to reduce the severity of steatosis, lipotoxicity and, according to some data, liver fibrosis.

A multi-pronged approach to the management of patients with NAFLD and type 2 diabetes with the use of ursodeoxycholic acid can be recommended for all forms of NAFLD.

An effective measure to prevent the development of NAFLD and type 2 diabetes is the correction of body weight against the background of lifestyle modification.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, ursodeoxycholic acid