



Гепатотропные эффекты сахароснижающих препаратов: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени

Южакова Е. В., Шанько Ж. Е., Смирнова Е. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

Для цитирования: Южакова Е. В., Шанько Ж. Е., Смирнова Е. Н. Гепатотропные эффекты сахароснижающих препаратов: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 121–129. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-121-129

✉ Для переписки:

Южакова

Екатерина

Владимировна

uzkaty@mail.ru

Южакова Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии

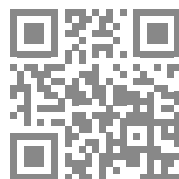
Шанько Жанна Евгеньевна, ассистент, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии

Смирнова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сахарный диабет 2 типа (СД2) часто сосуществуют вместе и, являясь компонентами метаболического синдрома, усугубляют течение друг друга, повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у коморбидных пациентов. Основной акцент в лечении пациентов с СД2 и НАЖБП направлен на уменьшение инсулинорезистентности и замедление перехода стеатоза и/или стеатогепатита в более прогрессивную стадию. С этой целью в диabetологии используется ряд сахароснижающих препаратов, продемонстрировавших свое благоприятное влияние на течение НАЖБП. В статье приводятся результаты клинических и экспериментальных исследований по применению следующих групп препаратов у пациентов с НАЖБП: бигуаниды, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, тиазолидиндионы и ингибиторы глюкозно-натриевого транспортера 2 типа. Наиболее изучены гепатотропные эффекты пиоглитазона, лираглутида и дапаглифлозина.

EDN: LLWYZI



Цель обзора: представить анализ современных литературных данных о влиянии сахароснижающих препаратов на течение неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 тип, инсулинорезистентность, сахароснижающие препараты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-121-129>

Hepatotropic effects of glucose-lowering drugs: non-alcoholic fatty liver disease in focus

E. V. Uzhakova, Z. E. Zshanko, E. N. Smirnova

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

For citation: Uzhakova E. V., Zshanko Z. E., Smirnova E. N. Hepatotropic effects of glucose-lowering drugs: non-alcoholic fatty liver disease in focus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 121–129. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-121-129

✉ *Corresponding author:*

Ekaterina V. Uzhakova

uzkaty@mail.ru

Ekaterina V. Uzhakova, c.m.s., professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology

Zhanna E. Zshanko, assistant, professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology

Elena N. Smirnova, professor, doctor of medical sciences, The Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) often coexist and share common pathogenic mechanisms. Being components of the metabolic syndrome, these pathologic conditions exacerbate each other's course, increase the risk of adverse cardiovascular outcomes in comorbid patients. The main focus in the treatment of patients with DM2 and NAFLD is aimed at reducing insulin resistance and slowing down the transition of steatosis and/or steatohepatitis into a more progressive stage. For this aim, a number of hypoglycemic drugs are used in diabetology, which have demonstrated their beneficial effects on the NAFLD. This article presents the results of clinical and experimental studies on the use of the following groups of drugs in patients with NAFLD: biguanides, glucagon-like peptide-1 agonists, type 4 dipeptidylpeptidase inhibitors, thiazolidinediones and type 2 glucose-sodium transporter inhibitors. The most promising in the treatment of patients with type 2 diabetes and NAFLD are pioglitazone, liraglutide and dapagliflozin.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, insulin-resistance, glucose-lowering drugs

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самой распространенной патологией печени и представляет серьезную проблему междисциплинарного характера [1, 2]. Известно, что НАЖБП часто сосуществует с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, дислипидемия, гипергликемия, которые в комбинации действуют синергически, повышая риск неблагоприятных печеночных и внепеченочных исходов [3]. Установлена связь с полиморфизмом ряда генов с увеличением вероятности развития ожирения и НАЖБП [4]. Если ранее НАЖБП рассматривалась как «печеночная манифестация» метаболического синдрома, то сегодня есть весомые доказательства того, что НАЖБП предшествует развитию СД2 и может рассматриваться как ранний предиктор развития этого эндокринного заболевания [5]. С другой стороны, СД2 является одним из самых сильных факторов риска более быстрого прогрессирования НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита, прогрессирующего фиброза и цирроза печени [6, 7]. Проведенный мета-анализ 22 популяционных когортных исследований продемонстрировал, что СД2 был достоверно связан с повышенным риском развития тяжелых заболеваний печени [8].

Ввиду того, что НАЖБП развивается у людей имеющих компоненты МС, международная

экспертная группа недавно предложила переименовать НАЖБП в метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП) [9]. МАЖБП определяется как наличие стеатоза плюс по крайней мере один из трех метаболических критериев: избыточный вес/ожирение, установленный СД2 или наличие метаболических нарушений (минимум 2 из представленных ниже) [10] (табл. 1).

Краеугольным камнем в формировании НАЖБП и СД2 является ожирение, особенно висцеральное. Если в общей популяции частота встречаемости НАЖБП составляет 25%, то при избыточной массе тела НАЖБП выявляется у 58–74%, а при морбидном ожирении – у 95% больных [11, 12, 13]. Что касается встречаемости НАЖБП среди пациентов с СД2, то она в 2 раза выше, чем в общей популяции, что составляет 55,5% [14]. Ожирение служит источником свободных жирных кислот (СЖК), избыточно поступающих в печень и способствующих формированию стеатоза и печеночной инсулинорезистентности (ИР) [15]. Гепатоциты, являясь инсулинозависимыми клетками, не в состоянии утилизировать глюкозу, что приводит к гипергликемии и дислипидемии [16]. Стеатоз печени способствует резистентности клеток печени не только к инсулину, но и к другому гормону, вырабатываемому в альфа клетках поджелудочной

Таблица 1. Дополнительные критерии НАЖБП

Любые 2 из 7 критериев:
Окружность живота $\geq 102/88$ см (м и ж Европейской расы) или $\geq 90/80$ см (м и ж Азиатской расы)
ЛПВП < 40 мг/дл (1.0 ммоль/л) среди мужчин, < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) – для женщин или терапия статинами
ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или терапия статинами
АД $> 130/85$ мм рт ст или терапия а/гипертензивными препаратами
Предиабет
НОМА-IR индекс $\geq 2,5$
СРБ > 2 мг/л

Рисунок 1. Патогенез НАЖБП (адаптировано Amelio F. Godoy-Matos et al.)

Примечание: СЖК-свободные жирные кислоты; ИР-инсулино-резистентность, ГР-глюкагонорезистентность, ЛПНП-липопротеины низкой плотности, ТГ-триглицериды, ЛПВП-липопротеиды высокой плотности, СНС-симпатическая нервная система

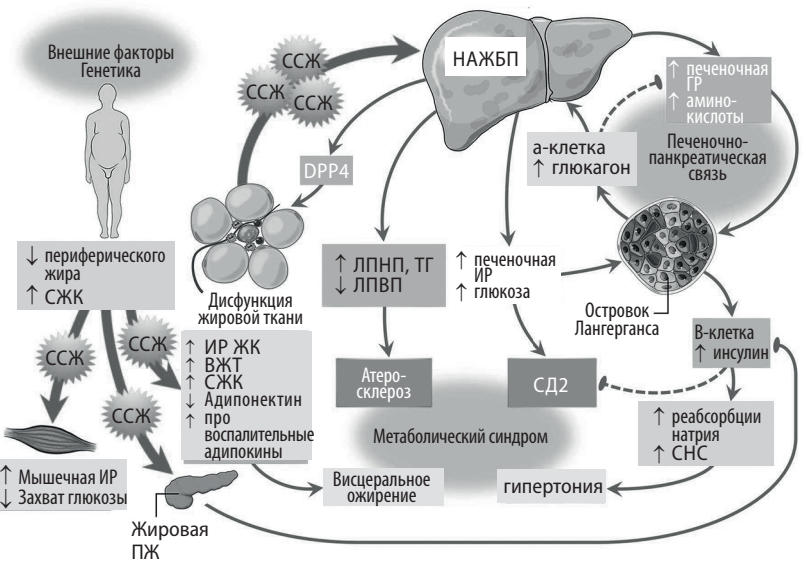
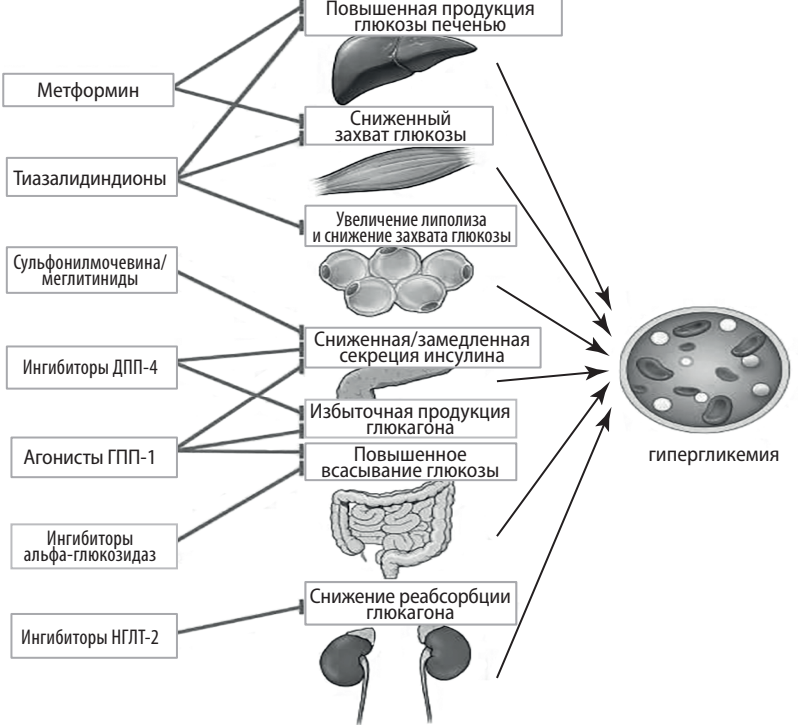


Рисунок 2. Органы-мишени ССП (адаптировано Kyung-Soo Kim, Byung-Wan Lee)



железы – глюкагону. Глюкагон регулирует печеночный метаболизм глюкозы, липидов и аминокислот. В условиях глюкагонорезистентности, метаболизм аминокислот и липолиз в печени замедляются, что ведет к накоплению жира в печени и повышению содержания аминокислот в системном кровотоке, вызывающих гиперсекрецию глюкагона [17]. Гиперглюкагонемия стимулирует печеночный гликогенолиз, усиливая гипергликемию. Дисфункция гепатоцитов характеризуется избыточной продукцией гепатокинов, в частности, ДПП4, способствующих активации макрофагов и воспалению, определяющих развитие стеатогепатита и фиброза печени [18] (рис. 1).

Как показала серия отечественных популяционных исследований DIREG, среди пациентов амбулаторного звена, НАЖБП выявляется на стадии стеатоза (80,3%), цирроз же диагностируется только у 2,9% [19]. Это может быть связано с тем, что пациенты со стеатозом имеют другие коморбидные состояния, что заставляет их обращаться к терапевтам, кардиологам, эндокринологам для лечения сопутствующей патологии и СД2 [20]. Несмотря на высокую распространенность, в рутинной общетерапевтической практике НАЖБП часто остается недооцененной, усугубляя течение сопутствующей патологии. Чаще всего пациенты с НАЖБП погибают от осложнений сопутствующих заболеваний

Метформин

Метформин единственный представитель класса бигуанидов, применяемый в медицинской практике более 50 лет. Тем не менее, он остается препаратом 1-й линии в лечении СД2, помогая преодолевать инсулинорезистентность тканей. Нормогликемическое действие инсулина обусловлено снижением гликогенолиза в печени, повышением утилизации глюкозы мышечной тканью и снижением всасывания углеводов в кишечнике [26]. Целесообразность применения метформина у пациентов с НАЖБП остается предметом дискуссий. Исходные данные демонстрируют его положительный эффект на течение НАЖБП: назначение Метформина в стандартной дозе 20 мг на кг веса в день в течение 12 месяцев приводило к улучшению как биохимических показателей, так и гистологической картины [27]. Дальнейшие многочисленные испытания не показали никаких улучшений в отношении стеатоза, воспаления или фиброза, несмотря на значительное снижение уровня ферментов печени [28]. Метаанализ 9 исследований с участием 417 пациентов за период наблюдения от 4–12 мес показал, что применение метформина не привело к улучшению гистологической картины, но улучшал показатели (приводил к снижению) АСТ, АЛТ, НОМА-IR, ИМТ [29]. В работе Zhang X с соавт. было продемон-

стрировано, что метформин улучшает показатели выживаемости (снижение риска смерти на 57%) у пациентов с циррозом печени и СД [30].

Результаты другого американского исследования с участием 191 пациента с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом, показали, что применение метформина ассоциировалось с низким риском гепатоцеллюлярной карциномы и частотой трансплантации печени [31].

Тем не менее, согласно последним рекомендациям Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению НАЖБП, Метформин не рекомендован для лечения НАЖБП с целью уменьшения стеатоза печени [32]. Также, Метформин не рекомендован для лечения НАЖБП Американской Ассоциацией по изучению болезней печени [33]. Кроме того, важно помнить, что терапия этим препаратом требует осторожности при нарушении функции печени, так как повышается риск лактат-ацидоза, особенно при сочетании НАЖБП с хронической сердечной недостаточностью и/или хронической болезнью почек.

Для коррекции углеводных нарушений в эндокринологической практике применяются 7 групп препаратов, 5 из них имеют гепатотропный эффект и способны замедлять прогрессирование НАЖБП [25] (рис. 2).

Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида 1 (арГПП-1)

В качестве потенциального терапевтического агента для лечения НАЖБП исследователи все чаще рассматривают арГПП-1. Это относительно новая группа ССП, являющихся синтетическими аналогами гормона кишечника (инкретина) – ГПП-1,

вырабатывающегося в L-клетках в ответ на прием пищи, обеспечивая глюкозозависимую секрецию инсулина [34]. При сравнении с группой здоровых добровольцев, у пациентов с СД2 и НАЖБП отмечен дефицит стимулированной секреции ГПП-1

на фоне приема глюкозы во время перорального глюкозотолерантного теста, что может играть определенную роль в патогенезе НАЖБП [35].

При оценке влияния арГПП-1 на течение НАЖБП отмечают прямой механизм, связанный с воздействием инкретина на гепатоциты, и механизм, опосредованный через гипоталамус. Попадая в системный кровоток, ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы и подавляет выработку глюкагона, уменьшая гипергликемию и гиперглюкагонию, что приводит к снижению ИР [36]. Обладая центральным механизмом действия, ГПП-1 способен подавлять аппетит, способствуя снижению веса. Как показали исследования, даже небольшое снижение веса на 5–10% от исходного, приводит к уменьшению стеатоза печени на 40–80% [37].

Первый опыт применения агонистов ГПП-1 в клинической практике показал уменьшение биомаркеров повреждения печени независимо от гликемического эффекта или снижения массы тела [38]. Было установлено, что ГПП-1 вызывает активацию в печени фактора роста фибробластов-21 (FGF21), который участвует в метаболизме липидов и углеводов, оказывая гипогликемическое и гиполлипидемическое действие, подавляет липолиз в адипоцитах и повышает их чувствительность к инсулину [39, 40]. Экспериментально установлено, что первый представитель этого класса препаратов – эксенатид, имеет родственный рецептор на гепатоцитах человека и оказывает прямое влияние на уменьшение стеатоза печени в отсутствие инсулина, увеличивая фосфорилирование 3-фосфоинозитид-зависимой киназы-1 и протеинкиназы [41].

Современные синтетические аналоги арГПП-1, такие как лираглутид, семаглутид, дулаглутид имеют более продолжительный эффект по сравнению с естественным гормоном и применяются для коррекции веса и гипергликемии у пациентов с ожирением и СД2. Лираглутид в дозировке 3 мг/сутки также используется для снижения веса у пациентов с ожирением без СД2 [42].

В проведенных исследованиях применение арГПП-1 приводило к снижению индекса массы тела (ИМТ), что способствовало регрессии стеатоза. Вероятно, это не единственный положительный момент влияния этой группы препаратов на течение НАЖБП.

Ингибиторы ДПП-4 (идПП-4)

ИДПП-4 способны повышать уровень инкретинов, в частности, ГПП-1, и одобрены для лечения пациентов с СД2 в качестве первой (при непереносимости метформина) и второй линии (в комбинации с метформином). В нашей стране активно применяются ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, линаглиптин и, в меньшей степени, саксаглиптин.

Ряд исследований показал, что уровень ДПП-4 был повышен у пациентов с НАЖБП [50, 51]. Установлено, что ДПП-4 является гепатокином, который вырабатывается в ответ на ИР. В опытах на мышах у которых ожирение было индуцировано пищей, обнаружена избыточная экспрессия ДПП-4 в печени, что приводило к развитию стеатоза. [52].

Исследования по влиянию пролонгированных азГПП-1 на течение НАЖБП малочисленны, есть лишь ограниченные данные, демонстрирующие снижение выраженности стеатоза и активности печеночных ферментов [43]. Так, в исследовании LIRA-NAFLD терапия лираглутидом у пациентов с СД2 в дозе 1,2 мг/сутки в течение 6 месяцев наряду со снижением веса способствовала снижению выраженности стеатоза по данным МРТ [44].

Представляют интерес результаты двойного слепого 12-ти недельного рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования LEAN, в которое были включены 14 больных с гистологически подтвержденным диагнозом неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [45]. На фоне терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг по сравнению с контрольной группой было отмечено уменьшение уровня трансаминаз, лептина, а также повышение уровня адипонектина. Так же было отмечено снижение уровня С-реактивного белка и моноцитарного хемотаксического протеина-1. В мета-анализе М. J. Armstrong и соавт., основанном на шести плацебо-контролируемых 26-недельных исследованиях (LEAD) с участием 4442 пациентов, из которых 2734 (61,5%) получали лираглутид в дозе 1,8 мг/день, а 524 (11,8%) – плацебо, показан дозозависимый эффект лираглутида в отношении ослабления проявлений стеатоза печени по данным КТ и снижения АЛТ [46].

Другое плацебо-контролируемое исследование применения лираглутида в дозе 1,8 мг/сут на протяжении 48 недель с участием 52 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП, показало разрешение НАЖБП у 9 из 23 пациентов, тогда как в группе плацебо это происходило лишь у 2 пациентов из 22 [47].

В исследовании AWARD есть данные о влиянии дулаглутида в дозе 1,5 мг в неделю на снижение печеночных ферментов и выраженности стеатоза у пациентов с НАЖБП и СД2 [48]. У пациентов с НАЖБП, получавших семаглутид в дозах 0,1, 0,2 и 0,4 мг, отсутствовало прогрессирование фиброза по сравнению с плацебо [49].

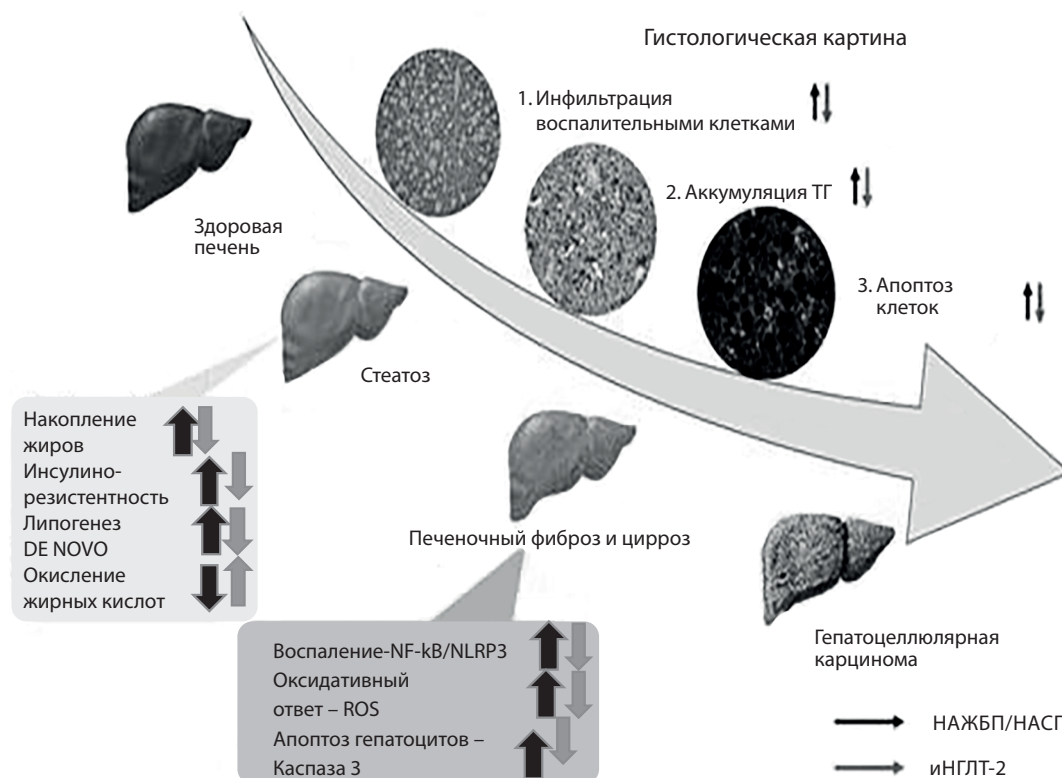
В проведенных исследованиях применение арГПП-1 приводило к снижению ИМТ, что способствовало регрессии стеатоза. Вероятно, это не единственный положительный момент влияния этой группы препаратов на течение НАЖБП. Требуются дальнейшие исследования.

Результаты метаанализа 7 исследований продемонстрировали, что на фоне применения этих препаратов отмечалось снижение выраженности стеатоза печени по данным МРТ, но не фиброза [53, 54, 55]. Под влиянием этих препаратов у пациентов с НАЖБП было отмечено снижение трансаминаз, без выраженного эффекта на массу тела [56].

Shirakawa J с соавт. в эксперименте показали, что применение ситаглиптина у мышей с индуцированным пищей СД и ожирением предотвращало развитие стеатоза [57, 58].

В исследовании Iwasaki T и соавт., назначение ситаглиптина 50 мг в день пациентам с СД2 и НАЖБП, подтвержденном УЗИ, в течение 4 месяцев приводило к снижению АСТ, АЛТ и ГГТ [58].

Рисунок 3.
Влияние иНГЛТ-2
на печень (адапти-
ровано Enxiang
Zhang et al)



Вилдаглиптин в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Hussain M, Majeed Babar MZ и др также демонстрировал снижение печеночных маркеров и выраженности стеатоза

по данным УЗИ печени [59]. Другие исследования не показали достоверного снижения печеночных ферментов и уменьшения стеатоза [60].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2)

Ингибиторы НГЛТ-2 представляют собой класс препаратов, которые предотвращают реабсорбцию глюкозы в почках посредством ингибирования каналов глюкозо-натриевых транспортеров 2 типа, расположенных в эпителиальных клетках проксимальных извитых канальцев. Предполагаемый механизм действия иНГЛТ-2 при НАЖБП связан с их гликозурическим эффектом, приводящим к потере энергии, снижению веса и ИР. Исследования на мышинных моделях показывают, что иНГЛТ-2 способны замедлять воспаление в печени, гибель гепатоцитов и формирование фиброза [61, 62]. Сумма таких эффектов приводит к уменьшению стеатоза печени и останавливает прогрессирование НАЖБП (рис. 3).

На сегодняшний день в нашей стране доступны следующие иНГЛТ-2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин. Несмотря на то, что они относятся к одной группе препаратов, имеются особенности по влиянию на НАЖБП.

Канаглифлозин в опытах на животных с НАЖБП снижал уровни АЛТ и предотвращал развитие цирроза печени, о чем свидетельствует уменьшение стеатоза при гистологическом исследовании [63]. Канаглифлозин также продемонстрировал благоприятные результаты в сравнении с ситаглиптином, ингибитором ДПП-4, при лечении японских пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП. Отмечалось снижение ИМТ, уровня глюкозы в крови натощак, массы тела, уровня HbA1c и АЛТ [64]. Применение канаглифлозина в течение

24 недель у пациентов с СД2 в возрасте 20–64 лет с подтвержденной биопсией НАЖБП, показало значительное снижение ИМТ, окружности талии, уровня глюкозы крови натощак, ферритина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и коллагена IV типа 7S. Кроме того, у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось снижение выраженности НАЖБП. [65]. Также канаглифлозин продемонстрировал значительное уменьшение стеатоза печени, баллонной деформации гепатоцитов, фиброза и воспаления после 24 недель лечения у пациентов с СД2 и НАЖБП [66, 67].

Ипраглифлозин, используемый в течение 16 недель и более у пациентов с СД2, показал значительное снижение индекса жировой дистрофии печени, наряду с уменьшением уровня глюкозы в плазме натощак, HbA1c, массы тела, висцеральной жировой ткани, подкожной клетчатки и жировой массы [68, 69].

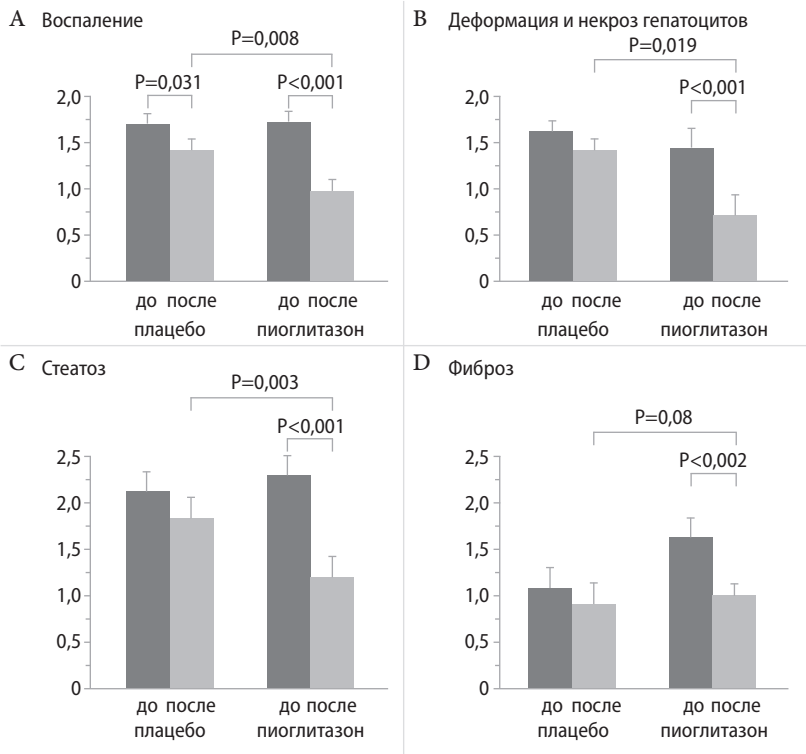
Совместное введение ипраглифлозина с агонистами ГПП-1 или ингибиторами ДПП-4, значительно снижало трансаминазы и выраженность фиброза, что предполагает синергетический эффект этих групп препаратов [70].

Применение наиболее часто используемых препаратов этой группы дапаглифлозина и эмпаглифлозина продемонстрировало достоверное снижение уровня АЛТ у пациентов с СД2 и НАЖБП независимо от уровня HbA1c и уровня глюкозы натощак [71, 72], кроме того, значительно

Таблица 2 Ингибиторы НГЛТ-2 и их эффект при НАЖБП
Примечания: АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспартатаминотрансфераза; ГГТ: гамма-глутамилтрансфераза; ИМТ: индекс массы тела; ГЦК: гепатоцеллюлярная карцинома; НС: Не сообщается; ↓: Уменьшается; ↑: Увеличивается; -: Без изменений.

Ингибитор НГЛТ-2	АЛТ	АСТ	Гамма ГГТ	Билирубин	ИМТ	стеатоз	Воспаление	Фиброз	ГЦК
канаглифлозин	↓	↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	↓
ипраглифлозин	↓	-	-	НС	↓	↓	↓	↓	↓
дапаглифлозин	↓	↓	↓	НС	↓	↓	↓	↓	НС
эмпаглифлозин	↓	-	-	-	↓	↓	↓	↓	НС

Рисунок 4. Результаты биопсии печени до и после терапии пиоглитазоном (адаптировано Renata Belfort, Stephen A. Harrison, et al.)



уменьшилась выраженность стеатоза и фиброза печени [73]. Исследование E-LIFT, в котором участвовали пациенты с СД2 и НАЖБП, показало, что эмпаглифлозин в дополнение к стандартной терапии диабета вызывает значительное снижение

содержания жира в печени и АЛТ и незначительное различие уровней ГГТ и АСТ [74], независимо от изменений уровня HbA1c или массы тела [75]. Характеристика влияний наиболее распространенных ИНГЛТ-2 на НАЖБП приведена в таблице 2.

Тиазолидиндионы (ТЗД)

Также как бигуаниды, ТЗД повышают чувствительность тканей к инсулину, особенно эффективны в отношении печеночной ИР. Замедляют высвобождение СЖК из жировых депо, тем самым снижая их поступление в печень. Пиоглитазон является наиболее изученным и безопасным представителем данного класса сахароснижающих препаратов. На территории РФ он применяется в качестве первой (при непереносимости метформина) и второй (при недостаточной эффективности метформина) линии терапии в составе фиксированной комбинации с иДПП4-алоглиптином.

Пиоглитазон имеет большую доказательную базу в отношении НАЖБП.

В одном из первых плацебо-контролируемых исследований с участием 55 пациентов с гиперлипемией и подтвержденным биопсией диагнозом НАСГ, гипокалорийное питание в комбинации с пи-

оглитазоном в дозе 45 мг/сутки на протяжении 6 мес улучшало гистологическую картину по сравнению с плацебо и диетой [76] (рис. 4).

В другом также плацебо-контролируемом исследовании, назначение пиоглитазона в дозе 30 мг/сутки в течение 12 мес пациентам с НАСГ без СД2 продемонстрировало снижение гистологических и лабораторных признаков воспаления печени, чего не отмечалось в группе пациентов, получавших плацебо [77, 78, 79, 80].

Недавно завершилось исследование TOSCA.ИГ с участием 195 пациентов с СД2 и НАЖБП, не компенсированных метформином. Было показано, что добавление к метформину низкой дозы пиоглитазона (15 мг/сутки) в течение 1 года значительно улучшало гистологическую картину – уменьшало стеатоз и воспаление в печени, чего не наблюдалось в группе метформина в комбинации с сульфонилмочевиной [81].

Заключение

Сочетание СД2 и НАЖБП встречается часто в практике врача в силу общности патогенеза и метаболических сдвигов. В связи с чем, знание о влиянии сахароснижающих препаратов на гепатоциты будет полезным для врачей терапевтов, эндокринологов и гастроэнтерологов.

Представленные сахароснижающие препараты могут рассматриваться в качестве кандидатов для лечения/замедления прогрессирования НАЖБП.

Очевидно, что эффект осуществляется через снижение инсулинорезистентности, уменьшение веса, нормализации гликемии, гиперлипидемии. Наиболее изученными в этом плане являются пиоглитазон, лираглутид и дапаглифлозин.

Интересным представляется изучение влияния комбинаций представленных препаратов на течение НАЖБП, что является предметом дальнейших исследований.

Литература | References

1. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
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. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
2. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. and Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
3. Belenkov Y. N., Privalova E. V., Kaplunova V. Y., Zektser V. Y., Vinogradova N. N., Ilgisonis I. S., Shakaryants G. A., Kozhevnikova M. V., Lishuta A. S. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(5):757–764. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2018–14–5–757–764.
Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. и соавт. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Е.14. № 5. С. 757–765.
4. Shulkina S. G., Erbes P. E., Smirnov E. N. The contribution of the polymorphism of MMR 12 (rs652483) and PPARG (rs1801282) genes to the formation of NAFLD in obese patients. *Therapy*. 2022;10 (62):79–88. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2022.10.79–88.
Шулькина С. Г., Эрбес П. Э., Смирнова Е. Н. Значение полиморфизма генов MMR 12 (RS652483) и PPARG (RS 1801282) в формировании неалкогольной жировой болезни печени у женщин с ожирением. *Терапия*. 2022. Т. 8. № 10 (62). С. 79–88.
5. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181–190. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020.
6. Targher G., Corey K. E., Byrne C. D., Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):599–612. doi:10.1038/s41575–021–00448–y.
7. Lee B. W., Lee Y. H., Park C. Y.; Korean Diabetes Association (KDA) Fatty Liver Research Group. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Position Statement of the Fatty Liver Research Group of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J*. 2020 Jun;44(3):382–401. doi: 10.4093/dmj.2020.0010.
8. Jarvis H., Craig D., Barker R. et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systemic review and meta-analysis of population –based observational studies. *PLoS Med*. 2020. 30 17(4): e1003100. doi:10.1371/journal.pmed.1003100.
9. Eslam M., Sanyal A. J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
10. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
11. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
12. Korneeva O. N., Drapkina O. M., Bueverov A. O. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2005;(4):21–25. (in Russ.)
Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Бугверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005;(4):21–25.
13. Makarov I. O., Borovkova E. I., Kazakov R. D. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in obese pregnant women. *Obstetrics. Gynecology. Reproduction*. 2012;6(4): 18. (in Russ.)
Макаров И. О., Боровкова Е. И., Казаков Р. Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2012. Т. 6, № 4, С. 18.
14. Younossi Z. M., Golabi P., de Aliva L., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019; 71(4):793–801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.0.
15. Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A., et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018 Apr;283(4):356–370. doi: 10.1111/joim.12719.

16. Bakulin I. G., Sandler Yu.G., Vinnitskaia E. V., Keyan V. A., Rodionova S. V., Rotin D. L. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):59–65. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789259–65.
Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Винницкая Е. В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. –2017. Т. 89. -№ 2. -С.59–65. doi: 10.17116/terarkh201789259–65.
17. Galsgaard K. D. The Vicious Circle of Hepatic Glucagon Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med*. 2020 Dec 15;9(12):4049. doi: 10.3390/jcm9124049.
18. Godoy-Matos A.F., Silva Júnior W.S., Valerio C. M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jul 14;12:60. doi: 10.1186/s13098–020–00570–y.
19. Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective observational study DIREG 01903). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;24(4):32–8. (in Russ.)
Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32–8.
20. Jun Chen, Piao Hu, Yanfei Wang and Zhongxin Zhu. Association between type 2 diabetes status and prevalence of liver steatosis and fibrosis among adults aged ³