



Факторы риска тяжелого фиброза при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

Корой П. В.¹, Ягода А. В.¹, Демурчева Е. О.², Дудов Т. Р.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Мира, д. 310, Ставрополь, 355017, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевой эндокринологический диспансер» (ул. Дзержинского, д. 127, Ставрополь, 355035, Россия)

Для цитирования: Корой П. В., Ягода А. В., Демурчева Е. О., Дудов Т. Р. Факторы риска тяжелого фиброза при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 5–12 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-5-12

✉ Для переписки:

Дудов Темирлан

Русланович

timur222123@mail.ru

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Демурчева Елена Отариевна, врач-эндокринолог

Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии

Резюме

Цель исследования. Изучить факторы риска тяжелого фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, во взаимосвязи с содержанием витамина D в крови.

Материалы и методы. Обследован 171 больной НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа (140 женщин, 31 мужчина), в возрасте от 31 до 69 лет. Сывороточные уровни витамина D определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выраженность фиброза печени оценивалась с помощью транзистентной эластометрии.

Результаты. У больных НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, фиброз печени F3–4 выявлен в 14,1% случаев и был связан с показателями окружности талии ≥ 118 см, уровнями тромбоцитов $\leq 225 \times 10^9/\text{л}$, общего холестерина $\geq 7,92$ ммоль/л, триглицеридов $\geq 2,5$ ммоль/л, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) ≥ 37 ед/л, щелочной фосфатазы ≥ 64 ед/л, прямого билирубина $\leq 1,3$ мкмоль/л, витамина D $\leq 13,0$ нг/мл, а также с наличием гипертриглицеридемии. По данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми предикторами фиброза печени F3–4 были содержание в крови ГГТ, триглицеридов, тромбоцитов и витамина D. Комбинация этих признаков в прогнозировании тяжелого фиброза/цирроза имела чувствительность 70,8% и специфичность 95,6%.

Заключение. Таким образом, уровни триглицеридов, тромбоцитов и витамина D в крови, а также активность ГГТ ассоциированы с фиброзом F3–4 при НАЖБП у больных сахарным диабетом 2 типа, что, надо полагать, связано с их участием в процессах повреждения, воспаления и фиброгенеза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, фиброз печени, витамин D

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: WXLNZG



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-5-12>

Risk factors of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease, associated with type 2 diabetes mellitus

P.V. Koroy¹, A.V. Yagoda¹, E.O. Demurcheva², T.R. Dudov¹

¹ Stavropol State Medical University (310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia)

² Regional Endocrinological Dispensary (127, Dzerzhinskogo str., Stavropol, 355035, Russia)

For citation: Koroy P.V., Yagoda A.V., Demurcheva E.O., Dudov T.R. Risk factors of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease, associated with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 5–12. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-5-12

✉ **Corresponding author:**

Temirlan R. Dudov
timur222123@mail.ru

Pavel V. Koroy, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000-0001-6392-8461, Scopus Author ID: 56288630200, Researcher ID: HKV-4451-2023

Alexander V. Yagoda, Honored Worker of Science of Russian Federation, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000-0002-5727-1640, Scopus Author ID: 7007153293, Researcher ID: B-5336-2017

Elena O. Demurcheva, Endocrinologist; ORCID: 0009-0007-7590-6201

Temirlan R. Dudov, Assistant of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0009-0006-7244-3507

Summary

Aim of the investigation. To study the risk factors of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with type 2 diabetes mellitus in relation to the vitamin D content in the blood.

Materials and methods. 171 patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus (140 women, 31 men), aged from 31 to 69 years, were examined. Serum vitamin D levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The severity of liver fibrosis was assessed using transient elastometry.

Results. In patients with NAFLD associated with type 2 diabetes mellitus liver fibrosis F3–4 was detected in 14.1% of cases and was associated with parameters of waist circumference ≥ 118 cm, platelets $\leq 225 \times 10^9/l$, total cholesterol ≥ 7.92 mmol/l, triglycerides ≥ 2.5 mmol/L, gammaglutamyltranspeptidase (GGT) ≥ 37 u/l, alkaline phosphatase ≥ 64 u/l, direct bilirubin ≤ 1.3 mmol/l, vitamin D ≤ 13.0 ng/ml, as well as the presence of hypertriglyceridemia. According to multivariate regression analysis, independent predictors of liver fibrosis F3–4 were blood levels of GGT, triglycerides, platelets, and vitamin D. The combination of these parameters in predicting of advanced fibrosis/cirrhosis had a sensitivity of 70.8% and a specificity of 95.6%.

Conclusion. Thus, blood levels of triglycerides, platelets, and vitamin D, as well as GGT activity, were associated with fibrosis F3–4 in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus, that, probably, is connected with their involvement in liver damage, inflammation, and fibrogenesis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, liver fibrosis, vitamin D

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым частым вариантом хронической печеночной патологии, способным прогрессировать до неалкогольного стеатогепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, и относится к основным причинам трансплантации печени [1]. Кроме того, НАЖБП связана со значительным риском метаболической и кардиоваскулярной заболеваемости и смертности от всех причин [2].

С учетом системных метаболических нарушений (ожирения, инсулинорезистентности) НАЖБП

тесно связана с сахарным диабетом 2 типа. Больные сахарным диабетом 2 типа характеризуются повышенным риском развития НАЖБП и связанных с ней осложнений [3, 4, 5]. Так, НАЖБП обнаруживается у 60–94,3% пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а в 25–38% случаев может выявляться выраженный фиброз печени [4, 6, 7]. Увеличенная распространенность и отсутствие оптимальных стратегий лечения НАЖБП требуют у больных сахарным диабетом 2 типа своевременного скрининга на стеатоз и фиброз печени [3].

Мультифакторный патогенез НАЖБП при сахарном диабете 2 типа обуславливает значительную вариабельность её развития [8] в связи этническими и расовыми различиями, особенностями образа жизни и питания, другими характеристиками пациентов [9]. Факторы риска прогрессирующего течения НАЖБП у больных сахарным диабетом до конца не уточнены.

Витамин D играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, метаболизма, функционирования эндокринной и иммунной систем [10]. Дефицит витамина D ассоциирован с развитием сахарного диабета [11] и ряда его осложнений [12]. Предполагается, что сниженное сывороточное содержание витамина D может определять формирование НАЖБП [13], однако, связь его с прогрессированием НАЖБП не является бесспорной [14] и требует подтверждения.

Материалы и методы

В одноцентровое перекрестное исследование включен 171 пациент с НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (140 женщин, 31 мужчина), в возрасте от 31 до 69 лет (61 (55; 64) лет). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета и выполнялось с 2023 по 2024 гг. в соответствии с этическими принципами, разработанными для медицинских исследований людей, в рамках Хельсинской декларации.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; наличие НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Критерии исключения: другие типы диабета; острые осложнения диабета; употребление алкоголя мужчинами более 30 г в день и женщинами более 20 г в день; патология печени другой этиологии (вирусный, лекарственный, алкогольный или аутоиммунный гепатит, гемахроматоз, болезнь Вильсона, первичный билиарный холангит и др.); использование препаратов, способных приводить к стеатозу печени (глюкокортикостероидов, эстрогенов, тамоксифена, амиодарона, метотрексата и др.); прием в течение предыдущих трех месяцев препаратов, влияющих на уровни витамина D в крови; беременность и лактация; инфекции; опухоли; тяжелая сопутствующая патология.

Диагноз НАЖБП устанавливался при наличии стеатоза (по данным ультразвукового исследования), не менее одного фактора кардиометаболического риска и при исключении других причин жировой инфильтрации печени. Длительность сахарного диабета составила 7 (4; 11) лет. Большинство больных (73,1%) использовали пероральные сахароснижающие средства, препараты инсулина получали 26,9% обследованных. Показатели глюкозы, гликозилированного гемоглобина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составили 8,1 (6,6; 10,6) ммоль/л, 7,5 (6,5; 9) % и 75 (65; 88) мл/мин/1,73 м² соответственно. Значения индекса массы тела (ИМТ) достигали 32,1 (29; 34,7) кг/м², окружности талии (ОТ) — 105 (98; 112) см. Сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов,

Биопсия печени — золотой стандарт в диагностике НАЖБП, однако для её использования, особенно в динамике, существуют определенные ограничения. Альтернативные биопсии неинвазивные методики (магнитно-резонансная томография/спектроскопия, эластометрия) пока достаточно дороги либо не способны с необходимой точностью определять выраженность стеатоза и фиброза печени (ультразвуковое исследование) [15]. В последние годы особый интерес представляет изучение новых неинвазивных маркеров стеатоза и фиброза при НАЖБП. Поэтому целью исследования явились определение распространенности и оценка факторов риска тяжелого фиброза печени у пациентов с НАЖБП на фоне сахарного диабета во взаимосвязи с сывороточными уровнями витамина D.

липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности были равны 6 (5,09; 6,65) ммоль/л, 2 (1,5; 2,9) ммоль/л, 3,1 (2,4; 3,9) ммоль/л и 1,3 (1,1; 1,6) ммоль/л соответственно. Величины аланиновой (АлАТ), аспарагиновой (АсАТ) аминотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, составили соответственно 29 (21; 45) ед/л, 24 (19; 33) ед/л, 33 (23; 50) ед/л, 78 (58; 97) ед/л, общего и прямого билирубина — 11,2 (9,07; 13,9) мкмоль/л и 2,0 (1,3; 2,5) мкмоль/л. Артериальной гипертензией страдали 76,6% пациентов, ожирением — 70,8%, абдоминальным ожирением — 93,6%, дислипидемией — 89,5%, хронической болезнью почек — 35,1%. Метаболический синдром выявлен в 90,1% случаев.

Изучались демографические данные, длительность течения и методы лечения сахарного диабета, антропометрические параметры (масса, рост, индекс массы тела, окружность талии), наличие отдельных компонентов метаболического синдрома. Лабораторное исследование проводилось после 12-часового ночного голодания и включало определение содержания в крови глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидов, маркеров воспаления, функции печени и почек. Сывороточные уровни витамина D (25(ОН)D) исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (25-ОН витамин D-Имаксиз, «Imaxyz», Россия).

Выраженность фиброза печени оценивалась после трехчасового голодания с помощью транзитной эластометрии на аппарате FibroScan® 430 Mini (Echosens Ltd, Париж, Франция) с использованием датчиков М (ИМТ < 30 кг/м²) или XL (ИМТ > 30 кг/м²). Показатели жесткости печени 5,9–7,2 кПа, 7,3–9,5 кПа, 9,6–12,5 кПа и ≥ 12,5 кПа соответствовали минимальному (F1), умеренному (F2), тяжелому фиброзу (F3) и циррозу (F4) соответственно.

Результаты были статистически обработаны (StatTech v. 4.8.3; ООО «Статтех», Россия). Количественные величины с распределением отличным от нормального представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) с оценкой их различий критерием Манна-Уитни. Категориальные

величины представлены как частоты (проценты), их различия оценивались с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитывались для определения силы ассоциации между параметрами и фиброзом печени. Многомерный логистический регрессионный анализ использовался для выявления

факторов риска тяжелого фиброза. Выполняли ROC-анализ, информативность моделей оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC). Рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp), положительную (PPV) и отрицательную (NPV) предсказательную ценность, точность (Ac). Статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

Результаты

У больных НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, фиброз печени F0, F1, F2, F3, F4 встречался в 40 (23,4%), 64 (37,4%), 43 (25,1%), 23 (13,5%) и 1 (0,6%) случаях соответственно.

У больных НАЖБП, имеющих фиброз печени F3–4, отмечались более высокие показатели триглицеридов, ГГТ, более низкое содержание в крови тромбоцитов, прямого билирубина и витамина D (табл. 1). У пациентов с тяжелым фиброзом/циррозом нормальные уровни (≥ 30 нг/мл), недостаточность (20–30 нг/мл) и дефицит (< 20 нг/мл) витамина D наблюдались в 0%, 4,2% и 95,8% случаев соответственно, а у лиц с фиброзом печени F0–2 они соответственно встречались в 6,8% ($p = 0,058$), 17,0% ($p > 0,05$) и 76,2% ($p = 0,055$) случаев. Выявлена корреляция сывороточной концентрации витамина D с параметрами эластичности печени ($r = -0,50$; $p < 0,0001$) и стадией фиброза ($r = -0,49$; $p < 0,0001$).

На возможность выявления тяжелого фиброза/цирроза при НАЖБП указывали показатели окружности талии ≥ 118 см, уровни в крови тромбоцитов $\leq 225 \times 10^9$ /л, общего холестерина $\geq 7,92$ ммоль/л, триглицеридов $\geq 2,5$ ммоль/л, ГГТ ≥ 37 ед/л, щелочной фосфатазы ≥ 64 ед/л, прямого билирубина $\leq 1,3$ мкмоль/л, витамина D $\leq 13,0$ нг/мл, а также наличие у больных гипертриглицеридемии. Наиболее высокая вероятность тяжелого фиброза/цирроза при НАЖБП определялась у пациентов с величинами витамина D $\leq 13,0$ нг/мл (в 8,61 раза) и тромбоцитов $\leq 225 \times 10^9$ /л (в 7,67 раза) (табл. 2).

Максимальная площадь под кривой была характерна для сывороточных значений витамина D (0,76), триглицеридов (0,75), ГГТ (0,72). Диагностическая точность более 70,0% была свойственна концентрации в крови прямого билирубина $\leq 1,3$ мкмоль/л (74,9%) и витамина D $\leq 13,0$ нг/мл (74,3%) (табл. 2).

Обсуждение

Сахарный диабет 2 типа вносит ключевой вклад в прогрессирование НАЖБП, является предиктором выраженного фиброза печени и смертности. Однако, до настоящего времени отсутствует консенсус по рутинному скринингу НАЖБП в этой когорте больных, а факторы риска тяжелого фиброза до конца не определены [16].

По нашим данным, частота тяжелого фиброза/цирроза печени у пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа составила 14,1%. Вряде исследований встречаемость тяжелого фиброза при такой комбинации варьировала от 8–9,5% [17, 18] — 17,7% [16, 19]

Был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, в который включены параметры, показавшие предикторную значимость в отношении тяжелого фиброза/цирроза при НАЖБП на фоне сахарного диабета 2 типа. По данным анализа, независимыми предикторами фиброза печени F3–4 были: содержание в крови ГГТ, триглицеридов, тромбоцитов и витамина D (табл. 3). Вероятность тяжелого фиброза/цирроза повышалась: в 1,018 раза при увеличении активности ГГТ на 1 ед/л; в 1,257 раза при увеличении величин триглицеридов на 1 ммоль/л; в 1,020 раза при снижении показателей тромбоцитов на 1×10^9 /л; в 1,116 раза при снижении значений витамина D на 1 нг/мл.

Получено следующее регрессионное уравнение: $p = 1 : (1 + e^{-z})$, где p — вероятность наличия тяжелого фиброза/цирроза печени при НАЖБП, e — основание натурального логарифма, равное 2,72, z — логистическая функция $= 2,710 + 0,018X_{\text{ГГТ}} + 0,229X_{\text{Триглицериды}} - 0,020X_{\text{Тромбоциты}} - 0,110X_{\text{Витамин D}}$, $X_{\text{ГГТ}}$ — активность ГГТ в крови (ед/л), $X_{\text{Триглицериды}}$ — содержание триглицеридов в крови (ед/л), $X_{\text{Тромбоциты}}$ — величины тромбоцитов в крови ($\times 10^9$ /л), $X_{\text{Витамин D}}$ — уровни витамина D в крови (нг/мл), 2,710 — константа регрессии, 0,018; 0,229; -0,020; -0,110 — коэффициенты регрессии.

Регрессионная модель являлась статистически значимой ($p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой достигала 0,878 (95% ДИ: 0,787–0,970), что свидетельствовало об очень хорошем качестве модели.

Пороговое значение p , ассоциированное с тяжелым фиброзом/циррозом, составило 0,282 и более. Показатели диагностической значимости $p \geq 0,282$ были следующими: чувствительность 70,8%, специфичность 95,6%, положительная предсказательная ценность 73,9%, отрицательная предсказательная ценность 95,3%, точность 92,4%.

до 23,1–30% [4, 20] — 48% [7]. Фиброз печени F2–4 у больных сахарным диабетом 2 типа встречался чаще (13%), чем у лиц без диабета (4,1%) [15]. По данным мета-анализа, распространенность тяжелого фиброза при НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, была равна 17,0% [21]. Различия в выявляемости тяжелого фиброза, по-видимому, объясняются этническими (жители Европы, Азии) и клиническими (отличающиеся показатели ИМТ и ОТ) особенностями пациентов, включенных в исследования, а также разной чувствительностью методов его верификации [18].

Таблица 1
Взаимосвязь
тяжести фиброза
печени при НАЖБП
с клинико-
лабораторными
характеристиками
больных

Параметры	Больные НАЖБП, n=171	
	фиброз F3–4, n=24	фиброз F0–2, n=147
Женский пол, n (%)	21 (87,0%)	119 (81,0%)
Возраст, лет	59 (53,5; 65)	61 (56; 64)
Длительность сахарного диабета, лет	7 (5; 10)	7 (4; 12)
Наличие инсулинотерапии, n (%)	7 (29,2%)	39 (26,5%)
Глюкоза, ммоль/л	7,85 (6,9; 12,52)	8,2 (6,6; 10,6)
Гликозилированный гемоглобин, %	7,4 (6,4; 9,6)	7,6 (6,5; 8,9)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,5 (65,5; 85,5)	74,0 (64,0; 89)
Альбуминурия, мг/г	10 (10; 27,5)	10 (10; 30)
Наличие хронической болезни почек, n (%)	6 (25,0%)	54 (36,7%)
Наличие альбуминурии, n (%)	5 (20,8%)	49 (33,3%)
Наличие ожирения, n (%)	16 (66,7%)	105 (71,4%)
Наличие абдоминального ожирения, n (%)	21 (87,5%)	139 (94,6%)
Наличие гиперхолестеринемии, n (%)	18 (75,0%)	105 (71,4%)
Наличие гипертриглицеридемии, n (%)	19 (79,2%)	90 (61,2%)
Наличие сниженных ЛПВП, n (%)	11 (45,8%)	57 (38,8%)
Наличие повышенных ЛПНП, n (%)	9 (37,5%)	69 (40,8%)
Наличие дислипидемии, n (%)	21 (87,5%)	132 (89,8%)
Наличие артериальной гипертензии, n (%)	19 (79,2%)	112 (76,2%)
Наличие метаболического синдрома, n (%)	21 (87,5%)	133 (90,5%)
ИМТ, кг/м ²	31,25 (28,25; 34,05)	32,1 (29,1; 34,8)
Окружность талии, см	109 (100,5; 120)	104 (98; 112)
Количество критериев метаболического синдрома	4 (3; 4,5)	4 (3; 4)
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	220,5 (171; 248,5)	266 (220; 301)*
СОЭ, мм/час	13,5 (10; 16,5)	12 (8; 18)
С-реактивный белок, мг/л	3,48 (2,0; 5,85)	4,2 (2,31; 6,5)
Общий холестерин, ммоль/л	5,91 (5,22; 6,8)	6,0 (5,08; 6,65)
Триглицериды, ммоль/л	2,9 (1,81; 7,89)	2,0 (1,49; 2,7)*
ЛПНП, ммоль/л	3,09 (2,4; 3,72)	3,1 (2,4; 3,9)
ЛПВП, ммоль/л	1,26 (1,11; 1,6)	1,3 (1,1; 1,55)
АлАТ, ед/л	30,5 (21; 55,3)	29 (21; 45)
АсАТ, ед/л	24,5 (19,5; 35,5)	24 (19; 33)
ГГТ, ед/л	47 (34,5; 109)	31 (23; 48) *
Щелочная фосфатаза, ед/л	80 (64; 106,5)	78 (57; 95)
Общий билирубин, мкмоль/л	11,35 (9,65; 12,5)	11,2 (8,9; 14,0)
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,4 (1,25; 2,2)	2,1 (1,5; 2,7)*
Наличие цитолитического синдрома, n (%)	10 (41,7%)	47 (32,0%)
Наличие холестатического синдрома, n (%)	6 (25,0%)	23 (15,6%)
Наличие мезенхимально-воспалительного синдрома, n (%)	8 (33,3%)	54 (36,7%)
25(ОН)D, нг/мл	10,45 (8,13; 14,05)	16,1 (12,71; 19,6)*

Примечания: количественные данные представлены в виде Ме (Q1; Q3), категориальные данные — в виде n (%);
* — p < 0,05 между группами больных (критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, критерий Манна-Уитни).

Таблица 2
Факторы риска
фиброза печени
F3-4 при НАЖБП,
ассоциированной
с сахарным
диабетом 2 типа

Параметры	ОШ (95% ДИ)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	Ac, %	AUC (95% ДИ)
Наличие гипертриглицеридемии	2,41 (0,85–6,81) p=0,048	79,2	38,8	17,4	91,9	44,4	0,57 (0,44–0,70) p=0,196
Окружность талии ≥ 118 см	4,75 (1,73–13,06) p=0,001	33,3	90,5	36,4	89,3	82,5	0,59 (0,46–0,71) p=0,180
Тромбоциты ≤ 255x10 ⁹ /л	7,67 (2,5–23,56) p=0,0001	83,3	60,5	25,6	95,7	63,7	0,75 (0,63–0,87) p<0,001
Общий холестерин ≥ 7,92 ммоль/л	3,07 (0,86–10,9) p=0,041	16,7	93,9	30,8	87,3	83,0	0,50 (0,38–0,63) p=0,984
Триглицериды ≥ 2,5 ммоль/л	4,26 (1,7–10,64) p=0,0009	66,7	68,0	25,4	92,6	67,8	0,68 (0,55–0,80) p=0,005
ГГТ ≥ 37 ед/л	4,60 (1,73–12,28) p=0,001	75,0	60,5	23,7	93,7	62,6	0,72 (0,60–0,84) p<0,001
Щелочная фосфатаза ≥ 64 ед/л	3,08 (1,0–9,47) p=0,025	83,3	38,1	18,0	93,3	44,4	0,57 (0,44–0,70) p=0,256
Прямой билирубин ≤ 1,3 мкмоль/л	3,74 (1,53–9,14) p=0,002	50,0	78,9	27,9	90,6	74,9	0,63 (0,50–0,76) p=0,041
25(ОН)D ≤ 13,0 нг/мл	8,61 (3,18–23,27) p=0,000011	75,0	74,2	32,1	94,8	74,3	0,76 (0,65–0,88) p<0,001

Таблица 3
Предикторы
тяжелого фиброза/
цирроза при
НАЖБП у больных
сахарным диабе-
том 2 типа

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	p
ГГТ	1,018 (1,005–1,031)	0,006
Триглицериды	1,257 (1,053–1,499)	0,011
Тромбоциты	0,980 (0,969–0,992)	0,001
Витамин D	0,896 (0,810–0,992)	0,035

Установлено, что у больных НАЖБП с фиброзом печени F3–4 определялись более высокие показатели триглицеридов, ГГТ и более низкое содержание тромбоцитов, прямого билирубина и витамина D в крови. Анализ показал, что факторами риска тяжелого фиброза/цирроза при НАЖБП были увеличенные показатели окружности талии, общего холестерина, триглицеридов, ГГТ, щелочной фосфатазы и сниженные уровни в крови тромбоцитов, прямого билирубина, витамина D.

Ранее было отмечено, что у больных с сахарным диабетом 2 типа и фиброзом печени F2–4 наблюдались меньшая длительность диабета, сниженные показатели общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП, более высокие величины инсулина, НОМА-индекса, ИМТ, ОТ, триглицеридов, щелочной фосфатазы, АлАТ, АсАТ, ГГТ, билирубина, С-реактивного белка, контролируемого параметра затухания (САР), чаще встречалось ожирение [15, 19, 22]. Для тяжелого фиброза на фоне сахарного диабета 2 типа были характерны мужской пол, курение, гипертензия, ожирение/центральное ожирение, метаболический синдром, более высокие значения ИМТ, ОТ, систолического АД, глюкозы, АсАТ, АлАТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, САР, более низкие уровни тромбоцитов в крови [16–18]. В пользу патогенетической связи фиброза и сахарного диабета 2 типа свидетельствовал факт более частой встречаемости диабета у больных НАЖБП, имевших фиброз F2–4 (38,2%), по сравнению со случаями с отсутствием или минимальным фиброзом печени (10,9%) [23].

У больных НАЖБП на фоне сахарного диабета 2 типа выявлено уменьшение сыровоточных значений витамина D [24, 25], особенно в случаях тяжелого фиброза [25]. Сниженное содержание витамина D в крови негативно коррелировало с тяжестью фиброза при НАЖБП [23], в том числе определяемого по индексу FIB-4 [26], что связывалось с нарушенным синтезом и метаболизмом витамина в печени [27]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и фиброзом F2–4 наблюдались более низкие уровни витамина D в крови по сравнению с лицами, не имевшими фиброза печени [19, 22]. Однако результаты ранее проведенного мета-анализа опровергают наличие связи витамина D с тяжестью фиброза при НАЖБП [14].

Закономерно, что параметры ожирения и дислипидемии выступают в качестве факторов риска фиброза печени, так как являются ключевыми причинами НАЖБП и сахарного диабета [22]. Сахарный диабет влияет на печеночный фиброгенез через множественные механизмы. Инсулинорезистентность играет основную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП [28], рецепторы продуктов гликирования усиливают дисрегуляцию метаболизма липидов [29], а хронический провоспалительный статус и оксидативный стресс включены в механизмы повреждения и фиброза [30]. Известно стимулирующее воздействие

гипергликемии и гиперинсулинемии на экспрессию соединительнотканного фактора роста — основного медиатора фиброгенеза [15]. Наконец, витамин D регулирует чувствительность к инсулину, метаболизм липидов и процессы воспаления, что также оказывает влияние на формирование НАЖБП [31].

По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, независимыми предикторами фиброза печени F3–4 при НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, были содержание в крови ГГТ, триглицеридов, тромбоцитов и витамина D.

Ранее, по данным логистической регрессии, для фиброза печени, в том числе F2–4, при сахарном диабете 2 типа установлена предикторная значимость мужского пола, длительности диабета (протективные факторы) и увеличенных значений ИМТ, щелочной фосфатазы [19, 22]. В качестве независимых факторов риска назывались активность АсАТ, величины САР, НОМА-индекса и триглицеридов [15]. Имеются также сведения об исключительной роли систолического АД [17] или ИМТ [4] как факторов риска фиброза при НАЖБП на фоне сахарного диабета. По данным многофакторного анализа, такими предикторами выступали увеличенные показатели САР, АсАТ, сниженные — тромбоцитов и артериальная гипертензия [16, 18].

Аналогичным образом в отношении выраженного фиброза печени у больных сахарным диабетом 2 типа была продемонстрирована прогностическая значимость сниженного содержания витамина D в крови [19, 22], при этом нормальные величины витамина D выступали в качестве протективного фактора [23].

Взаимосвязь с тяжелым фиброзом ГГТ — ключевого фермента метаболизма глутатиона, имеющего ассоциацию с кардиоваскулярной патологией и центральным ожирением [15], вероятно, обусловлена изменением прооксидантной активности и влиянием на эндотелиальную дисфункцию, которые играют важную роль в печеночном фиброгенезе [32, 33].

Тромбоциты, наоборот, подавляют фибротические процессы в печени, выделяя фактор роста гепатоцитов, увеличивая экспрессию матриксных металлопротеиназ, инактивируя звездчатые клетки, снижая экспрессию ростовых факторов и коллагена [34, 35]. Однако в некоторых случаях тромбоциты способны активизировать фиброз, индуцируя пролиферацию звездчатых клеток, синтез профиброгенных цитокинов, микротромбообразование и усиливая печеночное воспаление за счет миграции лейкоцитов [34, 36].

Витамин D обладает противовоспалительными и антифиброзными эффектами в печени, модулируя иммунную систему и ингибируя экспрессию профиброгенных ростовых факторов [13]. Активация сигнального пути рецептора витамина D подавляет оксидативный стресс, пролиферацию и активацию звездчатых клеток, экспрессию

трансформирующего фактора роста- β в печени, что нивелирует фиброз при НАЖБП [37, 38], тогда как недостаток витамина D сопровождается увеличением экспрессии генов приобретенного и врожденного иммунитета и соответственно показателей лобулярного воспаления и шкалы активности НАЖБП [38]. Кроме того, дефицит витамина D ответствен за повышение экспрессии TLR-2, -4, -9, последующее увеличенное воздействие кишечного эндотоксина на печень, что также способствует прогрессированию НАЖБП [39].

Исследование имеет некоторые ограничения. Из-за относительно небольшого размера выборки необходимо подтверждение полученных результатов

в большей популяции больных. Фиброскан — валидный инструмент в диагностике стеатоза и фиброза, однако не была выполнена биопсия печени, позволяющая сопоставить результаты эластометрии с гистологическими данными. Еще одним ограничением является перекрестный характер исследования с определением биомаркеров и постановкой диагноза НАЖБП в один и тот же промежуток времени, что не позволяет оценить временные тренды и установить точные причинно-следственные связи. Наконец, не оценивалось влияние на показатели витамина D в крови экспозиции солнца, физической активности, распределения жира в организме.

Заключение

Таким образом, тяжелый фиброз/цирроз печени регистрируется у 14,1% больных НАЖБП, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Содержание триглицеридов, тромбоцитов и витамина D в крови, а также активность ГГТ являются наиболее важными факторами риска фиброза F3–4, что

связано с их участием в процессах повреждения, воспаления и фиброгенеза в печеночной ткани. Комбинация этих параметров обладает хорошей значимостью в предикции тяжелого фиброза/цирроза при НАЖБП, что позволяет использовать ее для своевременной оценки выраженности фиброза.

Литература | References

- European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia*. 2024; 67 (11): 2375–2392. doi: 10.1007/s00125-024-06258-6.
- Wong V.-S., Ekstedt M., Wong G.-H. et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J. Hepatol.* 2023; 79 (3): 842–852. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.036.
- Castera L., Cusi K. Diabetes and cirrhosis: current concepts on diagnosis and management. *Hepatology*. 2023; 77 (6): 2128–2146. doi: 10.1097/HEP.0000000000000263.
- Demir M., Deyneli O., Yilmaz Y. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: a transient elastography study. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019; 30: 266–270. doi: 10.5152/tjg.2018.18559.
- Diaconu C. T., Guja C. Nonalcoholic fatty liver disease and its complex relation with type 2 diabetes mellitus—from prevalence to diagnostic approach and treatment strategies. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5144. doi: 10.3390/jcm11175144.
- Ajmera V., Cepin S., Tesfai K. et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J. Hepatol.* 2023; 78 (3): 471–478. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.010.
- Castera L., Laouenan C., Vallet-Pichard A. et al. High prevalence of NASH and advanced fibrosis in type 2 diabetes: a prospective study of 330 outpatients undergoing liver biopsies for elevated ALT, using a low threshold. *Diabetes. Care*. 2023; 46 (7): 1354–1362. doi: 10.2337/dc22-2048.
- Luukkonen P. K., Qadri S., Ahlholm N. et al. Distinct contributions of metabolic dysfunction and genetic risk factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2022; 76 (3): 526–535. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.013.
- Hatano Y., VanWagner L. B., Carnethon M. R. et al. Racial difference in the association between non-alcoholic fatty liver disease and incident type 2 diabetes: findings from the CARDIA study. *Diabetologia*. 2023; 66 (7): 1235–1246. doi: 10.1007/s00125-023-05903-w.
- Oh J., Riek A. E., Bauerle K. T. et al. Embryonic vitamin D deficiency programs hematopoietic stem cells to induce type 2 diabetes. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 3278. doi: 10.1038/s41467-023-38849-z.
- Taderegew M. M., Woldeamanuel G. G., Wondie A. et al. Vitamin D deficiency and its associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023; 13: e075607. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075607.
- Chen X., Wan Z., Geng T. et al. Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes. Care*. 2023; 46 (2): 270–277. doi: 10.2337/dc22-0513.
- Yuan S., Larsson S. C. Inverse association between serum 25-hydroxyvitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21: 398–405. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.021.
- Saberi B., Dadabhai A. S., Nanavati J. et al. Vitamin D levels do not predict the stage of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a PRISMA compliant systematic review and meta-analysis of pooled data. *World J. Hepatol.* 2018; 10 (1): 142–154. doi: 10.4254/wjh.v10.i1.142.
- Poustchi H., Alaei-Shahmiri F., Aghili R. et al. Hepatic steatosis and fibrosis in type 2 diabetes: a risk-based approach to targeted screening. *Arch. Iran. Med.* 2021; 24 (3): 177–186. doi: 10.34172/aim.2021.28.
- Chen K., Sng W. K., Quah J. H.-M. et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2020; 15 (8): e0236977. doi: 10.1371/journal.pone.0236977.

17. Alfadda A. A., Sherbeeni S. M., Alqutub A. N. et al. Transient elastography for the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Saudi. J. Gastroenterol.* 2022; 28: 426–433. doi: 10.4103/sjg.sjg_73_22.
18. Tuong T. T.K., Tran D. K., Phu P. Q.T. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: evaluation of hepatic fibrosis and steatosis using Fibroscan. *Diagnostics.* 2020; 10: 159. doi: 10.3390/diagnostics10030159.
19. Yu H., Su X., Tao W. et al. Prevalence and characteristics of liver steatosis and fibrosis in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients: a cross-sectional study in populations of eastern China. *BMJ Open.* 2024; 14: e087550. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087550.
20. Ciardullo S., Monti T., Perseghin G. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2021; 44 (2): 519–525. doi: 10.2337/dc20-1778.
21. Younossi Z. M., Golabi P., de Avila 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.2019.06.021.
22. Huang N., Su X., Yu T. et al. Serum 25-hydroxy vitamin D level is associated with elastography-detected liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Front. Endocrinol.* 2024; 15: 1420088. doi: 10.3389/fendo.2024.1420088.
23. Ciardullo S., Muraca E., Cannistraci R. et al. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and significant liver fibrosis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2023; 39 (5): e3628. doi: 10.1002/dmrr.3628.
24. Xing Y., Cheng T., Zhou F., Ma H. The association between vitamin D and type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease: an observational cross-sectional study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022; 15: 269–280. doi: 10.2147/DMSO.S348870.
25. Zhang Y., Li J., Ni Y. et al. Correlational study on the levels of 25-hydroxyvitamin D and non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *BMC Endocrine Disorders.* 2021; 21: 100. doi: 10.1186/s12902-021-00762-1.
26. Fang J.-X., Han Y., Meng J. et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver and progressive fibrosis and serum 25-hydroxy vitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders.* 2024; 24: 108. doi: 10.1186/s12902-024-01640-2.
27. Cai J., Zhang Z., Liu J. et al. Correlation between serum 25-OH vitamin D expression and non-alcoholic fatty liver disease. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19 (3): 1681–1686. doi: 10.3892/etm.2020.8411
28. Stefan N., Schick F., Birkenfeld A. L. et al. The role of hepatokines in NAFLD. *Cell. Metab.* 2023; 35 (2): 236–252. doi: 10.1016/j.cmet.2023.01.006.
29. Li Y., Qin M., Zhong W. et al. RAGE promotes dysregulation of iron and lipid metabolism in alcoholic liver disease. *Redox. Biol.* 2023; 59: 102559. doi: 10.1016/j.redox.2022.102559.
30. Gong L., Wei F., Gonzalez F. J. et al. Hepatic fibrosis: targeting peroxisome proliferator-activated receptor alpha from mechanism to medicines. *Hepatology.* 2023; 78 (5): 1625–1653. doi: 10.1097/HEP.000000000000182.
31. Du T., Xiang L., Zhang J. et al. Vitamin D improves hepatic steatosis in NAFLD via regulation of fatty acid uptake and b-oxidation. *Front Endocrinol.* 2023; 14 (8): 1138078. doi: 10.3389/fendo.2023.1138078.
32. Yagoda A. V., Koroy P. V., Slyadnev S. A. positive correlation of the level of molecules of superfamily immunoglobulins icam-1, vcam-1 and pecam-1 with the index of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017; (2): 45–51. (In Russ.)
Ягода А. В., Корой П. В., Сляднева С. А. Положительная корреляция уровня молекул суперсемейства иммуноглобулинов ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 с показателями индекса фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 138 (2): 45–51.
33. Andrade T. G., Xavier L. C.D., Souza F. F., Araújo R. C. Risk predictors of advanced hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease — a survey in a university hospital in Brazil. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2022; 66 (6): 823–830. doi: 10.20945/2359-39970000000514.
34. Balaphas A., Meyer J., Sadoul K. et al. Platelets and platelet-derived extracellular vesicles in liver physiology and disease. *Hepatol. Commun.* 2019; 3 (7): 855–866. doi: 10.1002/hep4.1358.
35. Zhong L.-K., Zhang G., Lu S.-Y. et al. The value of platelet count in evaluating the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34 (7): e23270. doi: 10.1002/jcla.23270.
36. Mussbacher M., Brunthaler L., Panhuber A. et al. Till death do us part — the multifaceted role of platelets in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 3113. doi: 10.3390/ijms22063113.
37. Lu W., Li X., Liu N. et al. Vitamin D alleviates liver fibrosis by inhibiting histidine-rich calcium binding protein (HRC). *Chem. Biol. Interact.* 2021; 334: 109355. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109355.
38. Roth C. L., Elfers C. T., Figlewicz D. P. et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and toll-like receptor activation. *Hepatology.* 2012; 55 (4): 1103–1111. doi: 10.1002/hep.24737.
39. Kwok R. M., Torres D. M., Harrison S. A. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? *Hepatology.* 2013; 58: 1166–1174. doi: 10.1002/hep.26390. Evividissulto es C. Dium.