

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-110-118>

Использование пероральных гипогликемических препаратов при метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Каршина О. О.¹, Сабилов И. С.^{1,2}, Мохаммад Э. А.¹

¹ Межгосударственная образовательная организация высшего образования Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б. Н. Ельцина (ул. Киевская, д. 44, г. Бишкек, 720000, Кыргызстан)

² Ошский государственный университет (г. Ош, ул. Ленина, 331, 723500, Кыргызстан)

Для цитирования: Каршина О. О., Сабилов И. С., Мохаммад Э. А. Использование пероральных гипогликемических препаратов при метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 110–118 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-110-118

✉ Для переписки:

**Каршина Олеся
Олеговна**

karshinapoliklinika@
mail.ru

Каршина Олеся Олеговна, старший преподаватель, кафедра терапии № 2, специальности «Лечебное дело»

Сабилов Ибрагим Самижонович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2, специальности «Лечебное дело»

Мохаммад Эльвира Асифовна, студент 6 курса, специальности «Лечебное дело»

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее называемая неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), стала наиболее распространенной причиной заболеваний печени во всем мире. МАЗБП является индивидуальным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности. Несмотря на распространенность, МАЗБП часто недооценивается и не получает должного внимания во время клинических визитов. МАЗБП является печеночным проявлением метаболического синдрома и поражает около 55% людей, живущих с сахарным диабетом. Новое определение подчеркивает двунаправленные связи и повышает осведомленность в поиске жировой болезни печени среди пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями или сердечно-сосудистыми факторами риска, а также в поиске этих заболеваний среди пациентов с МАЗБП. Дисфункция печени вносит значительный вклад в развитие сахарного диабета. Хотя эти механизмы не полностью изучены, накопление жира в печени приводит к изменениям в энергетическом обмене и воспалительных сигналах, которые способствуют резистентности к инсулину. Более того, хроническая гиперинсулинемия, наблюдаемая у пациентов с сахарным диабетом, также приводит к накоплению жира в печени. Пациентам с сахарным диабетом могут быть полезны лекарственные средства, которые потенциально оказывают положительное влияние на МАЗБП и заболевания печени. В статье представлены возможности использования гипогликемических лекарственных препаратов при МАЗБП и их влияние на содержание жира в печени, печеночные ферменты, используемые в качестве маркеров стеатоза, и индексы воспаления тканей, однако имеющиеся данные о структурных изменениях печени очень ограничены, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

EDN: RTJMG7



Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, гипогликемические препараты, стеатоз печени, инсулинорезистентность, лечение стеатогепатита, лекарственные препараты при стеатозе, цирроз, сердечно-сосудистые заболевания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов



Oral Hypoglycemic Therapy in Metabolic Dysfunction–Associated Fatty Liver Disease

O. O. Karshina¹, I. S. Sabirov^{1,2}, E. A. Mohammad¹

¹ Interstate Educational Organization of Higher Education Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, (44, Kievskaya Str., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan)

² Osh state university, (331, Lenina Str., Osh city, 723500, Kyrgyzstan)

For citation: Karshina O. O., Sabirov I. S., Mohammad E. A. Oral Hypoglycemic Therapy in Metabolic Dysfunction–Associated Fatty Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 110–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-110-118

✉ Corresponding

author:

Olesya O. Karshina

karshinapoliklinika@

mail.ru

Olesia O. Karshina, PhD student, Department of therapy № 2, specialty "General Medicine"; ORCID: 0009–0008–9077–7679

Ibragim S. Sabirov, MD, professor, Head Department of therapy № 2, specialty "General Medicine";

ORCID: 0000–0002–8387–5800

Elvira A. Mohammad 6th-year student in the specialty "Medicine"; ORCID: 0009–0004–1063–3730

Summary

Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), formerly known as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), has become the most prevalent cause of liver disease worldwide. MAFLD is an independent risk factor for cardiovascular diseases and associated mortality. Despite its prevalence, MAFLD is often underestimated and does not receive adequate attention during clinical visits. MAFLD is a hepatic manifestation of metabolic syndrome and affects approximately 55% of individuals living with diabetes. The new definition emphasizes bidirectional connections and raises awareness about identifying fatty liver disease in patients with diabetes and cardiovascular diseases or cardiovascular risk factors, as well as searching for these conditions in patients with MAFLD. Liver dysfunction significantly contributes to the development of diabetes. Although these mechanisms are not fully understood, fat accumulation in the liver leads to changes in energy metabolism and inflammatory signals, which promote insulin resistance. Furthermore, chronic hyperinsulinemia observed in diabetic patients also contributes to fat accumulation in the liver. Diabetes patients may benefit from medications that potentially have a positive impact on MAFLD and liver diseases. This article discusses the potential use of hypoglycemic drugs in MAFLD and their effects on liver fat content, liver enzymes used as markers of steatosis, and tissue inflammation indices, although existing data on structural liver changes are limited, requiring further research in this area.

Keywords: metabolically associated steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, diabetes, hypoglycemic drugs, insulin resistance, treatment of steatohepatitis, drugs for the treatment of steatosis, cirrhosis, cardiovascular diseases

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

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее называемая неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), стала наиболее распространенной причиной заболеваний печени во всем мире. Термин МАЗБП охватывает все состояния жировой болезни печени, что согласуется с традиционным представлением о том, что НАЖБП представляет собой спектр заболеваний печени, связанных с резистентностью к инсулину, начиная с чистого «доброкачественного» стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который является воспалительным состоянием, и может привести к прогрессирующему фиброзу или циррозу. МАЗБП, связанная с метаболической дисфункцией, не только связана с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, такими, как сахарный диабет (СД) 2 типа

и ожирение, но и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). СД представляет наибольший риск развития МАЗБП, особенно если он связан с ожирением. Хотя изменения образа жизни имеют решающее значение для успеха, раннее внедрение фармакологического лечения ожирения и СД имеет важное значение для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и предотвращения прогрессирования заболевания [1, 2]. Резистентность к инсулину является критическим фактором, способствующим развитию стеатоза печени, а ожирение является наиболее распространенной причиной состояния резистентности к инсулину. Поскольку запасы жира в организме увеличиваются с избытком калорий и прогрессирующим ожирением, изменения в липидном обмене вместе с воспалением в жировой

ткани и эктопическими участками отложения жира приводят к развитию двусторонней взаимосвязи МАЖБП и СД. Инсулинорезистентность является не только фактором ожирения и СД, но также может быть основным механизмом МАЖБП даже у людей, не страдающих ожирением, без СД. Адекватный контроль уровня глюкозы должен быть основной целью при СД 2 типа, независимо от наличия или отсутствия МАЖБП. Уменьшение

фиброза печени положительно коррелирует с контролем уровня глюкозы в крови, измеряемым по изменению уровня гликированного гемоглобина, чем с использованием инсулина, однако требуются дополнительные исследования, чтобы твердо установить, может ли улучшение гликемического контроля при СД, независимо от изменений ожирения, привести к профилактике или обратному развитию МАЖБП.

Применение гипогликемических препаратов при метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Распространенность МАЖБП быстро растет, с самой высокой распространенностью у людей, страдающих, как СД, так и ожирением [3, 4]. СД связан с МАЖБП и представляет наибольший риск его прогрессирования до НАСГ. Тяжесть фиброза является наиболее значимым предсказателем неблагоприятных исходов для печени [5]. Кроме того, пациенты с МАЖБП имеют в два-три раза повышенный риск прогрессирования от преддиабета до СД [6, 7]. По этим причинам важно, чтобы клиницисты, следующие за пациентами с высоким риском, были проинформированы о важности стратегии раннего скрининга и лечения [8]. Диагностика и лечение МАЖБП на ранних этапах могут предотвратить или уменьшить прогрессирование заболевания печени, оптимизировать лечение раннего цирроза при его присутствии и снизить риск развития СД или ССЗ. Ожирение, МАЖБП и СД имеют ряд общих патофизиологических механизмов развития и прогрессирования данных патологий, включая нарушения резистентности к инсулину [9], поэтому неудивительно, что некоторые методы лечения СД (например, пиоглитазон и агонисты рецепторов

глюкагоноподобного пептида 1 [GLP-1]) продемонстрировали преимущества при НАСГ/МАСГ [10]. Лечение должно следовать двойной цели лечения гипергликемии и ожирения, а также нацеливаться на патологические изменения печени у людей с НАСГ, как это указано в клинических руководствах [11–14]. Следует также рассмотреть методы лечения, которые обеспечивают защиту сердечно-сосудистой системы, учитывая, что ССЗ являются основной причиной смертности пациентов с МАЖБП [14, 15].

Среди множества фармакологических методов лечения СД, было продемонстрировано, что агенты из двух классов препаратов улучшают течение МАЖБП: тиазолидиндион (TZD) пиоглитазон и агонисты рецепторов GLP-1 (таблица 1) [16].

Что касается других классов гипогликемических препаратов, такие, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) и инсулин, могут улучшать стеатоз печени, но в настоящее время нет доказательств того, что они способствуют гистологическому улучшению стеатогепатита или фиброза.

Дополнительный положительный эффект тиазолидиндионов при МАЖБП

Пиоглитазон был первым средством для снижения уровня глюкозы в плазме крови, которое в РКП было рекомендовано для устранения НАСГ. Дозы пиоглитазона варьировались от 30 до 45 мг/день. Улучшение стеатогепатита было впервые отмечено подтверждения данной концепции в 6-месячном исследовании у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД [17]. За этим отчетом последовали дополнительные исследования продолжительностью от 6 до 36 месяцев в этой популяции [18, 19, 20].

В исследовании с самой большой продолжительностью (18 месяцев) Cusi K. et al. (2016) [17] лечили 101 пациента с преддиабетом или СД, пиоглитазоном или плацебо. У 51% пациентов в группе пиоглитазона наблюдалось разрешение НАСГ по сравнению с 19% в группе плацебо ($P < 0,001$). Лечение пиоглитазоном привело к снижению среднего балла фиброза, но доля пациентов с улучшением фиброза не достигла статистической значимости (39 против 25%, $P = 0,130$), хотя у меньшего числа пациентов наблюдалось прогрессирование фиброза по сравнению с плацебо (12 против 28%, $P =$

0,039). Пиоглитазон также доказал свою безопасность и эффективность в облегчении стеатогепатита у людей без СД [20, 21]. О пользе пиоглитазона также сообщалось в исследовании Huang J. et al. (2021) у лиц азиатской популяции [18]. У 90 пациентов с НАСГ, подтвержденным биопсией (только 23% из которых имели СД), лечение пиоглитазоном в течение 24 недель улучшило стеатогепатит (46,7 против 11,1% с плацебо, $P = 0,002$), хотя и не достигло конечной точки разрешения НАСГ (26,7 против 11,1%, $P = 0,1$). В группе пиоглитазона наблюдалось меньшее прогрессирование фиброза (6,7 против 33,3% с плацебо, $P = 0,02$) [18]. Совсем недавно, чтобы оценить аддитивный эффект витамина Е с пиоглитазоном, Bril F. et al. (2019) [19] сравнили витамин Е и витамин Е плюс пиоглитазон с плацебо у 105 пациентов с диабетом 2 типа и НАЖБП. Пиоглитазон, добавленный к витамину Е (но не только к витамину Е), достиг первичной конечной точки снижения ≥ 2 баллов в оценке активности МАЖБП (по двум различным гистологическим параметрам печени) без ухудшения фиброза и достиг разрешения НАСГ у 43% пациентов (по сравнению с 12% в группе

Таблица № 1
Результаты РКИ
фармакологических
методов лечения
СД 2 типа
у пациентов
с НАЖБП [16].

Лекарственное средство	Стеатоз	Стеатогепатит	Фиброз	Риск ССЗ
Пиоглитазон	Улучшает	Улучшает	Замедляет прогрессирование	Снижает риск
Агонисты рецепторов GLP-1	Улучшает	Улучшает	Замедляет прогрессирование	Снижает риск
Ингибиторы SGLT-2	Улучшает	Неизвестно	Неизвестно	Снижает риск

плацебо) ($P < 0,001$ для обоих). Мета анализ восьми РКИ с лечением тиазолидиндионами у пациентов с НАСГ, включая пять исследований с пиогли-тазоном, проведенный Musso G. et al. (2017) [22], подтвердил, что пиоглитазон (но не розигли-тазон) вызывает разрешение НАСГ (коэффициент шансов [OR] 3,65, 95% ДИ 2,32–5,74, $P < 0,001$) по сравне-нию с плацебо и улучшает фиброз печени на лю-бой стадии (OR 1,77, 95% ДИ 1,15–2,72, $P = 0,009$). Метаанализ Lian J. et al.(2021), сфокусированный на эффекте пиоглитазона у лиц с преддиабетом или СД и МАЖБП [23], сообщил об улучшении стеатоза и разрешении стеатогепатита (OR 1,78, 95% ДИ 1,05–3,04, $P = 0,03$), но не фиброза. В отличие от пиоглитазона, по данным Ratziu V. et al. (2008) розиглитазон не улучшает состояние при стеато-гепатите [24].

Пиоглитазон, производное тиазолидиндионов, является агонистом γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), использу-емым для лечения СД [25]. Он улучшает чувстви-тельность к инсулину и метаболизм глюкозы и ли-пидов, восстанавливая уровни свободных жирных кислот в плазме [10, 26] и обращая вспять атероген-ную дислипидемию за счет снижения уровня триг-лицеридов (ТГ) в плазме и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышения уровня холесте-рина ЛПВП [27]. Пиоглитазон повышает уровень адипонектина в плазме, что вместе со снижением висцерального жира и улучшением чувстви-тельности к инсулину способствует обращению вспять стеатогепатита [28]. Важным является тот факт, что пиоглитазон может вызывать дозозависимое уве-личение веса (1–2% при 15 мг/день и 3–5% при 45 мг/ день) [29]; поэтому особое значение имеет консуль-тирование по вопросам питания [9]. Для лиц, при-нимающих тиазолидиндионы, необходимы полные истории болезни и физические осмотры, поскольку некоторые пациенты могут испытывать увеличение веса из-за задержки жидкости, что будет очевидно в виде отеков нижних конечностей. Следует отме-тить, что улучшение стеатогепатита при приеме пиоглитазона было зарегистрировано при дозах 30–45 мг/день [16–21]. Кроме того, более низкие дозы пиоглитазона (15 мг/день) могут улучшить метаболизм глюкозы и липидов с минимальным увеличением веса [9, 1] в настоящее время данная дозировка также исследуется для лечения НАСГ.

Пиоглитазон замедляет прогрессирование от преддиабета к СД [30, 31] и снижает ССЗ у лю-дей с [32, 33] или без [31] СД. Общее восприятие тиазолидиндиона также меняется и с точки зре-ния кардиологических проблем [9,26,27,34] по-скольку он может замедлять прогрессирование

атеросклероза [35], улучшать диастолическую функцию левого желудочка и уменьшать эпикар-диальную жировую ткань [36]. Стандарты лечения диабета Американской диабетической ассоциации 2023 года предполагают использование пиогли-тазона для снижения риска цереброваскулярных событий и инфаркта миокарда у пациентов с ин-сультom в анамнезе, которые также имеют пре-диабет и резистентность к инсулину [11]. Однако пиоглитазон следует избегать у пациентов с сим-птоматической сердечной недостаточностью (СН) и поэтому он противопоказан при наличии хро-нической СН III и IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологиче-ской ассоциации (NYHA), поскольку, если лечение вызывает задержку жидкости, особенно в сочета-нии с высокодозной инсулинотерапией, оно мо-жет усугубить уже существующую СН и привести к клинической декомпенсации [29, 37, 38].

Однако в некоторых крупных рандомизирован-ных контролируемых исследованиях (РКИ) пио-глитазона не было зарегистрировано появления признаков СН у пациентов [9, 34]. При подозрении на СН необходимо провести надлежащее обследо-вание на выявление дисфункции миокарда. Вопрос о том, увеличивает ли пиоглитазон риск переломов костей, является спорным. В некоторых исследо-ваниях не сообщалось об увеличении риска [39], но в других было обнаружено увеличение риска при длительном его применении [40]. Этот резуль-тат может зависеть от длительности приема и дозы, а также может быть более значимым в группах с бо-лее высоким риском. В относительно небольшом 3-летнем проспективном исследовании у лиц с СД и НАСГ [41] была обнаружена более низкая плот-ность костей на уровне позвоночника (но не уве-личение переломов) у пациентов, принимавших пиоглитазон, по сравнению с пациентами в группе плацебо. Добавки кальция и витамина D могут предотвратить потерю костной массы и переломы, хотя эта стратегия требует дальнейшего тестиро-вания. Определение базового уровня минеральной плотности костей может быть рекомендован для людей с более высоким риском переломов.

Также в литературных источниках имеются раз-ногласия относительно риска развития рака мочево-го пузыря при приеме пиоглитазона. Современные литературные данные не подтверждают эту связь [31, 42, 43], однако из-за расхождений научных данных руководящие принципы управления по санитарно-му надзору за качеством пищевых продуктов и ме-дикаментов США — *Food and Drug Administration* (FDA) рекомендуют не использовать его у пациентов с активным раком мочевого пузыря [44].

Дополнительный положительный эффект ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) при МАЖБП

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), также известные как глиптины, относятся к классу инкретиновых миметиков — группе гормонов, которые вырабатываются организмом после приёма пищи и стимулируют секрецию инсулина. К инкретинам относятся пептидные гормоны, такие как глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP) и энтероглюкагон (также известный как глюкагоноподобный пептид-1; ГПП-1). В настоящее время в США доступны ингибиторы ДПП-4, такие как ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин, которые влияют на гомеостаз глюкозы, блокируя расщепление эндогенного GLP-1 и второго инкретинового гормона — GIP. Некоторые эффекты ингибиторов DPP-4 могут совпадать с эффектами аналогов GLP-1 (как упоминалось выше), но эти препараты, вероятно, оказывают дополнительное воздействие, повышая уровень гормонов, отличных от GLP-1. Ключевым преимуществом ингибиторов DPP-4 является их пероральный приём. В двух клинических исследованиях было показано, что ситаглиптин снижает уровень аланинаминотрансферазы [45, 46, 47] и улучшает гистологическую картину печени [45, 47] у пациентов с СД 2-го типа и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Благоприятное влияние на МАЖБП наблюдалось одновременно со снижением концентрации гликированного гемоглобина или тенденцией к снижению индекса массы тела (ИМТ). Для подтверждения этих результатов

и определения того, оказывают ли ингибиторы ДПП-4 устойчивое положительное воздействие на МАЖБП или НАСГ, потребуются дальнейшие исследования. Для определения эффективности ингибиторов DPP-4 при лечении МАЖБП, Dos Santos L. et al.(2021) провели мета-анализа 7 исследований. DPP-4 показала способность снижать АЛТ на 10,83 (95% ДИ 35,23–13,57) через 3 месяца и МД — 9,27 (95% ДИ 10,92–7,62) через 6 месяцев вмешательства, а также снижение гепатостеатоза по данным МРТ на 0,10 (95% ДИ 0,31–0,50); общая частота нежелательных явлений была очень низкой. Однако, из-за общего низкого качества взятых в метаанализ 7 исследований и неоднородности проанализированной популяции препарат DPP-4 не продемонстрировал эффективности в отношении маркеров воспаления или фиброза у пациентов с МАЖБП [48]. Однако следует отметить наличие противоречивых данных по поводу эффективности ингибиторов DPP-4 у пациентов с МАЖБП и НАСГ с СД 2 типа. Так, терапия саксаглиптином связана с повышенным риском или госпитализацией в связи с появлением симптомов СН. Еще один важный побочный эффект ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [49] или воспалительного заболевания кишечника [50] у взрослых пациентов с СД 2 типа. Поэтому в настоящее время сформировалась точка зрения на тактику взвешенного отношения к введению ингибиторов DPP-4 пациентам с МАЖБП на фоне СД 2 типа [51].

Дополнительный положительный эффект ингибиторов SGLT2 при МАЖБП

Ингибиторы SGLT2 являются еще одним важным классом агентов для лечения СД. Они являются мощными и селективными ингибиторами транспортеров глюкозы SGLT2 в проксимальных канальцах почек, которые отвечают за 90% отфильтрованной реабсорбции глюкозы, вызывая выделение глюкозы с мочой. Эти агенты улучшают контроль глюкозы, уровень липидов и артериальное давление; вызывают потерю веса; и, что особенно интересно, обеспечивают кардиоренальную защиту [52]. Фактически, в дополнение к лечению СД, ингибиторы SGLT2 доказали свою эффективность для лечения СН и хронической болезни почек у пациентов без СД. Эти агенты также увеличивают окислительную способность митохондрий и вызывают более высокие уровни β-гидроксibuтирата [53]. Их

основными побочными эффектами являются инфекции мочеполовых путей, осмотический диурез и диабетический кетоацидоз (редко у пациентов с СД) [52]. Androutsakos T. et al.(2022) при изучении эффектов ингибиторов SGLT2 за пределами СД и кардиопротекции оценили их влияние также на МАЖБП [54]. В РКИ, в которых в качестве первичного результата использовались изменения содержания ТГ в печени, измеренные с помощью МРТ (таблица 2), было показано, что ингибиторы SGLT2 снижают стеатоз печени.

Схожий результат наблюдался при использовании дапаглифлозина [55], эмпаглифлозина [56, 57, 58] и канаглифлозина [59]. Этот результат также оценивался в РКИ, в котором стеатоз печени определялся с помощью компьютерной томографии [62]

Таблица № 2
РКИ с применением ингибиторов SGLT2 у людей с СД 2 типа и МАЖБП [16]

Исследователи	ЛС	n	Продолжительность, недели	Потеря веса%	Снижение стеатоза
Cusi K. et al. (59)	Канаглифлозин	56	24	-3	18
Latva-Rasku A. et al. (55)	Дапаглифлозин	32	8	-3	13
Kahl S. et al. (56)	Эмпаглифлозин	84	24	-3	22
Gaborit B. et al. (57)	Эмпаглифлозин	56	12	-3	25
Elhini S. et al. (58)	Эмпаглифлозин	256	24	-7	31
Bolinder J. et al. (60)	Дапаглифлозин	80	24	-2	NS
Eriksson et al. (61)	Дапаглифлозин	84	12	-2	10

у 38 пациентов с СД, которые лечились дапаглифлозином (по сравнению с плацебо) в течение 12 недель и показали улучшение стеатоза. Похожая тенденция была отмечена в двух РКИ с эмпаглифлозином, в которых оценивался жир печени с помощью транзитной эластографии [63, 64].

Jang H. et al. (2024) при проведении ретроспективного нерандомизированного интервенционного когортного исследования с использованием Национальной базы данных информации о здоровье 80 178 корейцев с СД и сопутствующей НАЖБП (средний возраст 58,5 [11, 9] лет; 43 007 [53,6%] мужчин) у 4102 обследуемых наблюдали регрессию НАЖБП [65]. При сравнении с сульфонилмочевинами ингибиторы SGLT2 (скорректированное отношение рисков субраспределения [ASHR], 1,99 [95% ДИ, 1,75–2,27]), тиазолидиндионы (ASHR, 1,70 [95% ДИ, 1,41–2,05]) и ингибиторы DPP-4 (ASHR, 1,45 [95% ДИ, 1,31–1,59]) были связаны с регрессией

НАЖБП. Ингибиторы SGLT2 были связаны с более высокой вероятностью регрессии НАЖБП по сравнению с тиазолидиндионами (ASHR, 1,40 [95% ДИ, 1,12–1,75]) и ингибиторами DPP-4 (ASHR, 1,45 [95% ДИ, 1,30–1,62]). Только ингибиторы SGLT2 (ASHR, 0,37 [95% ДИ, 0,17–0,82]), а не тиазолидиндионы или ингибиторы DPP-4, были значительно связаны с более низкими показателями частоты неблагоприятных исходов, связанных с печенью, по сравнению с сульфонилмочевинной [65]. Iwamoto Y. et al. (2024) в экспериментальной работе на мышах, получавших диету с высоким содержанием жиров выявили, что комбинированная терапия ингибитором ДПП-4 анаглиптином и ингибитором SGLT2 лузеоглифлозином аддитивно улучшает гепатостеатоз подавляя отложение жира в печени посредством различных механизмов действия, а также противовоспалительного действия на ранней стадии стеатоза печени [66].

Дополнительный положительный эффект метформина при МАЖБП

Что касается метформина — пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов (диметилбигуанид). Механизм действия метформина связан с его способностью подавлять глюконеогенез, а также образование свободных жирных кислот и окисление жиров. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Метформин не влияет на количество инсулина в крови, но изменяет его фармакодинамику за счет снижения соотношения связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину, не показал улучшения стеатогепатита в контролируемых исследованиях парной биопсии [67, 68]. Метформин используется в качестве терапии первой линии при сахарном диабете 2 типа. Клинические исследования показали, что при использовании метформина для лечения СД 2 типа у людей с ожирением, он значительно снижает массу тела, андройдную и гиноидную жировую массу,

одновременно увеличивая общую мышечную массу. Более того, метформин может корректировать несколько компонентов метаболического синдрома, таких как нарушение толерантности к глюкозе и нарушение липидного обмена. Метформин также часто назначают не по назначению пациентам с этим заболеванием, поскольку было показано, что активация AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) связана с множеством полезных эффектов, включая снижение окислительного стресса и воспаление печени. Также было показано, что метформин приводит к скромному улучшению биохимии у пациентов с МАЖБП, не реагирующих на вмешательство в образ жизни. Он также улучшает уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологию печени у 25% пациентов с МАЖБП, что, вероятно, отчасти объясняется потерей веса. В настоящее время доказательств недостаточно, поэтому метформин не рекомендуется для лечения заболеваний печени у взрослых с МАЖБП.

Заключение

МАЖБП представляет собой серьёзную проблему, особенно в контексте её тесной связи с метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет 2 типа и ожирение. Своевременная диагностика и комплексное лечение МАЖБП, включая фармакотерапию, играют главную роль в предотвращении прогрессирования заболевания и развитии серьёзных осложнений, таких как НАСГ и фиброз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. Обсуждаемые в данном обзоре гипогликемические препараты, таких групп как — пиоглитазон, агонисты рецепторов GLP-1, ингибиторы DPP-4 и SGLT2, эти препараты не только помогают в нормализации уровня сахара в крови, но и демонстрируют благоприятное воздействие на жировую инфильтрацию печени и фиброз, что открывает новые перспективы в лечении МАЖБП.

Особенно перспективными показали себя препараты группы тиазолидиндионов (пиоглитазон), которые показывают положительные результаты в терапии НАСГ и могут снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибиторы GLP-1 и SGLT2 также демонстрируют потенциал в улучшении состояния печени и метаболического контроля, а ингибиторы DPP-4 предлагают дополнительную защиту без значительных побочных эффектов.

Таким образом, комбинированный подход, включающий как фармакотерапию, так и изменения образа жизни, может значительно улучшить исходы для пациентов с МАЖБП, обеспечив профилактику прогрессирования заболевания и снижение риска развития серьёзных метаболических и сердечно-сосудистых осложнений.

Литература | References

- Bhatt H.B, Smith R. J. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;101–8. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.03.
- 2.Younossi Z.M, Golabi P, Paik J.M et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023; 77:1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10:284–296. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00003-1.
- Sanyal A.J, Van Natta M.L, Clark J. et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2021; 385(17):1559–1569. doi: 10.1056/NEJMoa2029349.
- Kim Y., Chang Y., Ryu S. et al. NAFLD improves risk prediction of type 2 diabetes: with effect modification by sex and menopausal status. *Hepatology.* 2022; 76(6):1755–1765. doi: 10.1002/hep.32560.
- Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43(2):275–279. doi: 10.2337/dci19-0064.
- Kanwal F, Shubrook J.H, Younossi Z. et al. Preparing for the NASH epidemic: a call to action. *Diabetes Care.* 2021; 44(9):2162–2172. doi: 10.2337/dci21-0020.
- Gastaldelli A., Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep.* 2019; 1(4):312–328. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002.
- Budd J., Cusi K. Role of agents for the treatment of diabetes in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep.* 2020; 20(11):59. doi: 10.1007/s11892-020-01349-1.
- Cusi K., Isaacs S., Barb D., et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022; 28(5):528–562 doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
- ElSayed N.A, Aleppo G., Aroda V. R. et al.; American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes care.* 2023;1; 46(9):1722. doi: 10.2337/dc23-S004.
- Rinella M.E, Neuschwander-Tetri B.A, Siddiqui M. S. et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023; 77(5):1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
- Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., Raikhelson K. L., Okovityy S. V., Drapkina O. M., 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., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
- Russian Society for the Study of the Liver. [Clinical guidelines for non-alcoholic fatty liver disease]. (2024). Moscow: 2024.144 P. (in Russ.) Available at: <https://rsls.ru/files/KRNGBP2024.pdf>
Российское общество по изучению печени. Клинические рекомендации по неалкогольной жировой болезни печени (2024). М.:2024.144с. Режим доступа <https://rsls.ru/files/KRNGBP2024.pdf>
- Belfort R., Harrison S.A, Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006; 355(22):2297–307. doi: 10.1056/NEJMoa060326.
- Genua I., Cusi K. Pharmacological Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current and Future Therapies. *Diabetes Spectr.* 2024; 37(1):48–58. doi: 10.2337/dsi23-0012.
- Cusi K., Orsak B., Bril F. et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;6; 165(5):305–15. doi: 10.7326/M15-1774.
- Huang J. F., Dai C. Y., Huang C. F. et al. First-in-Asian double-blind randomized trial to assess the efficacy and safety of insulin sensitizer in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatol Int.* 2021; 15(5):1136–1147. doi: 10.1007/s12072-021-10242-2.
- Bril F., Biernacki D. M., Kalavalapalli S. et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2019; 42(8):1481–1488. doi: 10.2337/dc19-0167.
- Aithal G. P., Thomas J. A., Kaye P. V. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008; 135(4):1176–84. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.047.
- 21.Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K. V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(18):1675–85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
- Musso G., Cassader M., Paschetta E. et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(5):747. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9607.
- Lian J., Fu J. Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2022; 13:840299. doi: 10.3389/fendo.2021.615409.
- Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S. et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT). *Gastroenterology.* 2008; 135(1):100–110. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.078.
- Davies M. J., Aroda V. R., Collins B. S. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
- DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, et al. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2019; 16:133–143. doi: 10.1177/1479164118825376.
- Lebovitz H. E. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Curr Diab Rep.* 2019; 19(12):151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y.

28. Gastaldelli A., Sabatini S., Carli F. et al. PPAR- γ -induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. *Liver Int.* 2021; 41(11):2659–2670. doi: 10.1111/liv.15005.
29. Aronoff S., Rosenblatt S., Braithwaite S. et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study: the Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care.* 2000;23(11):1605–1611. doi: 10.2337/diacare.23.11.1605.
30. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D. C. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J. Med* 2011; 364(12):1104–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1010949.
31. Kernan W.N., Viscoli C. M., Furie K. L. et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016; 374(14):1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
32. Zhou Y., Huang Y., Ji X. et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(5): dgz252. doi: 10.1210/clinem/dgz252.
33. Dormandy J. A., Charbonnel B., Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9493):1279–1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
34. Nesti L., Tricò D., Mengozzi A. et al Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1):109. doi: 10.1186/s12933-021-01294-7.
35. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(13):1561–1573. doi: 10.1001/jama.299.13.1561.
36. Moody A. J., Molina-Wilkins M., Clarke G. D. et al. Pioglitazone reduces epicardial fat and improves diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(2):426–434. doi: 10.1111/dom.14885.
37. Mudaliar S., Chang A.R., Henry R. R. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract.* 2003; 9(5):406–416. doi: 10.4158/EP.9.5.406.
38. Jain R., Osei K., Kupfer S. et al. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(10):1388–1395. doi: 10.1592/phco.26.10.1388.
39. Pavlova V., Filipova E., Uzunova K. et al. Pioglitazone therapy and fractures: systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018; 18(5):502–507. doi: 10.2174/1871530318666180423121833.
40. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3):914–922. doi: 10.1210/jc.2016-3237.
41. Portillo-Sanchez P, Bril F, Lomonaco R, et al. Effect of pioglitazone on bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a 36-month clinical trial. *J Diabetes.* 2019; 11(3):223–231. doi: 10.1111/1753-0407.12833.
42. Lewis J.D., Habel L.A., Quesenberry C. P. et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA.* 2015; 314(3):265–277. doi: 10.1001/jama.2015.7996.
43. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(11):887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
44. Hampp C., Pippins J. Pioglitazone and bladder cancer: FDA's assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26(2):117–118. doi: 10.1002/pds.4154.
45. Yilmaz Y., Yonal O., Deyneli O. et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012; 75(2):240–244. PMID: 22870790.
46. Iwasaki T., Yoneda M., Inamori M. et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology.* 2011; 58(112):2103–2105. doi: 10.5754/hge11263.
47. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *Scientific World Journal.* 2012; 2012:496453. doi: 10.1100/2012/496453.
48. Dos Santos L. R., Duarte M. L., Peccin M. S. et al. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease — Systematic Review and Metanalysis. *Curr Diabetes Rev.* 2021; 17(5): e101120187811. doi: 10.2174/1573399816999201110195634.
49. Abrahams D., Douros A., Yin H. et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *bmj.* 2018;363: k4880. doi: 10.1136/bmj.k4880.
50. Abrahams D., Douros A., Yin H. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *bmj.* 2018;360: k872. doi: 10.1136/bmj.k872.
51. Sumida Y., Yoneda M., Tokushige K. et al. Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *International journal of molecular sciences.* 2020; 21(6):1907. doi: 10.3390/ijms21061907.
52. Xu B., Li S., Kang B., Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1):83. doi: 10.1186/s12933-022-01512-w.
53. Veelen A, Andriessen C, Op den Kamp Y. et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on substrate metabolism in prediabetic insulin resistant individuals: a randomized, double-blind crossover trial. *Metabolism.* 2023; 140:155396. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155396.
54. Androutsakos T., Nasiri-Ansari N., Bakasis A. D. et al. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6):3107. doi: 10.3390/ijms23063107.
55. Latva-Rasku A., Honka M. J., Kullberg J. et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care.* 2019; 42(5):931–937. doi: 10.2337/dc18-1569.
56. Kahl S., Gancheva S., Straßburger K. et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2020; 43(2):298–305. doi: 10.2337/dc19-0641.

57. Gaborit B., Ancel P., Abdullah A. E. et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1):57. doi: 10.1186/s12933-021-01237-2.
58. Elhini S.H, Wahsh E.A, Elberry A. A. et al. The impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15(12):1516. doi: 10.3390/ph15121516.
59. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(4):812–821. doi: 10.1111/dom.13584.
60. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J. et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3):1020–31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
61. Eriksson J., Lundkvist P., Jansson P. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2018; 61(9):1923–1934. doi: 10.1007/s00125-018-4675-2.
62. Phrueksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J. et al. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36(10):2952–2959. doi: 10.1111/jgh.15580.
63. Taheri H., Malek M., Ismail-Beigi F. et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther.* 2020; 37(11):4697–4708. doi: 10.1007/s12325-020-01498-5.
64. Chehrehgosha H., Sohrabi M.R, Ismail-Beigi F. et al. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Ther.* 2021; 12(3):843–861. doi: 10.1007/s13300-021-01011-3.
65. Jang H, Kim Y, Lee DH, et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med.* 2024; 184(4):375–383. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8029.
66. Iwamoto Y., Kimura T., Dan K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor additively ameliorate hepatic steatosis through different mechanisms of action in high-fat diet-fed mice. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26(6):2339–2348. doi: 10.1111/dom.15548.
67. Drzewoski J., Hanefeld M. The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin-The Good Old Drug. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14(2):122. doi: 10.3390/ph14020122.
68. Duell P., Welty F., Miller M. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(6): e168–e185. doi: 1161/ATV.00000000000000153.