

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ПРОБЛЕМА СОПРЯЖЕННОСТИ И ЭТАПНОСТИ РАЗВИТИЯ



© Е.В. Киселева*, Т.Ю. Демидова

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Широкая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета 2 типа (СД2), а также их взаимосвязи определяет необходимость прицельного рассмотрения данной патологии с целью оптимизации подходов к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП и СД2. Являясь компонентами метаболического синдрома, эти два заболевания во многом имеют схожие механизмы развития и прогрессирования, синергично повышая риск неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов. Несмотря на общность патофизиологических механизмов, актуальным остается вопрос о последовательности развития НАЖБП и СД2.

По результатам анализа литературы выделено две основных теории: алиментарная и метаболическая. Согласно алиментарной теории, первичным звеном патогенеза выступают ожирение и сопряженное с ним избыточное накопление свободных жирных кислот и триглицеридов в печени, приводящее впоследствии к инсулинорезистентности и развитию СД2. В противоположность этому, в метаболической теории в качестве первичного удара рассматривается сопутствующая диабету инсулинорезистентность, которая независимо от ожирения создает предпосылки для повреждения печени. Помимо этого, в обзоре уделено особое внимание рассмотрению новой концепции — метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), рассматриваемой в качестве печеночного компонента метаболического синдрома. В рамках данной концепции выделяют различные клинические фенотипы НАЖБП, определяющие путь, по которому развиваются рассматриваемые заболевания. В заключение в обзоре обсуждается патогенетически обоснованная терапия, акцент в которой сделан на преодоление инсулинорезистентности, коррекцию атерогенной дислипидемии и восстановление структуры и функции клеток печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет 2 типа; ожирение; инсулинорезистентность; метаболический синдром; МАЖБП.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE PROBLEM OF CONJUNCTION AND PHASING

© Elizaveta V. Kiseleva*, Tatyana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia, Moscow, Russia

The widespread prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), as well as their combination, determines the need for a targeted analysis of this pathology in order to optimize approaches to the diagnosis and treatment of patients with NAFLD and T2DM. As components of the metabolic syndrome, these two diseases have largely similar mechanisms of development and progression, simultaneously increasing the risk of adverse outcomes in comorbid patients. Despite the common pathophysiological mechanisms, the question of the development of NAFLD and T2DM remains significant.

Upon conducting literature analysis, two main theories have been identified: alimentary and metabolic. According to the alimentary theory, the primary link in the pathogenesis is obesity and the associated excessive accumulation of free fatty acids and triglycerides in the liver, which subsequently leads to insulin resistance and the development of T2DM. In contrast, the metabolic theory considers diabetes-related insulin resistance as the first hit, which, regardless of obesity, creates preconditions for liver damage. In addition, the review focuses on the consideration of the new concept of Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) as a hepatic manifestation of the metabolic syndrome and considers the clinical phenotypes identified within this pathology. In conclusion, pathogenically based treatment goals in patients with NAFLD and T2DM are overcoming insulin resistance, correcting atherogenic dyslipidemia, and restoring the structures and functions of liver cells.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; obesity, insulin resistance; metabolic syndrome; MAFLD.

ВВЕДЕНИЕ

Мы живем в эпоху, когда на смену инфекционным болезням как основным причинам смерти в экономически развитых странах пришли хронические неинфекционные заболевания, среди которых значимое место

отводится кардиометаболической патологии. Массовая урбанизация и стремительно меняющийся в связи с этим уклад жизни не могли не отразиться на показателях здоровья населения. Тяжелое бремя метаболических нарушений и их последствий вынуждает врачей всех специальностей все чаще поднимать данную тему [1].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В 1922 г. G.F. Lang сделал заключение о том, что между артериальной гипертензией и ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой имеется четкая связь, что позднее было подтверждено многочисленными исследованиями [2, 3]. Позднее, в 1988 г., G.M. Reaven ввел понятие «метаболический синдром X», который включал инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидотеинемии, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию [4].

Сегодня же накопленные знания позволяют значительно шире смотреть на проблему метаболического синдрома (МС), прицельно рассматривать те или иные факторы риска и выбирать более персонализированные подходы к диагностике и лечению.

В рамках данного обзора проведен анализ актуальных теорий патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета 2 типа (СД2), в которых основное место отводится инсулинорезистентности и ожирению. Поиск литературы проводился по ключевым словам «неалкогольная жировая болезнь печени», «сахарный диабет 2 типа», «инсулинорезистентность» и «ожирение» в базах Pubmed и Elibrary.ru за период с 1998 по 2021 гг.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА КАК КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Одним из заболеваний, ассоциированных с МС, является НАЖБП [5, 6]. Согласно последним клиническим рекомендациям Научного Общества Гастроэнтерологов России (НОГР) и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов (РНМОТ), НАЖБП представляет собой хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [7].

На сегодняшний день распространенность НАЖБП составляет 25%, причем наблюдается устойчивая тенденция к неуклонному росту данного показателя [8]. Настораживает тот факт, что НАЖБП уже сегодня является ведущей в этиологии хронических заболеваний печени по всему миру. При этом зачастую она склонна прогрессировать в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), а также повышать риск как общей, так и ассоциированной с заболеваниями печени смертности. Более того, НАЖБП и ее последствия наиболее часто приводят к необходимости трансплантации печени [9].

Итак, как было сказано выше, НАЖБП ассоциирована с метаболическими нарушениями, причем, по некоторым данным, она сама представляет собой МС, являясь его печеночным компонентом [10, 11]. Так, в 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее врачам всех специальностей новую дефиницию — МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease) [12]. Данное определение в полной мере отражает как связь жирового гепатоза с метаболическими нарушениями, так и саму

многогранность данного заболевания, оказывающего влияние на другие системы органов и имеющего последствия далеко за пределами печени.

Одна из вершин айсберга метаболических нарушений, активно обсуждаемая сегодня в медицинском сообществе, — это НАЖБП, или, как мы теперь вправе ее называть, МАЖБП. Другой не менее серьезной проблемой, сопряженной с МС, является СД2. Так, в 2019 г. численность пациентов с диабетом в возрасте от 20 до 79 лет составила 463 млн [13]. В то же время, по прогнозам Международной Диабетической Федерации, к 2030 г. каждый десятый взрослый будет страдать СД2. [14]. Связывая диабет с заболеваниями печени, стоит отметить, что частота встречаемости НАЖБП среди пациентов с СД2 в два раза выше, чем в общей популяции, что в цифрах составляет 55,5% [15].

Стоит отметить, что в рутинной эндокринологической практике патология печени у пациентов с диабетом зачастую остается в тени [16]. Отсутствие должной настороженности со стороны врача первичного звена имеет свои последствия. Сочетание этих двух патологий не только повышает риск развития более тяжелой формы НАЖБП и ассоциированных с данным состоянием госпитализаций, но также затрудняет достижение гликемического контроля у лиц с диабетом и способствует развитию атерогенной дислипидемии [17].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Таким образом, СД2 и НАЖБП зачастую сосуществуют друг с другом, синергично повышая риск неблагоприятных исходов среди затронутых данной проблемой лиц [18–22]. При этом ядром такой многоликой проблемы, как МС, является печень. Будучи главным органом, регулирующим углеводный и жировой обмен, печень объединяет НАЖБП и СД2. Инсулинорезистентность и ожирение — те два патологических состояния, которые в качестве одного из основных органов-мишеней выбирают именно печень. Однако актуальным остается вопрос последовательности и механизмов развития обменных нарушений при НАЖБП и СД2: идут ли эти два заболевания параллельно, отягощая течение МС и повышая таким образом риск сердечно-сосудистой смертности (ССС), или же они являют собой цепочку последовательных этапов одного метаболического континуума.

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Краеугольным камнем проблемы взаимосвязи НАЖБП и СД2, как было сказано выше, являются ожирение и инсулинорезистентность. Хотя ожирение, безусловно, принято считать предиктором развития множества заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии, ишемической болезни сердца и некоторых видов рака, однако СД2 наиболее прочно ассоциируется с высоким индексом массы тела (ИМТ). Так, ожирение затрагивает порядка 44% лиц, страдающих СД2 [23]. Другая сторона медали — инсулинорезистентность. Лежащая в основе СД2, она относится к одному из обязательных компонентов МС [24]. Наряду с диабетом НАЖБП также

приписывают инсулинорезистентность как один из основных механизмов развития данного заболевания, что выражается как в нарушении углеводного, так впоследствии и жирового обмена, результатом чего и является накопление липидов в клетках печени [25–27].

АЛИМЕНТАРНАЯ ТЕОРИЯ

Согласно одной из современных теорий, избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) при НАЖБП приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию инсулинорезистентности, что, в свою очередь, ведет к постепенному нарушению секреции инсулина и манифестации СД2 [28].

Данная теория, казалось бы, простая для понимания, с легкостью объясняет последовательность этапов одного и того же процесса, где диабет рассматривается как закономерное продолжение жировой инфильтрации печени. Описанную теорию можно назвать алиментарной, так как в соответствии с ней избыточное накопление липидов в печени связано с их непосредственным поступлением извне [29]. Действительно, НАЖБП выявляется у 100% больных с абдоминальным ожирением и МС [30], при этом у 20–47% среди них имеет место неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — прогностически более злокачественная форма НАЖБП [31].

Более подробно механизм влияния алиментарного фактора и, как следствие, ожирения на печень и углеводный обмен представляется следующим образом.

I. Стеатоз печени.

Избыточное потребление богатой животными жирами и легкоусвояемыми углеводами пищи приводит к поступлению большого количества СЖК из желудочно-кишечного тракта в кровоток и затем в ткани. Происходит накопление липидов, выражающееся в гипертрофии и гиперплазии адипоцитов. Жировая ткань, обладая функцией эндокринной железы, изменяет свою секреторную активность и начинает продуцировать большое количество медиаторов воспаления (фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), СЖК, интерлейкин-6 и др.), вызывая развитие медленно прогрессирующего хронического воспаления [32]. Данный процесс также сопровождается избыточным поступлением СЖК в портальную систему и печень. Возникает дисбаланс между поступлением липидов в печень, их синтезом и утилизацией, что проявляется накоплением в гепатоцитах жировых вакуолей, содержащих триглицериды, то есть развитием стеатоза [33].

II. Стеатогепатит и инсулинорезистентность.

Активно секретируемые жировой тканью медиаторы воспаления непосредственно повреждают мембраны гепатоцитов, вызывая активацию цитохрома P450, усиливая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и индуцируя развитие оксидативного стресса, что повреждает клетки печени. Происходят гибель гепатоцитов по механизму апоптоза и некроза, а также накопление фиброзной ткани. Хроническое воспаление в печени постепенно приводит к развитию НАСГ [34, 35].

В то же время TNF- α в адипоцитах и гепатоцитах активирует ингибитор каппа-киназы-бета (I κ B β), что ведет к фосфорилированию инсулинового рецептора 1-го типа

(ISR-1), уменьшению его сродства к инсулину и, следовательно, к инсулинорезистентности. Инсулинорезистентности способствует и избыточное поступление СЖК в печень, также блокирующих связывание инсулина с мембраной гепатоцитов.

В патогенез прогрессирования НАЖБП и инсулинорезистентности также вовлечены вырабатываемые в печени гепатокины — белки, которые влияют на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга [36]. Так, гепатокин фетуин-А, активно синтезируемый при выраженном накоплении СЖК в печени, значительно усиливает воспаление печеночной ткани и вызывает развитие инсулинорезистентности как в самой печени, так и в мышцах. Это происходит за счет ингибирования гепатокином тирозинкиназной активности рецептора инсулина, что приводит к нарушению его аутофосфорилирования и инсулинового сигналинга в периферических тканях. Так, в масштабном проспективном когортном исследовании EPIC-Potsdam было установлено, что фетуин-А является независимым предиктором развития СД2 [37].

Помимо этого, возможным патофизиологическим звеном развития инсулинорезистентности при воспалении могут быть толл-подобные рецепторы (TLR). Они являются как бы связующим звеном между врожденным, адаптивным иммунитетом и клеточным повреждением. Ряд исследований, проведенных в условиях *in vitro*, показывает связь активности TLR4 с развитием инсулинорезистентности [38]. СЖК, уровень которых повышен при ожирении, являются лигандами для TLR4. Данный рецептор экспрессируется моноцитами, которые, инфильтрируя жировую ткань, становятся тканевыми макрофагами и секретируют хемокины, потенцируя воспаление и ингибируя инсулиновый сигналинг за счет активации I κ B β [39].

Состояние инсулинорезистентности вызывает развитие относительной системной гиперинсулинемии, которая, с одной стороны, является компенсаторной, обеспечивая своего рода преодоление инсулинорезистентности, а с другой стороны, данное состояние усиливает метаболические нарушения в организме, приводя в конечном счете к развитию СД2 [40].

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ

С другой стороны, имеющиеся данные о том, что стеатоз печени ассоциируется с инсулинорезистентностью независимо от ИМТ, общего и абдоминального ожирения, ставит под сомнение алиментарную теорию, где первичным звеном патогенеза является именно дисбаланс между поступившими/синтезируемыми липидами и их утилизацией, то есть алиментарный фактор [41]. В соответствии с данной теорией периферическая инсулинорезистентность сама по себе инициирует избыточный синтез и аккумуляцию СЖК в клетках печени, создавая предпосылки для их дальнейшего повреждения и развития на этом фоне НАСГ по вышеописанной схеме. Снижение чувствительности к инсулину может осуществляться различными путями в зависимости от ткани: если в адипоцитах в основном снижается плотность инсулиновых рецепторов, то в мышцах наблюдается уменьшение тирозинкиназной активности, что приводит к нарушению поглощения глюкозы [32].

В чем выражается влияние эффектов инсулина на жировую ткань в норме? У инсулинчувствительных пациентов постпрандиальный подъем концентрации инсулина приводит к снижению активности липазы в жировой ткани, то есть подавлению липолиза. Это выражается в снижении концентрации СЖК в плазме крови и, как следствие, уменьшении поступления данных субстратов в печень. Состояние инсулинорезистентности в корне меняет ситуацию: инсулинзависимого ингибирования липолиза не происходит, а значит, избыток СЖК «атакует» гепатоциты [42]. В свою очередь, усиленное поступление длинноцепочечных жирных кислот в печень предрасполагает к развитию печеночной инсулинорезистентности, что компенсируется стимуляцией печеночного глюконеогенеза и повышенным выбросом глюкозы печенью [43]. Таким образом, параллельно с повышением уровня инсулина растет и уровень глюкозы плазмы крови. Одновременно с активацией глюконеогенеза в печени наблюдается снижение синтеза гликогена, а также β -окисления СЖК, результатом чего является накопление триглицеридов в гепатоцитах. Синтез липидов в печени стимулируется избытком поступающих к гепатоцитам длинноцепочечных жирных кислот. В ходе этого синтеза активно образуются промежуточные липиды, обеспечивающие, наряду с другими вышеописанными механизмами, восстановление и повреждение клеток печени [44].

В исследовании Petersen и соавт. введение глюкозы инсулинорезистентным пациентам вызывало в печени липогенез *de novo*, чего не наблюдалось в контрольной группе пациентов с сохраненной чувствительностью к инсулину. Также у пациентов первой группы выявлялось повышение уровня ТГ и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, в то время как медиаторы воспаления и содержание внутрибрюшного жира не различались в обеих группах.

Итак, согласно метаболической теории, инсулинорезистентность и СД2 сами по себе могут вызывать или же усугублять течение НАЖБП, причем независимо от наличия воспаления и абдоминального ожирения [45].

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ФЕНОТИПОВ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ)

Как было сказано выше, в предложенной в 2020 г. новой концепции МАЖБП акцент сделан на взаимосвязи жирового гепатоза с МС, а потому данная модель более точно характеризует патогенез жирового гепатоза и создает предпосылки для персонализированных подходов к лечению данной когорты пациентов. Тем не менее еще одним важным заключением, следующим из консенсуса, является гетерогенность клинических фенотипов пациентов с НАЖБП (МАЖБП) [12].

Так, хотя НАЖБП стойко ассоциируется с ожирением, не каждый пациент, страдающий ожирением, имеет или впоследствии развивает жировой гепатоз [46]. Известны случаи так называемого метаболически здорового ожирения, хотя, стоит отметить, на сегодняшний день стандартной дефиниции «метаболическому здоровью» не существует. В то же время около 30% людей, имеющих нормальный вес, являются метаболически нездоровы-

ми. Что касается инсулинорезистентности, то и она, несмотря на ее значимый вклад в развитие НАЖБП, может отсутствовать у части пациентов. Описанные особенности представляют собой так называемый «худой» клинический фенотип НАЖБП [47], который наиболее часто ассоциируется с наличием однонуклеотидных полиморфизмов в определенных генах. Однако можно ли в таком случае быть спокойным за прогноз у данной группы пациентов? Отнюдь нет. Как «метаболически здоровые» пациенты с ожирением, так и представители «худой» НАЖБП имеют повышенный кардиометаболический риск, а потому нуждаются в тщательном наблюдении и своевременно начатой терапии. Это было показано в многочисленных крупномасштабных когортных исследованиях [48–50].

ЗА ПРЕДЕЛАМИ ПЕЧЕНИ: АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

В чем проявляется однонаправленное влияние СД2 и НАЖБП на сердечно-сосудистую патологию? Главным «героем» и здесь является печень. Высокая концентрация СЖК в печени, наблюдаемая при рассмотрении как метаболической, так и алиментарной теорий, ассоциируется с накоплением в ней ТГ и синтезом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Этот дисбаланс и лежит в основе атерогенной дислипидемии, значительно ухудшающей прогноз пациентов с СД2 и НАЖБП [17, 51].

ОБЩИЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ В ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Точками приложения в лечении НАЖБП и СД2 являются инсулинорезистентность и ожирение, в том числе и жир в самой печени [52]. В силу многокомпонентности и сложности рассматриваемой патологии лечение данной когорты пациентов является междисциплинарным подходом, основными принципами которого стоит считать преодоление инсулинорезистентности, коррекцию атерогенной дислипидемии, уменьшение жира и восстановление функции печени.

Важность немедикаментозной терапии невозможно переоценить. Несмотря на достаточно широкий выбор представленных на рынке фармакологических препаратов, действие которых направлено на ассоциированные с патологией печени состояния, стандартных, единых подходов к лечению самой НАЖБП не существует [33]. Кроме того, ни один из рассматриваемых препаратов не оценивался в III фазе клинических исследований, в связи с чем однозначно рекомендовать ту или иную фармакотерапию следует с осторожностью, так как любой назначенный препарат будет применяться в таком случае *off-label* [52]. В связи с этим модификация образа жизни представляется очевидным и доказанно эффективным путем терапии НАЖБП и СД2, а также их сочетания [53].

Немедикаментозное лечение заключается главным образом в снижении массы тела, чего можно достичь двумя путями: пересмотром количественного и качественного состава рациона питания и увеличением уровня физической активности. Стоит отметить, что при снижении массы тела на 10–15% от исходного уровня уже

происходят повышение чувствительности мышечной ткани к инсулину, регресс системной гиперинсулинемии и уменьшение количества висцерального жира [30, 54]. Более того, в ряде исследований было показано положительное влияние физической активности на жировой обмен и стеатоз печени даже в отсутствие выраженного снижения массы тела и изменения рациона питания [55]. Важно отметить, что как аэробные, так и силовые тренировки имеют преимущество по сравнению с их отсутствием, что позволяет пациентам с рассматриваемой патологией выбирать наиболее предпочтительный для них род занятий и, соответственно, на длительный срок сохранять достигнутые в модификации образа жизни результаты [7, 52, 56]. Таким образом, физические нагрузки следует считать одним из ключевых моментов в немедикаментозной терапии инсулинорезистентности и ожирения как основных звеньев патогенеза НАЖБП и СД2.

Поднимая вопрос питания, стоит отметить, что идеальной и в то же время универсальной формулы не существует. Однако гипокалорийное питание у пациентов с избыточной массой тела, а также коррекция качественного состава пищевого рациона у лиц с нормальным ИМТ являются необходимыми условиями, способствующими нормализации показателей углеводного и липидного обмена [7].

Безусловно, медикаментозную терапию инсулинорезистентности невозможно представить без назначения инсулиносенситайзеров. К таковым относится препарат из группы бигуанидов метформин. Основным механизмом их действия заключается в повышении чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину за счет активации в них цАМФ-киназы, следствием чего является подавление глюконеогенеза и повышение утилизации глюкозы мышечной тканью. Помимо воздействия на углеводный обмен, препарат из группы бигуанидов метформин потенциально способен приводить к снижению аккумуляции ТГ в печени и уменьшению ассоциированного с ожирением хронического воспаления в жировой ткани [57]. Однако на сегодняшний день данных, свидетельствующих в пользу его применения в комплексной терапии НАЖБП и инсулинорезистентности, недостаточно. Более перспективным видится применение тиазолидиндионов и их представителя пиоглитазона. Ряд исследований показывает, что на фоне его приема происходит не только улучшение гистологической картины печени, но и нормализация уровня аланинаминотрансферазы и коррекция инсулинорезистентности. Тем не менее длительная терапия пиоглитазоном вызывает опасения вследствие широкого спектра возможных побочных эффектов [52]. Стоит отметить, что препараты данной группы (бигуаниды, тиазолидиндионы) не рекомендуется назначать в отсутствие диагностированного предиабета и диабета, что ограничивает их использование в группе пациентов с НАЖБП без диабета [32].

С точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП и СД2 патогенетически обоснованным считается назначение липидснижающих препаратов. Наиболее широко среди них применяются ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины). Тем не менее стоит отметить, что, несмотря на высокую распространенность атерогенной дислипидемии среди пациентов с СД2 и НАЖБП, применять статины следует

с осторожностью в связи с их повышенным риском гепатотоксичности [7, 52].

Учитывая механизмы развития жирового гепатоза и диабета, для которых основным органом-мишенью является печень, перспективным направлением следует считать коррекцию функции гепатоцитов. Одним из путей решения данной задачи может служить назначение эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Их мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, в результате чего происходит замещение дефектов и восстановление барьерной функции липидного слоя мембран гепатоцитов. Благодаря снижению вязкости клеточных мембран происходит изменение функциональной активности встроенных в мембрану рецепторных белков, в том числе рецепторов инсулина [33]. В семи рандомизированных клинических исследованиях был подтвержден долгосрочный благоприятный эффект данных препаратов в лечении стеатоза печени по данным биопсии, УЗИ и КТ печени [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на сопряженность НАЖБП и СД2, вопрос о последовательности их развития остается открытым. На основании рассмотренных в обзоре метаболической и алиментарной теорий можно сделать вывод о том, что пути и этапность развития СД2 и НАЖБП могут быть различны, преобладавая в зависимости от клинического фенотипа пациента. Учитывая высокую частоту сочетанности данных заболеваний как основных проявлений нарушения жирового и углеводного обмена, а также возможность взаимовлияния одного процесса на другой, следует обращать более пристальное внимание на обе группы пациентов и помнить: СД2 — это не только нарушение углеводного обмена, ровно так же, как НАЖБП не ограничивается нарушениями жирового обмена в гепатоцитах. Преодоление инсулинорезистентности, коррекция атерогенной дислипидемии и восстановление клеток печени представляются в таком случае той комбинацией, которая может быть применена у большинства затронутых проблемой НАЖБП и СД2 пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы работы сообщают, что потенциальных и явных конфликтов интересов (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), связанных с рукописью, не существует.

Участие авторов. Демидова Т.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Киселева Е.В. — обзор публикаций по теме статьи, участие в написании статьи, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. B Who.int [Internet]. The top 10 causes of death [cited 2020 9 Dec]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Ротберг Г.Е., ред. *Метаболический синдром*. — М.: МЕД-М54 пресс-информ; 2007. [Rothberg GE, ed. *Metabolic syndrome*. Moscow: MED-M54 press-inform; 2007. (In Russ.).]
3. Ланг Г.Ф. *Гипертоническая болезнь*. — Л.: Медгиз; 1950. [Lang GF. *Hypertonic disease*. Leningrad: Medgiz; 1950. (In Russ.).]
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
5. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, et al. The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. *Metabolism*. 2010;59:671-676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.09.012>
6. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 757-765. [Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757-764. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
7. Лазабник 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. — Т. 1. — №1. — С. 4-52. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, 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: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
8. Younossi ZM, Koenig AB, 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: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
9. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-1586. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28785>
10. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S104-S112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.009>
11. Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1705-1725. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36572>
12. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
13. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. Brussels: IDF; 2019; 176 p.
14. Idf.org [Internet]. *One adult in ten will have diabetes by 2030*. International Diabetes Federation [cited 2011 Nov 14]. Available from: <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>
15. Younossi ZM, 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: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
16. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-1218. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2247>
17. Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(2):239-241. doi: <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.10.21>
18. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes [published correction appears in *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;2(6):522]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):262-265. doi: [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00014-x](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00014-x)
19. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1224-1229.e12292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.007>
20. Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):3017-3023. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2743-5>
21. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792-798. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22429>
22. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-1292. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>
23. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies — EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-492. doi: <https://doi.org/10.1159/000480525>
24. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.189>
25. Bae JC, Cho YK, Lee WY, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2389-2395. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.275>
26. 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;283(4):356-370. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12719>
27. Manchanayake J, Chitturi S, Nolan C, Farrell GC. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):510-516. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06528.x>
28. 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. [Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskiy Arhiv*. 2017;89(2):59-65 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789259-65>
29. De Bruyne RM, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatol Int*. 2010;4(1):375-385. Published 2010 Jan 29. doi: <https://doi.org/10.1007/s12072-009-9160-z>
30. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // *Лечащий врач*. — 2010. — №2. — С. 18-24. [Drapkina OM, Korneyeva ON, Ivashkin VT. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome: focus on essential phospholipids. *Lechashchii vrach [Therapist]*. 2010;2: 43-45. (In Russ.).]
31. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
32. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 48-55. [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9759>
33. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени — взаимосвязи с метаболическим синдромом // *Русский Медицинский Журнал*. — 2018. — Т. 1. — №1. — С. 34-40. [Babenko AYU, Laevskaya MYU. Non-alcoholic fatty liver disease — relationships with metabolic syndrome. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018;1(1):34-40. (In Russ.).]

34. Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43(1):173-81.
35. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450-455. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00271-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00271-5)
36. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367-1393. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>
37. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(10):2762-7. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-0538>
38. Hussey SE, Liang H, Costford SR, et al. TAK-242, a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, unveils similarities and differences in lipopolysaccharide- and lipid-induced inflammation and insulin resistance in muscle cells. *Biosci Rep*. 2012;33(1):37-47. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20120098>
39. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., и др. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 56-63. [Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):56-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10336>
40. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Русский Медицинский Журнал*. — 2001. — №2. — С. 56-8. [Butrova SA. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment approaches. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2001;2:56-8. (In Russ.)].
41. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023-3028. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8638>
42. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;36(11):1563-1579. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13185>
43. Павленко О.А. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — Т. 1. — №1. — С. 60-66. [Pavlenko OA. Obesity as a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):60-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-1-60-66>
44. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-342. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335-342 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>
45. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(31):12587-12594. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0705408104>
46. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
47. Das K, Chowdhury A. Lean NASH: distinctiveness and clinical implication. *Hepatol Int*. 2013;7 Suppl 2:806-813. doi: <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9477-5>
48. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-724. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2)
49. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429-1437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>
50. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(5):397-406. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx448>
51. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Справочник поликлинического врача*. — 2008. — № 3. — С. 71-74. [Drapkina OM. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2008;3:71-74 (In Russ.)]
52. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
53. Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol*. 2015;7(16):2041-2052. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i16.2041>
54. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*. 2000;21(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2000-8847>
55. Golabi et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6318-6322
56. Wang ST, Zheng J, Peng HW, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):66. Published 2020 Mar 12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01204-3>
57. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2863. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19102863>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Киселева Елизавета Владимировна [Elizaveta V. Kiseleva]**; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0217-9246>; e-mail: elizakiseleva10@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Yu. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 313-319. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12758>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):313-319. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12758>