

Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени: клинко-инструментальное парное исследование

А.Н. Сасунова, А.А. Гончаров[✉], К.М. Гаппарова, В.А. Исаков

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние сахарного диабета 2-го типа (СД 2) на тяжесть стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Для проведения парного исследования «случай-контроль» из 2989 пациентов, проходивших обследование в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», сформированы пары, совпадающие по полу и возрасту, распределенные по группам: НАЖБП + СД 2+ ($n=313$), НАЖБП + СД 2- ($n=313$) и контрольная группа пациентов без НАЖБП и без СД 2 ($n=313$). Выраженность стеатоза печени определялась при помощи измерения контролируемого параметра затухания ультразвуковой волны, выраженность фиброза печени оценивалась при помощи определения показателя эластичности печени. Состав тела пациентов изучался с использованием биоимпедансометрии. Показатели липидного и углеводного обмена, а также активность ферментов печени в сыворотке крови определялись стандартными биохимическими методами.

Результаты. При сравнении антропометрических показателей в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2-, а у последней – по сравнению с контрольной группой оказались выше масса тела, индекс массы тела, окружность талии и бедер, соотношение талии к бедрам. При этом в группах НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2- объем жировой массы прямо коррелировал с уровнем триглицеридов крови ($r=0,21$), гликированного гемоглобина ($r=0,32$), глюкозы крови натощак ($r=0,35$) и обратно – с липопротеидами высокой плотности ($r=-0,19$). При оценке выраженности стеатоза и фиброза печени в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- тяжелая степень стеатоза (S3, 78% против 59,4%; $p<0,001$) и тяжелая степень фиброза печени (F4, 8% против 2,6%; $p<0,001$) встречались чаще. При этом у 70% пациентов группы НАЖБП + СД 2- по данным эластографии фиброз печени отсутствовал (F0), в то же время в группе НАЖБП + СД 2+ в эту категорию попадали только 43,2% пациентов ($p<0,0001$).

Заключение. При присоединении к НАЖБП СД 2 наблюдается увеличение общей жировой массы, выраженности стеатоза и фиброза печени и связанного с ними ухудшения показателей липидного обмена. Более чем у 1/2 таких пациентов имеется фиброз печени различных стадий, что указывает на прогрессирующий характер заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, фиброз печени, стеатоз печени

Для цитирования: Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Гаппарова К.М., Исаков В.А. Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени: клинко-инструментальное парное исследование. Терапевтический архив. 2024;96(8):764–770. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202810

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание печени в мире, которое считается метаболически обусловленным и алиментарно-зависимым. НАЖБП и сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) являются состояниями, которые часто сосуществуют и могут действовать синергически, приводя к неблагоприятным последствиям [1]. В основе обоих заболеваний лежат ожирение и синдром инсулинорезистентности. Согласно исследованиям НАЖБП встречается у 70% пациентов с диабетом [2]. НАЖБП принято рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома (МС). Как правило, степень стеатоза печени коррелирует с уровнем печеночных ферментов в сыворотке крови, а также другими проявлениями МС. У пациентов с СД 2 чаще, чем у лиц, не страдающих диабетом, наблюдаются развитие стеатоза печени, а также более высокий уровень печеночных трансаминаз [3].

Сочетание НАЖБП и СД 2 увеличивает вероятность развития осложнений диабета (включая как макро-, так и микрососудистые осложнения) [4], увеличивает риск развития тяжелых форм НАЖБП, в том числе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а также цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и риск смертности [5].

Несмотря на распространенность и высокую социальную значимость НАЖБП, высокоэффективных медикаментозных методов лечения заболевания в настоящее время не существует. Согласно исследованиям применение витамина E (800 МЕ/сут) у пациентов с НАСГ позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36% пациентов (21% в группе плацебо) [6]. Однако применение витамина E у пациентов с СД в настоящее время не рекомендовано.

Цель исследования – оценить распространенность различных форм НАЖБП у пациентов с СД и без него.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гончаров Алексей Александрович – аспирант отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии. E-mail: thisalexis@gmail.com

Сасунова Армида Нисановна – врач отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

Гаппарова Камилат Минкаиловна – канд. мед. наук, зав. отделением реабилитационной диетотерапии

Исаков Василий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

[✉]Alexey A. Goncharov. E-mail: thisalexis@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8099-8602

Armida N. Sasunova. ORCID: 0000-0001-8896-5285

Kamilat M. Gapparova. ORCID: 0000-0003-1223-8545

Vasily A. Isakov. ORCID: 0000-0002-4417-8076

The relationship between diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a clinical and instrumental paired study

Armida N. Sasunova, Alexey A. Goncharov[✉], Kamilat M. Gapparova, Vasily A. Isakov

Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the impact of type 2 diabetes mellitus (DM2) on the severity of liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. To conduct a paired case-control study 2989 patients were examined at the Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Pairs were matched by gender and age and distributed into groups: NAFLD + DM2+ ($n=313$), NAFLD + DM2- ($n=313$) and a control group of patients without NAFLD and without DM2 ($n=313$). The severity of liver steatosis was determined by measuring the controlled attenuation parameter. The severity of liver fibrosis was determined by measuring the liver stiffness measurement. Body composition of the patients was determined using bioimpedance measurements. Indicators of lipid and carbohydrate metabolism, and the serum activity of liver enzymes was determined by standard biochemical methods.

Results. In NAFLD + DM2+ group compared to NAFLD + DM2- group, and in NAFLD + DM2+ compared to the control group, weight, BMI, waist and hip circumference, waist-to-hip ratio were higher, while in all. In NAFLD + DM2+ and NAFLD + DM2- groups the volume of fat mass directly correlated with the level of blood triglycerides ($r=0.21$), HbA_{1c} ($r=0.32$) and fasting blood glucose ($r=0.35$), and inversely correlated with high-density lipoproteins ($r=-0.19$). In NAFLD + DM2+ group versus NAFLD + DM2- group severe steatosis (S3, 78% versus 59.4%; $p<0.001$) and severe fibrosis (F4, 8% vs 2.6%; $p<0.001$) was more common; 70% of patients in the NAFLD + DM2- group had no liver fibrosis according to elastography (F0), while in the NAFLD + DM2+ group only 43.2% of patients had no liver fibrosis ($p<0.0001$).

Conclusion. When NAFLD is accompanied by DM2, there is an increase in total fat mass, the severity of steatosis and liver fibrosis, and an associated deterioration of lipid metabolism. More than half of these patients have various stages of liver fibrosis, which indicates the progressive nature of the disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, liver fibrosis, hepatic steatosis

For citation: Sasunova AN, Goncharov AA, Gapparova KM, Isakov VA. The relationship between diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a clinical and instrumental paired study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):764–770. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202810

Материалы и методы

В качестве материала исследования использованы данные обследования 2989 пациентов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», полученные в период с 2021 по 2024 г. Предварительно от всех участников исследования получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола №5 от 15.06.2021), проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и ее последующими поправками.

Оценка стадии стеатоза и фиброза печени осуществлялась при помощи вибрационно контролируемой эластографии печени – VCTE (Fibroscan®, EchoSens, Франция), которая выполнялась пациентам натощак по стандартному протоколу, а также в соответствии с рекомендациями производителя при помощи аппарата FibroScan 530. В зависимости от конституции пациента использовались датчики M или XL. Эластичность печени (liver stiffness measure – LSM) оценивалась по 10 удачным измерениям согласно рекомендации производителя оборудования. Вариабельность LSM оценивалась по соотношению интерквартильного размаха (IQR LSM) и медианы LSM (соотношение IQR/Median). Полученные результаты измерений не включались в анализ, если присутствовал по крайней мере один из следующих признаков: <10 удачных измерений, <60% удачных измерений или IQR/Median $\geq 0,30$. Контролируемый параметр затухания (controlled attenuation parameter – CAP), характеризующий количество жира в печени, измеряли при помощи системы VCTE с CAP. Стадии стеатоза по CAP определены как: S1 – 248–267 дБ/м; S2 – 268–279 дБ/м; S3 – ≥ 280 дБ/м [7]. Стадии фиброза печени определены как: F0 – <6,5 кПа; F1 – 6,5–7,19 кПа; F2 – 7,2–9,59 кПа; F3 – 9,6–14,59 кПа; F4 – >14,6 кПа [8]. Простой стеатоз диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, LSM <6,5 кПа, аланин-аминотрансфераза (АЛТ) <35 Ед/л. НАСГ диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой

этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, АЛТ >35 Ед/л. Из исследования исключались пациенты с диагностированными хроническими заболеваниями печени и другими заболеваниями, а также состояниями, сопровождающимися развитием стеатоза и фиброза печени (рис. 1).

Диагноз СД 2 устанавливался на основании критериев, утвержденных Всемирной организацией здравоохранения (1999–2013): глюкоза плазмы венозной или капиллярной крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, и/или глюкоза венозной крови через 2 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л, и/или глюкоза плазмы при случайном обследовании $\geq 11,1$ ммоль/л, и/или гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$, а также на основании данных анамнеза.

Определение состава тела: содержание жировой, тощей массы, подкожно-жировой клетчатки, общей жидкости проводили с использованием мультиспектрального анализатора InBody 720 (Biospace, Южная Корея) методом биоимпедансометрии.

Статистические методы: проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием непараметрического теста Шапиро–Уилка. Парная статистика рассчитывалась при помощи непараметрического двухвыборочного критерия Вилкоксона. Связь между наличием СД 2 и НАСГ, фактом употребления ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и наличием СД 2 оценена при помощи точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился при помощи ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Для всех показателей рассчитаны средние величины и стандартные отклонения. Обработка и анализ статистических данных проводились при помощи Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США), MS Excel 2013 (Microsoft, США).

Результаты

Из пациентов трех групп: контрольная группа, не страдавшая ни НАЖБП, ни СД 2 ($n=874$); группа пациентов без диабета, но с НАЖБП – НАЖБП + СД 2- ($n=985$) и из па-

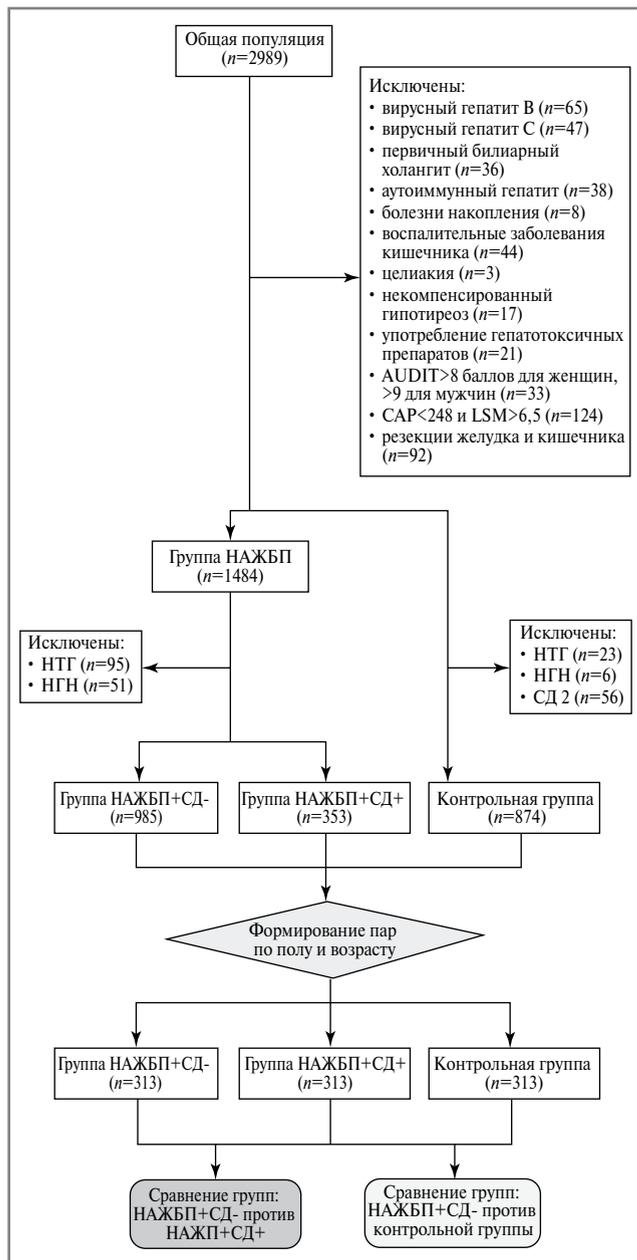


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов в исследование.

Примечание. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, НГН – нарушение гликемии натощак; AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) – тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

Fig. 1. The algorithm for selecting patients for the study.

циентов, страдавших обоими заболеваниями, – НАЖБП + СД 2+ ($n=353$) сформированы 313 пар, не отличавшихся по полу и возрасту (см. рис. 1); 70,6% каждой конечной группы анализа составляли женщины. В группе НАЖБП + СД 2+ 99 (31,6%) пациентов не достигли целевых значений HbA_{1c} , 81 (25,9%) пациент не принимал гипогликемическую терапию. Принимали бигуаниды 60 (19,2%) пациентов, 54 (17,3%) пациента принимали ингибиторы SGLT2 совместно с бигуанидами, 32 (10,2%) пациента – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 совместно с бигуанидами; 34 (10,9%) пациента – бигуаниды совместно с агонистами

глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1); 23 (7,3%) пациента – бигуаниды совместно с препаратами сульфаниламочевинины; 9 (2,9%) пациентов получали инсулинотерапию.

При сравнении антропометрических показателей в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались выше масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, соотношение талии к бедрам (табл. 1). Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении контрольной группы и группы НАЖБП + СД 2-: в контрольной группе ниже масса тела, ИМТ, окружность талии и бедер и соотношение талии и бедер (см. табл. 1). При этом соотношение «талия – бедра» положительно коррелировало с триглицеридами (ТГ) плазмы ($r=0,31$; $p<0,05$), HbA_{1c} ($r=0,36$; $p<0,05$) и отрицательно – с липопротеидами высокой плотности – ЛПВП ($r=0,54$; $p<0,05$). При исследовании данных биоимпедансометрии показатели общей воды, жировой массы, тощей массы и массы скелетных мышц, процент жира в теле не отличались между группами НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2- (см. табл. 1). При этом объем жировой массы по данным биоимпедансометрии прямо коррелировал с ТГ ($r=0,21$), HbA_{1c} ($r=0,32$) и глюкозой натощак ($r=0,35$) и обратно – с ЛПВП ($r=-0,19$). Аналогичная картина наблюдалась для общего процента жира в теле: ТГ ($r=0,11$), HbA_{1c} ($r=0,23$), глюкозы натощак ($r=0,23$) и объема жира внутренних органов: ТГ ($r=0,2$), HbA_{1c} ($r=0,29$), глюкоза натощак ($r=0,32$).

При сравнении показателей эластографии печени в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- среднее значение САР оказалось выше, а в структуре стадий стеатоза печени III стадия превалировала (78%); рис. 2. Также в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- показатель LSM оказался выше, в структуре стадий фиброза печени выраженный фиброз F3–F4 наблюдался в 3 раза чаще (рис. 3). Контрольная группа по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- продемонстрировала низкие показатели САР ($209,7 \pm 27,6$ дБ/м против $295,2 \pm 35,7$ дБ/м; $p<0,0001$) и LSM ($4,6 \pm 1$ кПа против $6,7 \pm 5,8$ кПа; $p<0,0001$).

При анализе распространенности выраженного фиброза F2–F4 в группах НАЖБП + СД 2- и НАЖБП + СД 2+ установлено, что наличие выраженного фиброза в группе НАЖБП + СД 2+ в большей степени связано с наличием НАСГ, чем в группе НАЖБП + СД 2- (рис. 4).

При сравнении показателей углеводного обмена в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались ожидаемо выше глюкоза натощак, HbA_{1c} , инсулин (табл. 2). Интересно, что похожая тенденция обнаружена и при сравнении данных показателей между контрольной группой и группой НАЖБП + СД 2- (см. табл. 2).

При сравнении показателей липидного обмена в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались выше липопротеиды низкой плотности, ТГ, ниже – общий холестерин и ЛПВП (табл. 3). В группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- показатель общего холестерина оказался ниже предположительно из-за большей распространенности употребления ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (36,4% против 12,5%; $p<0,0001$). При сравнении контрольной группы и группы НАЖБП + СД 2- в последней оказались выше ТГ и ниже – ЛПВП (см. табл. 3).

При сравнении показателей функции печени в группе НАЖБП + СД 2+ по сравнению с группой НАЖБП + СД 2- оказались выше показатели АЛТ, аспартатаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы (табл. 4), что может объясниться большей распространенностью НАСГ в группе НАЖБП + СД 2+ (см. рис. 4).

Таблица 1. Сравнение данных антропометрии в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля**Table 1. Comparison of anthropometry data in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups**

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
Возраст, лет	59,6±9,6	59,7±9,6	59,8±9,7
Масса тела, кг	81,4±114,3	94,8±20,5***	104,7±27,3***
ИМТ, кг/м ²	26,9±4,6	34,0±6,8***	37,8±8,1***
Талия, см	85,2±9,8	101,1±11,2***	112,1±15***
Бедра, см	101,1±8,3	106,9±9,1**	114,9±10,6**
Соотношение талия/ бедра	0,84±0,08	0,95±0,09***	0,98±0,09**
Общая вода, л	34,8±7,4	37,9±7,8**	41,2±9,0
Жировая масса, кг	25,8±9,7	39,6±14,6***	45,6±15,6
Тощая масса, кг	44,6±9,6	48,7±10,1**	52,9±11,5
Обезжиренная масса, кг	47,3±10,1	51,5±10,6**	55,9±12,2
Масса скелетных мышц, кг	26,0±6,1	28,5±6,5**	31,0±7,2
Процент жира в теле, %	34,9±9,5	42,5±9,1**	44,3±7,9
Область жира внутренних органов	129,8±53,2	192,9±61,0***	210,6±50,8

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: сравнение производится между контрольной группой и группой НАЖБП + СД 2- (*), группой НАЖБП + СД 2- и НАЖБП + СД 2+ (*); *0,05<p≤0,001; **0,001<p≤0,0001; ***p<0,0001; †0,05<p≤0,001; **0,001<p≤0,0001; ††p<0,0001.

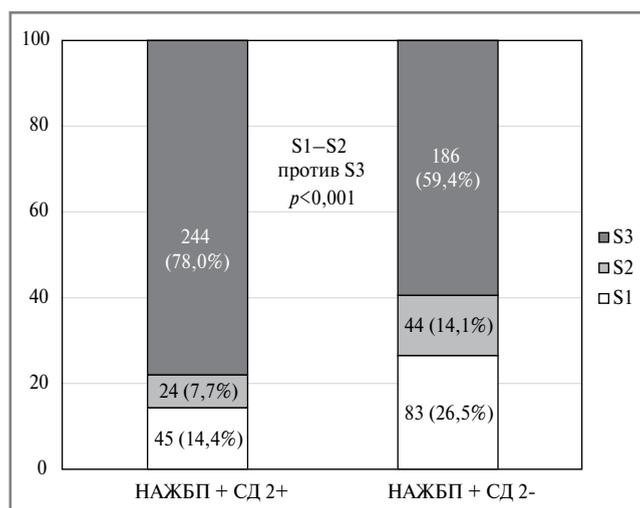


Рис. 2. Распределение стадий стеатоза печени (%) в группах НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2-.

Fig. 2. Distribution of liver steatosis stages in the NAFLD + DM2+ and NAFLD + DM2- groups.

Обсуждение

Наше исследование является первым в Российской Федерации, в котором взаимосвязь НАЖБП и СД 2 изучена на большом (939 пациентов) материале с использованием дизайна парного исследования «случай-контроль» с учетом пола и возраста. Данный дизайн позволяет при значительном количестве пар пациентов исключить влияние пола и возраста на исследуемые показатели и в большинстве случаев получить результат, близкий к проспективным исследованиям, относительно влияния одного фактора на другой (в нашем случае НАЖБП и СД 2).

Сочетание НАЖБП и СД 2 ассоциировано с ухудшением метаболического профиля (худшим уровнем компенсации СД 2, дислипидемией и повышенным риском сердечно-сосудистых событий), увеличением риска микро-

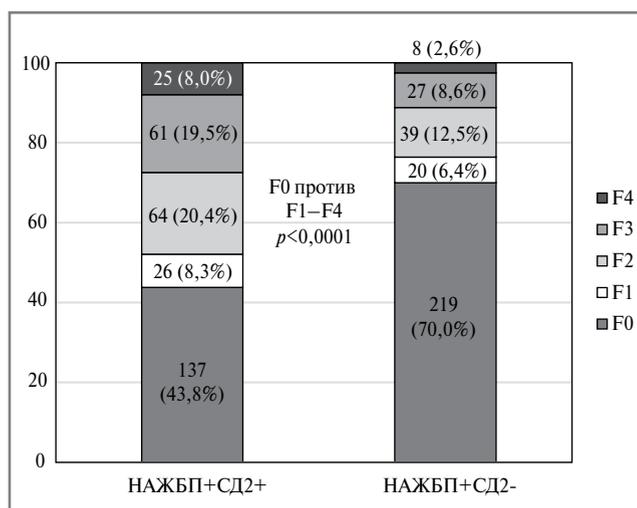


Рис. 3. Распределение стадий фиброза печени (%) в группах НАЖБП + СД 2+ и НАЖБП + СД 2-.

Fig. 3. Distribution of liver fibrosis stages in the NAFLD + DM2+ and NAFLD + DM2- groups.

сосудистых осложнений и общей смертности по сравнению с НАЖБП или СД 2 по отдельности [9]. Наличие НАЖБП увеличивает риск потребности в инсулинотерапии [10]. В то же время у пациентов СД 2 содержание жира в печени повышено по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии по сравнению с пациентами с НАЖБП без СД 2, аналогичными по возрасту, полу и ИМТ [11]. В нашем исследовании также обнаружено, что в группе СД выше распространенность как стеатоза III стадии (см. рис. 2), так и фиброза печени стадий F2–F4 (см. рис. 3), а также большая распространенность НАСГ (см. рис. 4). В других исследованиях также обнаружена связь между СД 2 и наличием НАСГ и тяжелого фиброза печени [12], однако более чем у 80% пациентов с НАЖБП уровень печеночных трансаминаз находится в пределах референсных значений,

Таблица 2. Сравнение показателей углеводного обмена в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля
Table 2. Comparison of carbohydrate metabolism indicators in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,5	5,5±0,9***	7,3±2,1†††
HbA _{1c} , %	5,4±0,4	5,6±0,5***	6,9±1,4†††
Инсулин, мкМЕ/мл	6,1±3,5	11,7±7,6*	16,0±17,4†
С-пептид, нг/мл	1,5±0,7	2,7±1,2	3,1±2,3

Таблица 3. Сравнение показателей липидного обмена в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля
Table 3. Comparison of lipid metabolism indicators in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,3	5,7±1,3	5,0±1,4†††
ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,0	3,8±1,1	3,3±1,1†
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,3±0,3*	1,2±0,3†††
ТГ, ммоль/л	1,1±0,5	1,6±0,8***	1,9±1,1†††

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

а их уровень не отражает гистологическую картину печени при НАЖБП [9]. Интересно, что в группе НАЖБП + СД 2- у 35 пациентов диагностирован фиброз печени стадий F3–F4, при этом только у 10 пациентов обнаружен НАСГ по сравнению с 47 из 86 в группе НАЖБП + СД 2+ ($p < 0,05$). В соответствии с этим требуется углубленное исследование причин развития фиброза печени стадий F3–F4 в этой группе пациентов.

Традиционно НАЖБП считается печеночным проявлением МС [9]. И хотя в исследованной нами группе НАЖБП + СД 2- как минимум один метаболический фактор риска [13] присутствовал у 100 (31,9%) пациентов, два и более – у 138 (44,1%), однако в группе контроля у 87 (27,8%) пациентов присутствовал как минимум один компонент МС, у 32 (10,2%) – два и более, что говорит о сложной взаимосвязи между метаболическими факторами риска и наличием НАЖБП и требует более глубокого исследования причинно-следственных связей между этими явлениями.

Полученные нами данные о нарушениях углеводного и липидного обмена в исследованных группах пациентов (см. табл. 2, 3) наглядно демонстрируют нарастание тяжести нарушений липидного обмена от контрольной группы к группе НАЖБП + СД 2+, что может создать впечатление о негативном вкладе в липидный обмен СД 2 и укладывается в существующую концепцию о более тяжелом течении НАЖБП на фоне СД 2. Тем не менее нами также показано, что практически у 80% пациентов этой группы наблюдался наиболее выраженный стеатоз печени (см. рис. 2) и именно

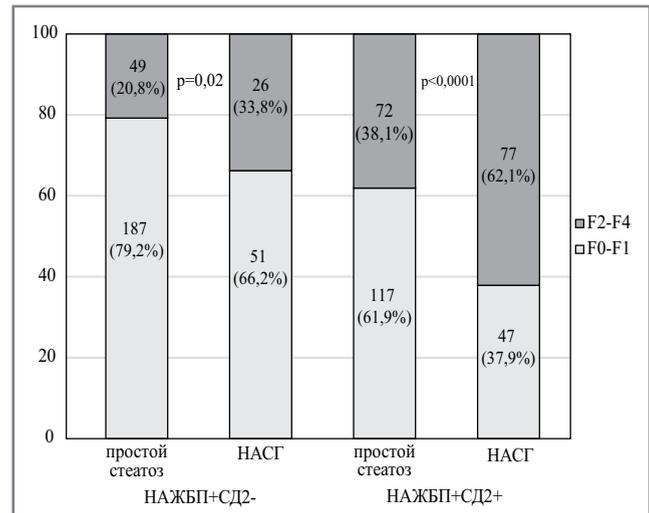


Рис. 4. Связь наличия выраженного фиброза печени и НАСГ в группах НАЖБП + СД 2- и НАЖБП + СД 2+.

Fig. 4. The relationship between the presence of severe liver fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in the NAFLD + DM2- and NAFLD + DM2+ groups.

с объемом жировой ткани как по данным состава тела, так и по содержанию ее в печени найдена корреляция показателей липидного обмена. Такой взаимосвязи между показателями углеводного обмена, характеризующими тяжесть диабета, и показателями липидного обмена мы не обнаружили. Наличие изменений показателей углеводного обмена в группе НАЖБП + СД- скорее свидетельствует о том, что НАЖБП и СД 2 являются интеркуррентными заболеваниями, формирующимися на одном и том же метаболическом фоне, но, очевидно, с разной скоростью и разным риском возникновения, учитывая, что в нашем исследовании сравнивались данные пар одного и того же возраста и пола. В пользу этой концепции свидетельствуют данные большого ретроспективного пролонгированного исследования, показавшего, что выраженность стеатоза печени прямо коррелировала с возникновением СД 2 *de novo* [14], а длительное (15 лет) проспективное исследование показало, что снижение выраженности стеатоза печени существенно снижало число новых случаев СД 2 [15]. Таким образом, более вероятным выглядит сценарий, где сформированная НАЖБП с высокой степенью стеатоза печени является фактором риска СД 2, а не наоборот.

Тем не менее при присоединении к НАЖБП СД 2 мы выявили у значительно большего числа пациентов НАСГ и тяжелые стадии фиброза печени, причем, учитывая дизайн исследования, очевидно, что они являлись исходом НАСГ. Таким образом, традиционные представления о том, что при сочетании НАЖБП с СД 2 чаще встречаются тяжелые стадии фиброза печени, нами подтверждено. Другой вопрос, какие конкретно факторы увеличивают риск НАСГ при СД 2 и его быстрое прогрессирование до тяжелых стадий фиброза, остается неясным. При этом нами также показано, что выраженные стадии фиброза печени хотя и в 3 раза реже наблюдаются и при НАЖБП без диабета, но их связь с НАСГ значительно слабее, он диагностирован всего лишь у 1/3 этих пациентов. Важно помнить, что именно с выраженностью фиброза печени при НАЖБП связано увеличение смертности от всех причин, включая внепеченочные, в частности от сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17].

Таблица 4. Сравнение показателей функции печени в группах НАЖБП + СД 2-, НАЖБП + СД 2+ и контроля
Table 4. Comparison of liver function indicators in the NAFLD + DM2-, NAFLD + DM2+ and control groups

Показатель	Контрольная группа (n=313)	НАЖБП + СД 2- (n=313)	НАЖБП + СД 2+ (n=313)
АЛТ, Ед/л	22,7±19,6	32,0±31,2***	40,1±33,4†††
АСТ, Ед/л	23,8±12,2	27,5±15,7*	32,1±23,2†
ЩФ, Ед/ л	71,2±22,6	74,2±24,9	75,3±20,8
ГГТП, Ед/ л	25,3±18,1	40,2±46,5***	44,1±39,9†

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза.

Таким образом, взаимосвязь НАЖБП и СД 2 можно представить в виде дуэта двух заболеваний, исполняемого на фоне сходных метаболических нарушений, в которых последовательность событий может начинаться с возникновения простого стеатоза печени I стадии на фоне банального перекармливания с доминированием в рационе животных жиров, далее тяжесть стеатоза нарастает и существенно увеличивает риск возникновения СД 2, при присоединении последнего со временем увеличивается риск развития НАСГ и его исхода в тяжелый фиброз, вносящий существенный вклад в риск смерти от всех причин.

В последнее время появляются данные о потенциальном благоприятном эффекте на течение НАЖБП фармакологических подходов, применяемых при СД 2; 72-недельное клиническое исследование семаглутида по сравнению с плацебо у пациентов с НАСГ по биопсии печени показало, что применение семаглутида эффективнее плацебо приводит к снижению стадии стеатоза печени (59% в группе 0,4 мг/сут против 17% в группе контроля; $p < 0,0001$), не влияя на стадию фиброза печени [18], а 24-недельное клиническое исследование лузеоглифлозина у пациентов с НАЖБП и СД 2 привело к снижению трансаминаз и степени стеатоза печени по магнитно-резонансной томографии без эффекта на фиброз [10]. Метаанализ эффектов агонистов рецептора ГПП-1 продемонстрировал значительный положительный эффект этих препаратов на печеночные трансаминазы и регресс стеатоза печени по биопсии [19]. Достоверно известно, что многие представители класса агонистов рецепторов ГПП-1 оказывают положительный эффект на снижение массы тела, однако за счет чего именно происходит снижение выраженности стеатоза печени, на данный момент остается неизвестным.

Наше исследование показало, что взаимосвязь СД 2 и НАЖБП является сложной. НАЖБП, вероятнее всего, развивается раньше в течение жизни, и ее распространенность выше, нежели СД 2, а выраженные стадии стеатоза печени являются в определенной мере фактором риска для СД 2. При присоединении к НАЖБП СД 2 чаще встречается НАСГ с исходом в тяжелые стадии фиброза печени. Нарушения липидного обмена при НАЖБП обусловлены выраженностью стеатоза печени и не зависят от выраженности нарушений углеводного обмена или их коррекции при лечении СД 2.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола №5 от 15.06.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (extract from the protocol №5, 15.06.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансировании Российского научного фонда (грант №19-76-30014-П).

Funding source. The study was carried out with funding from the Russian Science Foundation (grant №19-76-30014-P).

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 МС – метаболический синдром
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 ТГ – триглицериды
 CAP (controlled attenuation parameter) – контролируемый параметр затухания
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
 LSM (liver stiffness measure) – эластичность печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65(8):1096-108. DOI:10.1016/j.metabol.2016.01.001
2. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1139-44. DOI:10.2337/dc10-2229
3. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine amino-transferase compared with equally obese non diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31(1):165-9. DOI:10.2337/dc07-1463
4. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Non-alcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):483-95. DOI:10.1210/jc.2012-3093
5. Dharmalingam M, Yamasandhi PG. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):421-8. DOI:10.4103/ijem.IJEM_585_17
6. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. DOI:10.1056/NEJMoa0907929
7. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30. DOI:10.1016/j.jhep.2016.12.022
8. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.07.033
9. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381-406. DOI:10.1007/s12325-020-01281-6
10. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49(5):749-58. DOI:10.2337/diabetes.49.5.749
11. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, et al. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008;135(1):122-30. DOI:10.1053/j.gastro.2008.03.021
12. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019;1(4):312-28. DOI:10.1016/j.jhepr.2019.07.002
13. 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. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40. DOI:10.1007/s00125-016-3902-y
14. Shih CI, Wu KT, Hsieh MH, et al. Severity of fatty liver is highly correlated with the risk of hypertension and diabetes: a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Hepatol Int*. 2024;18(1):138-54. DOI:10.1007/s12072-023-10576-z
15. Sinn DH, Kang D, Guallar E, et al. Regression of nonalcoholic fatty liver disease is associated with reduced risk of incident diabetes: A longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288820. DOI:10.1371/journal.pone.0288820
16. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65. DOI:10.1002/hep.29085
17. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):931-9.e5. DOI:10.1016/j.cgh.2022.04.014
18. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
19. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep*. 2021;11(1):22063. DOI:10.1038/s41598-021-01663-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU