

УДК [616.36-003.826+616.379-008.64]-036-085

А.Н. БЕЛОВОЛ, академик НАМН України, д. мед. н., профессор;
Л.Р. БОБРОННИКОВА, д. мед. н., профессор; А.К. ЖУРАВЛЕВА

/Харьковский национальный медицинский университет/

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: проблемы коморбидности и некоторые аспекты лечения

Резюме

В данной статье освещены основные аспекты коморбидности таких распространенных заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Показана общность патогенетических механизмов развития каждой патологии, а именно – роль избыточной массы тела и инсулинорезистентности. Рассмотрены основные направления терапии данных заболеваний как при изолированном, так и при сочетанном вариантах течения. Показана целесообразность назначения таких препаратов, как метформин и препарат группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин или саксаглиптин), приведены доказательства эффективности применения комбинации данных препаратов при сочетанном течении НАЖБП и СД 2-го типа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, коморбидность, метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием, причинная связь которого ассоциирована с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, инсулинорезистентностью (ИР), гиперлипидемией и атеросклерозом, в настоящее время рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома [1, 2] и ассоциируется у 80–90% лиц – с ожирением, у 30–50% пациентов – с высоким кардиоваскулярным риском [3]. Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, следовательно – могут сочетаться и потенцировать развитие друг друга [2]. Распространенность НАЖБП во взрослой популяции составляет 20–30% в странах Западной Европы и 15% – в странах Азии и выявляется у 90% обследованных с СД и гиперлипидемией [3]. Печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, которая имеется, по данным различных авторов, у 20–80% больных с НАЖБП. При этом печень является не только причиной метаболических расстройств, но и мишенью: одним из основных проявлений НАЖБП является избыточное отложение жира в гепатоцитах. Жировая инфильтрация печени с элементами фиброза выявляется у 90% пациентов с кардиоваскулярной патологией, распространенным атеросклерозом, дислипидемией [1, 2].

Пациенты с СД 2-го типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени в сравнении с пациентами без диабета [4]. Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП в 2–2,5 раза повышает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и занимает 4-е место среди причин летальности больных

СД [3]. У пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП чаще развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). По данным ряда авторов, распространенность НАСГ среди пациентов с СД составляет 12,2% по сравнению с 4,7% – без диабета, а среди пациентов с СД 2-го типа и ожирением частота НАСГ достигает 21–40%. Сочетание СД 2-го типа и ожирения увеличивает риск развития НАЖБП [6]. При проведении пункционной биопсии пациентам с ожирением и СД 2-го типа, ранее не наблюдавшимся по поводу заболевания печени, стеатоз печени был обнаружен в 100% случаев, в 50% – стеатогепатит, в 19% – цирроз печени. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета. Пациенты с СД 2-го типа и НАЖБП в сравнении с пациентами с СД 2-го типа без признаков поражения печени имеют более выраженные метаболические нарушения, в том числе больший объем висцеральной жировой ткани и выраженность ИР, более тяжелую дислипидемию и уровень маркеров воспаления – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [7, 8].

Кроме этого, НАЖБП тесно связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – основной причины смерти пациентов с СД 2-го типа [3]. Доказано, что среди больных с СД 2-го типа частота кардиоваскулярных, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний, а также нефропатии и ретинопатии значительно выше в случае сопутствующей НАЖБП [4]. Механизм влияния НАЖБП на кардиоваскулярный риск пока остается неясным, предполагается, что он

связан с повышенным высвобождением атерогенных провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов печени, пораженной стеатозом [3].

Рекомендаций по ведению пациентов с НАЖБП, основанных на крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, в настоящее время не существует. Алгоритм ведения пациентов с НАЖБП основывается на снижении ИР, уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокин-опосредованного стресса, предупреждении острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, а также на влиянии на баланс и эффекты про- и противовоспалительных адипокинов, высвобождающихся из жировой ткани. В лечении НАЖБП можно выделить коррекцию компонентов метаболического синдрома и применение фармакологических препаратов с потенциальным гепатопротективным эффектом [9, 10].

Снижение массы тела пациентов с НАЖБП является одной из основных мишеней терапии, поскольку уменьшает влияние медиаторов повреждения печени, таких как ИР, уровень свободных жирных кислот (СЖК), провоспалительных и профибротических адипокинов. Снижение массы тела достигается путем введения диетических ограничений, регулярных физических упражнений, а в некоторых случаях – путем назначения фармакологических препаратов. Диетические рекомендации в целом включают ограничение калорий, снижение потребления насыщенных жиров, которые должны обеспечивать менее 30% общей энергетической ценности пищи, повышенное потребление пищевых волокон [11]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) относительно эффективности модификации диеты при лечении НАЖБП отсутствуют, а имеющиеся рекомендации основываются на общих правилах диетотерапии, используемой в диабетологии. Результаты большей частью неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что снижение массы тела на 10% и более сопровождается снижением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), уменьшением стеатоза и проявлений НАСГ [1, 12]. Согласно рекомендациям NHLBI (The National Heart, Lung, and Blood Institute) и NIDDK (The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) снижение массы тела должно составлять 1–2 кг в неделю для взрослых, поскольку на фоне быстрого снижения массы тела существует повышенный риск развития подострого НАСГ и печеночной недостаточности [6, 12]. Для пациентов с СД 2-го типа даже незначительное снижение массы тела может способствовать уменьшению стеатоза и ИР [13]. В исследовании Y. Tamura и соавторов (2005) было продемонстрировано, что снижение массы тела на 2,6% было связано с уменьшением содержания триглицеридов в печени на 20% после двух недель диеты и физических нагрузок. Положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину оказывает также физическая нагрузка, которая увеличивает поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, и тем самым обеспечивает уменьшение ИР [11, 13].

Известны контролируемые исследования по изучению эффективности при НАЖБП препаратов, применяющихся для лечения ожирения. В пилотных исследованиях была показана эффективность кишечного ингибитора липазы орлистата в улучшении гистологической картины у больных с НАСГ, а также анта-

гониста каннабиноидных рецепторов римонабанта относительно снижения ИР и уменьшения фиброза у экспериментальных животных с НАЖБП [6, 14].

Поскольку в основе развития НАЖБП лежит ИР, которая способствует развитию воспаления и фиброза, патогенетически обоснованным является применение препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, к которым относится метформин. В рандомизированном контролируемом 12-месячном исследовании применение метформина (2 г в сутки) у больных с НАЖБП без СД ассоциировалось со значительно более высоким уровнем нормализации трансаминаз, а также более выраженным уменьшением стеатоза, воспаления и фиброза по сравнению с диетотерапией, направленной на снижение массы тела, и использованием витамина E [15].

В исследовании G. Musso и соавторов (2010) изучали влияние метформина на активность трансаминаз и гистологические изменения в печени у пациентов с НАСГ. По результатам исследования улучшения гистологической картины печени не наблюдалось [10].

Основным механизмом действия метформина является активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), контролирующей энергетический баланс клетки путем прямого влияния на транскрипцию генов и ключевые метаболические ферменты. Предполагается, что снижение экспрессии и активности АМФК ассоциировано с развитием ожирения, предиабета и СД, метаболического синдрома, а также ишемии миокарда, повреждения миокарда при ишемии-реперфузии и, возможно, гипертрофии миокарда. Основными свойствами метформина являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина на фоне минимального риска развития лактацидоза. В связи с этим применение метформина как препарата, повышающего чувствительность к инсулину, вполне оправдано патогенетически. Кроме того, печень является органом-мишенью для действия АМФК, ключевого медиатора влияния на глюконеогенез и липогенез в печени. По результатам исследований применение метформина у пациентов с НАСГ способствует уменьшению гепатомегалии, болевого абдоминального, диспептического синдромов, снижению уровня трансаминаз, улучшению показателей липидного спектра, а также морфологических изменений по результатам биопсии печени [15, 16].

Большинство работ посвящено изучению эффективности различных доз метформина на биохимические показатели печени, гистологическую картину и компоненты метаболического синдрома. По данным ряда авторов, при проведении нерандомизированных исследований с использованием метформина (1,5 г в сутки в течение 4 месяцев) у пациентов с НАСГ установлено достоверное улучшение показателей ИР, уровня аминотрансфераз, морфологической картины в группе больных, получающих метформин, в сравнении с пациентами, которым назначали только диетический режим. Однако результаты наблюдений не были верифицированы гистологическим исследованием печени. По результатам другого исследования при применении метформина в дозе 850 мг дважды в сутки по сравнению с использова-

нием только диеты у 17 рандомизированных пациентов с НАЖБП не установлено разницы в показателях биопсии печени у обследованных лиц обеих групп [2]. Однако показатели трансаминаз, индекса массы тела (ИМТ) и ИР достоверно улучшились в группе пациентов, получавших метформин [17, 18].

В шести открытых исследованиях изучалась гистологическая картина печени параллельно с определением уровней аминотрансфераз сыворотки крови и маркерами ИР у пациентов с НАЖБП на фоне лечения метформином (доза препарата составляла от 1,4 до 2,0 г в сутки с длительностью применения от 24 до 48 недель) в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарственными препаратами. Во всех случаях наблюдалось улучшение показателей, характеризующих ИР. В настоящее время достоверное улучшение гистологической картины воспаления, стеатоза и фиброза у пациентов, получавших метформин, продемонстрировано только в трех исследованиях [19].

В проспективном рандомизированном исследовании G.A. Garinis и соавторов (2010) и A. Mazza и соавторов (2012) по изучению эффективности метформина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в сочетании с диетой (суточный каллораж составил 1300 ккал) у 50 пациентов с НАЖБП и ожирением установлено, что прием метформина в сочетании с гипокалорийной диетой значительно уменьшал проявления стеатоза печени и способствовал достоверному улучшению метаболических показателей по сравнению с группой пациентов, находившихся только на диетотерапии. При этом уровень иммунореактивного инсулина и индекс HOMA-IR снижались в обеих группах, однако достоверность различий показателей была достигнута только в группе пациентов, которые принимали метформин. Авторы считают целесообразным назначение метформина в низких дозах у пациентов с НАЖБП в сочетании с другими компонентами метаболического синдрома [20]. Несмотря на противоречивые результаты клинических исследований, можно констатировать, что метформин улучшает метаболические показатели у пациентов с НАЖБП, в то же время необходимы дальнейшие РКИ с использованием биопсии печени для подтверждения его эффективности.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа установили, что прием метформина снижал частоту развития СД 2-го типа на 31% в сравнении с плацебо. Противоположностями к назначению метформина являются гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем [16, 20].

Известны результаты контролируемых исследований по изучению эффективности тиазолидиндионов, которые выступают как агонисты PPAR γ -рецепторов и снижают инсулинорезистентность. Доказана эффективность тиазолидиндионов второй генерации (розиглитазона, пиоглитазона) в повышении чувствительности к инсулину, улучшении биохимических и гистологических показателей [8]. Однако данные мета-анализа о применении тиазолидиндионов у больных СД 2-го типа показали, что розиглитазон способствовал повышению частоты инфарктов миокарда и сердечной недостаточности, а пиоглитазон увеличивал риск возникновения сердечной недостаточности, что ограничивает дальнейшее изучение их эффективности при длительном лечении НАЖБП.

Имеются сообщения о повышении уровня трансаминаз, изменении морфологической картины печени, а также случаи развития острой печеночной недостаточности при наблюдении небольших групп пациентов, получавших тиазолидиндионы, что требует дальнейшего изучения [1, 18].

На сегодняшний день имеются данные об изучении эффективности гепатопротекторных средств, таких как антиоксиданты, антицитокиновые агенты, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Результаты нескольких пилотных исследований различных антиоксидантных агентов (пробукол, бетаин, витамин Е) продемонстрировали их потенциальную эффективность [21]. Однако недавнее контролируемое исследование результатов комбинированного применения витаминов Е и С у пациентов с НАСГ не показало какого-либо улучшения относительно изменения шкалы фиброза по сравнению с плацебо [22].

В настоящее время в терапии НАСГ используются препараты УДХК, учитывая их гепатопротекторные свойства и влияние на желчные кислоты, с целью уменьшения повреждения эндоплазматического ретикулаума при НАСГ [22]. В настоящее время проведено РКИ, которое не показало преимуществ 2-летнего применения УДХК (13–15 мг/кг в сутки) при НАСГ, в частности, ее влияния на гистологическую картину печени. В то же время, в эксперименте и пилотных исследованиях была показана эффективность антицитокиновых средств, таких как анти-ФНО- α агенты, в снижении уровня трансаминаз и улучшении гистологической картины у больных с НАСГ. Предполагается, что цитокины и их регуляторные молекулы, такие как NK-kB, в будущем станут основной мишенью для лечения НАЖБП и СД 2-го типа [21].

В настоящее время в лечении НАЖБП по-прежнему широкое применение находят гепатопротекторы, содержащие ЭФЛ, которые обладают не только гепатопротекторным и гипохолестеринемическим действием, а и способностью тормозить жировую инфильтрацию и формирование соединительной ткани в печени. Механизм действия ЭФЛ заключается в ускорении восстановления гепатоцитов, стабилизации клеточных мембран, торможении окисления липидов в пероксидные соединения, регрессии жировой дистрофии печени, уменьшении стимулированной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α и интерлейкин-1), угнетении синтеза коллагена и торможении трансформации звездчатых клеток печени (клетки Ито) в коллагенпродуцирующие, что снижает вероятность развития фиброза. Препараты ЭФЛ у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа должны применяться длительно, курсом не менее 3 месяцев [23].

Основными критериями эффективности лечения СД 2-го типа в настоящее время являются оценка не только гликемического контроля, но и негликемических эффектов лекарственных средств. На сегодняшний день имеется несколько классов препаратов с сопоставимым сахароснижающим действием, но с различными плейотропными эффектами, фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, осложнениями лечения (гипогликемия и увеличение массы тела), риском развития ССЗ. Частое сочетание СД 2-го типа с нарушением функции печени и почек диктует ограничения при выборе гипогликемизирующей терапии. Большинство пациентов с СД 2-го типа в возрасте старше 65 лет при наличии двух и более сопутствующих заболеваний

имеют повышенный риск развития гипогликемии на фоне снижения функции почек, высокий риск развития побочных явлений и лекарственных взаимодействий на фоне приема большого количества различных лекарственных препаратов [4, 14].

Препаратом первого ряда для лечения СД 2-го типа является указанный выше метформин, однако он не является идеальным препаратом для лечения больных СД 2-го типа, который может обеспечить качественный и постоянный контроль уровня гликемии без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, сохранения секреторной функции β -клеток, что и обуславливает необходимость строго персонализированного подхода к лечению пациентов [20].

Относительно новым классом в лечении СД 2-го типа стали препараты, действие которых основано на инкретиновом эффекте, продемонстрировавшие не только эффективность в отношении снижения уровня гликемии, но и низкий риск развития гипогликемии, отсутствие увеличения риска развития ССЗ, нейтральное влияние на массу тела либо снижение массы тела на фоне их применения. Инкретины – это биологически активные вещества, гормоны, вырабатываемые в клетках кишечника в ответ на прием пищи и отвечающие за 50–70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц, что называется инкретиновым эффектом [20]. Наиболее значимую роль в секреции инсулина и обмене углеводов играют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП). Последний секретируется К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки в ответ на прием пищи, богатой углеводами и жирами. ГИП участвует в метаболизме липидов в адипоцитах и обладает пролиферативным эффектом на β -клетки. ГПП-1 секретируется L-клетками подвздошной и толстой кишки, оказывает разнообразное действие на обмен углеводов, включая глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, снижение аппетита и скорости опорожнения желудка, возможно, повышение чувствительности к инсулину. Помимо этого ГПП-1 увеличивает транскрипцию гена инсулина и принимает участие во всех этапах биосинтеза этого гормона (рисунок). Исследования на животных продемонстрировали, что под действием ГПП-1 происходит увеличение массы β -клеток и подавление процессов их апоптоза [24, 25].

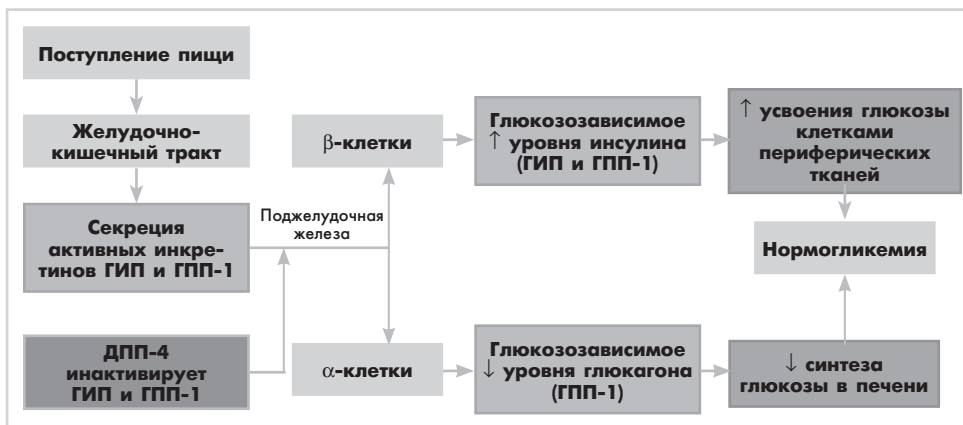


Рисунок. Роль инкретинов в углеводном обмене

Общим недостатком обоих инкретинов является то, что они быстро подвергаются инактивированию ферментом дипептидилпептидазой типа 4 (ДПП-4), который расщепляет белки, содержащие в своей структуре аланин во второй позиции, что приводит к утрате ими биологической активности. ДПП-4 широко представлена во многих тканях организма человека, включая легкие, головной мозг, почки, надпочечники, поджелудочную железу, кишечник и лимфоциты. Многие нейропептиды, факторы роста, цитокины и хемокины могут быть потенциальными субстратами для ДПП-4 [25]. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа инкретиновый эффект снижен, что может быть обусловлено нарушением процессов секреции инкретинов, их ускоренным метаболизмом или нечувствительностью клеточных рецепторов к их действию, что позволило разработать и внедрить в клиническую практику класс препаратов, сахароснижающий механизм действия которых основан на эффектах ГПП-1. Это агонисты или миметики ГПП-1 (обладают эффектами ГПП-1 на секрецию инсулина и глюкагона, но при этом устойчивы к действию фермента ДПП-4) и ингибиторы ДПП-4, на фоне применения которых происходят увеличение концентрации эндогенного ГПП-1, вследствие чего происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, а также подавление секреции глюкагона [26].

В то же время, рецепторы к ГПП-1 (rГПП-1) экспрессируются и вне поджелудочной железы – в сердце, сосудах, головном мозге, печени и др. [25]. Однако ингибиторы ДПП-4 оказывают подавляющее действие не только на этот фермент, но и на другие полипептиды, имеющие в предпоследнем положении пептидной цепочки пролин или аланин, в их числе нейротрансмиттерный полипептид Y, вещество P, мозговой натрийуретический пептид и др., что предопределяет дополнительные аспекты использования инкретинов. В настоящее время существует доказательная база об эффективности ингибиторов ДПП-4 не только в отношении их основного сахароснижающего действия, но и в аспекте негликемических эффектов [26]. Первоначально негликемические эффекты оценивали в РКИ для подтверждения безопасности препарата и оценки частоты развития эпизодов гипогликемии, мониторинга показателей липидного состава крови, биохимических маркеров печеночного и почечного метаболизма. В дальнейшем были проведены РКИ, которые оценивали негликемические

эффекты в отношении снижения риска развития ССЗ и возможности применения их у пациентов с указанием в анамнезе на перенесенный острый коронарный синдром или острый инфаркт миокарда, а также у лиц пожилого возраста [27].

ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Инсулиноотропный эффект ГПП-1 носит глюкозозависимый характер, таким образом, ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина только при

высоких значениях гликемии (при уровне глюкозы плазмы до 4,5 ммоль/л инсулинстимулирующий эффект ГПП-1 нивелируется). В экспериментальных работах показано, что ГПП-1 воздействует на массу β -клеток, стимулируя их пролиферацию и неогенез, и блокирует апоптоз. Стимуляция рГПП-1 в подвздошной кишке обеспечивает снижение моторики желудочно-кишечного тракта, замедление опорожнения желудка и всасывания глюкозы. В результате наблюдается снижение постпрандиальной гипергликемии. Этот эффект носит название «кишечный тормоз» [24, 25].

У больных СД 2-го типа, у лиц с абдоминальным ожирением (АО) и ИР наблюдается значительное снижение инкретинового эффекта, т.е. снижение секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой при сохранной его секреции в ответ на внутривенную нагрузку глюкозой, что связано с более низкой секрецией ГПП-1 (при сохранной секреции ГИП). Таким образом, сниженный инкретиновый эффект у пациентов с СД 2-го типа является скорее следствием, а не причиной развития СД 2-го типа [24].

На сегодняшний день выделены две группы препаратов: вещества, имитирующие действие ГПП-1 (миметики и аналоги ГПП-1); и вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 (ингибиторы ДПП-4). Сравнительная характеристика аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 представлена в таблице.

Основным путем преодоления разрушающего действия фермента ДПП-4 было создание его ингибиторов. Фермент ДПП-4 (известный как CD26) существует как в форме, ассоциированной с мембранами клеток (в том числе эндотелиальных клеток, иммунокомпетентных Т- и В-клеток и др.), так и в растворимой форме, циркулирующей в плазме крови. Обе формы ДПП-4 имеют высокую ферментативную активность [27].

Ингибиторы ДПП-4 различаются по своей молекулярной структуре и фармакологическим свойствам. Основными представителями препаратов данной группы являются ситаглиптин и саксаглиптин.

С 2006 года в клинической диабетологической практике стали использовать пероральный препарат ситаглиптин, ингибитор ДПП-4, пролонгирующий время активного действия нативного

ГПП-1 человека от нескольких минут до нескольких часов. Препарат обладает высокой селективностью и сродством к ДПП-4, образуя с ферментом комплекс медленной диссоциации, что позволяет ситаглиптину не только сохранять ингибирующее действие в отношении фермента в течение 24 часов, но и продолжать подавлять его активность *in vivo* даже при резком возрастании концентрации ГПП-1. Назначают в дозе 100 мг в сутки как в виде средства монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфамочевины, тиазолидиндионами, а также инсулином [28].

Как показали результаты исследования, применение ситаглиптина в дозе 50 мг в сутки у пациентов с СД 2-го типа приводит к увеличению постпрандиального уровня нативного ГПП-1 в 1,5–3,0 раза, что способствует не только стимуляции секреции инсулина и как следствие – снижению уровня гликемии после приема пищи, но и подавляет секрецию глюкагона, стимулирующего процессы гликолиза в печени, и соответственно – приводит к снижению уровня глюкозы натощак. Таким образом, механизм действия ситаглиптина позволяет контролировать и уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), и постпрандиальную гликемию (ППГ), и интегральный показатель уровня глюкозы крови – гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), тем самым обеспечивая всесторонний гликемический контроль. Установлено, что у пациентов с НАЖБП в крови повышен уровень ДПП-4 [29].

В пилотном исследовании 30 пациентов монголоидной расы с СД 2-го типа и НАЖБП, которые принимали саксаглиптин в дозе 5 мг в сутки на протяжении 16 недель, наряду с улучшением гликемического контроля установлено достоверное снижение активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ и γ -глутамилтранспептидазы – ГГТ). Результаты исследований изучения влияния саксаглиптина на массу тела показали, что назначение его пациентам на фоне приема метформина в течение 30 недель способствовало снижению массы тела на 0,8 кг, в то время как прием глимепирида вызвал увеличение ее на 1,2 кг [30].

В настоящее время одним из важнейших критериев безопасности сахароснижающих препаратов является отсутствие отрицательного влияния на риск развития ССЗ [4]. По результатам мета-анализа восьми клинических исследований установлена кардиоваскулярная безопасность саксаглиптина, частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов составила 0,7%, что позволило предположить кардиопротективный механизм действия препарата [30]. В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы с включением 12 тысяч пациентов и периодом наблюдения 5 лет относительно оценки влияния саксаглиптина на риск развития ССЗ – SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial), результаты которого, возможно, подтвердят кардиопротективный эффект препарата [27].

Традиционно общепринятыми показателями компенсации углеводного обмена являлись уровень ГПН и HbA_{1c} . Результаты крупномасштабного проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) продемонстрировали, что снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению риска осложнений СД 2-го типа на 21%, включая снижение риска раз-

Таблица. Сравнительная характеристика аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4

Характеристика	Ингибиторы ДПП-4	Аналоги ГПП-1
Способ введения	Перорально	Подкожно
Концентрация ГПП-1	Физиологическая (может быть увеличена в 2 раза)	Фармакологическая (может быть увеличена в 5 раз)
Концентрация ГИП	Увеличивают	Не влияют
Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко	У 30–40% (тошнота, рвота). Носят транзиторный характер
Влияние на массу тела	Нейтральное	Снижают массу тела в среднем на 4 кг (в исследованиях длительностью от 26 до 52 недель)
Частота гипогликемии	Низкая	Низкая
Снижение уровня HbA_{1c}	0,5–1,8%	0,8–1,8%
Влияние на массу β -клеток (в эксперименте на животных)	Увеличивают	Увеличивают

вития инфаркта миокарда на 14% и микроваскулярных осложнений на 37%. В настоящее время у пациентов с СД 2-го типа считают необходимым контроль уровня ГПП-1 в сыворотке крови, поскольку по данным эпидемиологических исследований ГПП-1 является независимым фактором риска развития ССЗ и запускает каскад метаболических нарушений, включая окислительный стресс, изменение реактивности сосудов, гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию, которые приводят к прогрессированию атеросклероза и развитию макроваскулярных осложнений СД 2-го типа [20]. Применение саксаглиптина в монотерапии пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших медикаментозного лечения, с исходным значением $HbA_{1c} \geq 7$ и $\leq 10\%$ в течение 24 недель сопровождалось достоверным, по сравнению с плацебо, снижением уровня HbA_{1c} в среднем на 0,46%, ГПН – на 0,5 ммоль/л, ППГ – на 2,4 ммоль/л [31].

Ретроспективный анализ данных исследований показал, что назначение саксаглиптина пациентам в возрасте старше 65 лет является эффективным в отношении всех показателей гликемического контроля (HbA_{1c} , ГПН и ППГ) и не требует коррекции дозы препарата. При этом профиль безопасности и частота гипогликемии для лиц старше 65 лет были сопоставимыми как с результатами в группе плацебо, так и с данными, полученными для пациентов в возрасте до 65 лет [30].

Известно, что при назначении метформина только 53% пациентов достигают целевых значений гликемии в течение 2 лет и 34% больных – в течение 3 лет [15]. Результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии метформином и саксаглиптином на протяжении 24 недель показали, что комбинированная терапия является более эффективной в отношении снижения всех показателей гликемического контроля по сравнению с монотерапией метформином. Через 24 недели лечения у всех пациентов, получавших 5 мг саксаглиптина в сочетании с метформином, отмечено достоверное снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 0,7%, ГПН – на 1,2 ммоль/л, ППГ – на 3,2 ммоль/л по сравнению с исходными значениями. Применение саксаглиптина также было связано со снижением постпрандиальной секреции глюкагона и повышением постпрандиальной секреции инсулина по сравнению с исходными данными [27]. Сделан вывод, что комбинированная терапия саксаглиптином и метформином является целесообразной, поскольку эти препараты, обладая взаимодополняющими механизмами действия, влияют на разные патогенетические звенья, в том числе ИР и дисфункцию β -клеток. Отмечено, что метформин способен потенцировать действие ингибиторов ДПП-4, увеличивая концентрацию ГПП-1, что может быть связано как со стимуляцией секреции ГПП-1 L-клетками или активацией транскрипции гена проглюкагона, так и с непосредственным ингибированием ДПП-4 [32].

Аргументом в пользу применения данной схемы лечения являются и результаты сравнительного исследования комбинаций саксаглиптин + метформин и метформин + сахароснижающий препарат другой группы. Комбинированная терапия метформином и сахароснижающим препаратом другой группы является широко распространенной, однако связана с высоким риском возникновения гипогликемии, которая по данным крупных про-

спективных исследований является более значимым фактором риска ССЗ у пациентов с СД 2-го типа, чем наличие ССЗ в анамнезе, возраст, уровень HbA_{1c} и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [32].

Хороший профиль безопасности и переносимости саксаглиптина позволяет применять препарат при сопутствующих заболеваниях почек, печени и сердечно-сосудистой системы, которые часто сочетаются с СД 2-го типа и ограничивают выбор врача в отношении сахароснижающей терапии. Применение препарата не требует коррекции дозы (5 мг) в зависимости от возраста, пола пациента, наличия заболеваний печени, сопровождающихся нарушением ее функции. Препарат хорошо переносится большими и имеет незначимые побочные эффекты [31, 32].

Выводы

НАЖБП имеет высокую распространенность среди пациентов с СД 2-го типа. Наличие у пациента с СД 2-го типа НАЖБП зачастую не диагностируется, а прогноз заболевания – недооценивается. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП более агрессивное течение заболевания, чем у лиц без СД, с высоким риском развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, ССЗ и кардиоваскулярных осложнений. Своевременное выявление и жесткий контроль метаболических факторов риска остаются основным направлением лечения СД 2-го типа и НАЖБП. Важным аспектом в терапии сочетанной патологии является потенциальная способность ингибиторов ДПП-4 оказывать протективное действие на β -клетку.

Также ингибиторы ДПП-4 не способствуют увеличению массы тела (или даже снижают ее), оказывают плейотропное действие, включающее гепатопротективный, кардиопротективный, а также противовоспалительный и антиагрегантный эффекты, улучшают липидный состав крови, способствуют нормализации артериального давления и характеризуются хорошей переносимостью.

Список использованной литературы

1. Фадеенко Г.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить? / Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №1 (45). – С. 55–61.
2. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины / В.В. Чернявский // Новости медицины и фармации. – 2011. – №4. – С. 354.
3. Targher G. et al. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.
4. Sinha A. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Rajan, T. Hoerger, L. Pogach // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 695–700.
5. Takuma Y. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review / Y. Takuma, K. Nouse // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 1436–1441.
6. Lazo M. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes / Lazo M., Solga S., Horská A. et al. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 2156–2163.
7. Yasui K. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma / Hashimoto E., Komorizono Y., Koike S. et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9. – P. 428–433.
8. Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader et al. // Obes. Rev. – 2010. – Vol. 11. – P. 430–445.

9. Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 274–285.
10. Musso G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – P. 79–104.
11. Promrat K. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D. E. Kleiner, H. M. Niemeier et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 121–129.
12. Yasutake K. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol / K. Yasutake, M. Nakamura, Y. Shima et al. // *Scandinavian J. of Gastroenterology.* – 2009. – №4 (44). – P. 471–477.
13. Viljanen A.P. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance / A. P. Viljanen, P. Iozzo, R. Borra et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 50–55.
14. Vigersky R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus / R.A. Vigersky // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 245–250.
15. Lavine J.E. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / J.E. Lavine, J. B. Schwimmer, M. L. Van Natta et al. // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 1659–1668.
16. Lian Tock. Clinical Study Long-Term Effects of Metformin and Lifestyle Modification on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Obese Adolescent / Tock Lian et al. // *J. of Obesity.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–6.
17. Omer Z. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease / Omer Z., Cetinkalp S., Akyildiz M. et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatology.* – 2010. – Vol. 22. – P. 18–23.
18. van Wagner L.B. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / L.B. van Wagner, M.E. Rinella // *Therapy Adv. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 4 (4). – P. 249–263.
19. Shields W.W. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial / Shields W.W., Thompson K.E., Grice G.A. et al. // *Therapy Adv. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 2. – P. 157–163.
20. Inzucchi S.E. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (6). – P. 1364–1379.
21. Leushner U. High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / Leushner U., Lindenthal B., Herrman G. et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – P. 472–479.
22. Ratziu V. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1011–1019.
23. Передерий В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин // *Сучасна гастроентерол.* – 2008. – №3 (41). – С. 81–83.
24. Holst J.J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans / J.J. Holst, J. Gromada // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 287. – P. 199–206.
25. Drucker D.J. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes / D.J. Drucker, M.A. Nauck // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1696–1705.
26. Neumiller J.J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors / J.J. Neumiller // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2009. – Vol. 49, Suppl. 1. – S. 16–29.
27. Hermans M.P. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study / Hermans M.P., Delibasi T., Farmer I. et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2012. – Vol. 28 (10). – P. 1635–1645.
28. Ellis S.L. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial / Ellis S.L., Moser E.G., Snell-Bergeon J.K. et al. // *Diabetic Medicine.* – 2011. – Vol. 28, №10. – P. 1176–1181.
29. Lim S., An J.H., Shin H. et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC Study / Lim S., An J.H., Shin H. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – №9.
30. Augeri D.J. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes / Augeri D.J., Robl J.A., Betebenner D.A. et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 5025–5037.
31. Scheen A.J. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus / Scheen A.J., Charpentier G., Ostgren C.J. et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2010. – Vol. 26 (7). – P. 540–549.
32. Freeman J.S. Managing hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: rationale for the use of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in combination with other oral antidiabetic drugs / J.S. Freeman // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2010. – Vol. 110 (9). – P. 528–537.

Резюме

Неалкогольна жирова хвороба печінки та цукровий діабет 2-го типу: проблеми коморбідності і деякі аспекти лікування

О.М. Біловол, Л.Р. Бобронникова, А.К. Журавльова

У даній статті висвітлено основні аспекти коморбідності таких поширених захворювань, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Показано спільність патогенетичних механізмів розвитку кожної патології, а саме – роль надмірної маси тіла та інсулінорезистентності. Розглянуто основні напрями терапії даних захворювань як при ізольованому, так і при сумісному варіантах перебігу. Показано доцільність призначення таких препаратів, як метформін та препарати групи інгібіторів діпептидилпептидази-4 (сітагліпін або саксагліпін), наведено докази ефективності застосування комбінації даних препаратів при одночасному перебігу НАЖХП та ЦД 2-го типу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2-го типу, коморбідність, метформін, інгібітори діпептидилпептидази-4

Summary

Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Comorbidity Problems and Some Aspects of Treatment

O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova, A.K. Zhuravleva

This article highlights the key aspects of comorbidity of such common diseases as nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. The generality of the pathogenetic mechanisms of development of these pathologies, namely the role of overweight and insulin resistance was shown. The main directions of the treatment of these diseases, as in isolated diseases or in case of combined pathology were described. This article shows the expediency of the prescription of such drugs as metformin and the drug of group of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (sitagliptin or saxagliptin), and provides evidence for the efficacy of the combination of these drugs in the combined course of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, comorbidity, metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors