

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ
ДИАБЕТ 2 ТИПА: ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНОСТИ И НЕКОТОРЫЕ
АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р., Журавлева А.К.

Харьковский национальный медицинский университет

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 с у 80-90% лиц с ожирением, у 30-50% пациентов, имеющих высокий кардиоваскулярный риск [3]. Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, определяющие 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 и у 90% обследованных с сахарным диабетом 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, дислипидемиями [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 типа и НАЖБП в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и занимает 4-е место среди

причин летальности СД [3]. У пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП чаще развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). По данным авторов, распространенность НАСГ среди пациентов с СД составляет 12,2 % в сравнении с 4,7 % пациентов без диабета, а среди пациентов с СД 2 типа и ожирением частота НАСГ достигает 21–40%. Сочетание СД 2 типа и ожирения увеличивает риск развития НАЖБП [6]. При проведении пункционной биопсии пациентам с ожирением и СД 2 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 типа и НАЖБП в сравнении с пациентами с СД 2 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 типа [3]. Доказано, что среди больных с СД 2 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 из стеатозной печени [3].

Лечебных 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 цитокиноопосредованного стресса, предупреждение 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 веса пациентов с НАЖБП является главной мишенью в лечении, поскольку уменьшает влияние медиаторов повреждения печени, таких как ИР, уровень свободных жирных кислот (СЖК), провоспалительных и профибротических адипокинов. Снижение массы тела достигается диетическими ограничениями, регулярными физическими упражнениями, а в некоторых случаях и назначением 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) в отношении эффективности модификации диеты в 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 (АЛТ), уменьшением стеатоза и проявлений НАСГ [1, 12]. Согласно рекомендациям NHLBI (TheNationalHeart, Lung, andBloodInstitute) и NIDDK (TheNationalInstituteofDiabetesandDigestiveandKidneyDiseases), 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 типа даже незначительное снижение массы тела может способствовать

уменьшению стеатоза и ИР [13]. В исследовании Tamura Y. et al. (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 и 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 антагониста каннабиноидных рецепторов римонабанта в снижении инсулинорезистентности и уменьшении 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/день) у больных с НАЖБП без диабета ассоциировалось со значительно более высоким уровнем нормализации трансаминаз, а также с более выраженным уменьшением стеатоза, воспаления и фиброза в сравнении с диетотерапией, направленной на снижение веса и использованием витамина E [15].

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

Основным механизмом действия метформина является активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), контролирующей

энергетический баланс клетки через прямое влияние 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 оправданно 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 уровней 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. Так, по данным ряда авторов, при проведении нерандомизированных исследований с использованием метформина (1,5 г в сутки в течение четырех 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 верифицировались гистологическим исследованием печени. По результатам другого исследования при применении метформина в дозе 850 мг дважды в сутки в сравнении с использованием 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/сут с длительностью применения от 24 до 48 недель) в качестве монотерапии или 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, использовавших метформин, продемонстрировано только в трех исследованиях [19].

В проспективном рандомизированном исследовании Garinis G.A. et al. (2010) и Mazza A. et al. (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 метформин в сочетании с гипокалорийной диетой значительно уменьшал проявления стеатоза печени и способствовал достоверному улучшению метаболических параметров в сравнении с группой пациентов, находившихся только на диетотерапии. При этом уровень иммунореактивного инсулина и индекс НОМА-IR уменьшались 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 РКИс использованием биопсии печени для подтверждения его эффективности.

Результаты исследования DPP (DiabetesPreventionProgram) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД 2 типа установили, что прием метформина снижал частоту развития СД 2 типа на 31 % в сравнении с плацебо. Противопоказаниями 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 и снижают инсулинорезистентность. Доказана эффективность тиазолидиндионов второй генерации (розиглитазона, пиоглитазона) в повышении чувствительности к инсулину, улучшении биохимических и гистологических показателей [8]. Однако, данные метаанализа о применении тиазолидиндионов у больных СД 2 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 развития острой печеночной недостаточности в небольших группах 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). Несколько 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 в изменении шкалы фиброза в сравнении с плацебо [22].

В настоящее время в терапии НАСГ используются препараты УДХК, с учетом их гепатопротекторных свойств и влияния на желчные кислоты с целью уменьшения повреждения эндоплазматического ретикулума при НАСГ [22]. В настоящее время проведено РКИ, которое не показало преимуществ 2-х летнего применения УДХК (13-15 мг/кг/день) 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 НК-кВ, в будущем станут основной мишенью для лечения НАЖБП и СД 2 типа[21].

В настоящее время в лечении НАЖБП по-прежнему широкое применение находят и 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 (таких как 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 типа должны применяться длительно, курсом не менее 3 месяцев [23].

Основными критериями эффективности лечения СД 2 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 сердечно-сосудистых заболеваний. Частое сочетание СД 2 типа с нарушениями функции печени и почек диктует ограничения при выборе сахароснижающей терапии. Большинство пациентов с СД 2 типа старше 65 лет, которые имеют два и более сопутствующих заболеваний, имеют повышенный риск развития гипогликемии на фоне снижения функции почек, высокий риск развития «нежелательных явлений» и лекарственных взаимодействий на фоне приема большого количества различных лекарственных препаратов [4, 14].

Препаратом первого ряда для лечения СД 2 типа является указанный выше метформин, однако он не является идеальным препаратом для лечения больных СД 2 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 персонифицированного подхода в лечении пациентов [20].

Относительно новым классом в лечении СД 2 типа стали препараты, чье действие основано на инкретиновом эффекте, которые продемонстрировали 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, ответственные за 50–70 % постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц, что называют инкретиновым эффектом [20]. Наиболее значимую роль в секреции инсулина

и обмене углеводов играют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИИ). Последний секретируется К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки в ответ на прием пищи, богатой углеводами и жирами. ГИИ 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, улучшение чувствительности к инсулину. Помимо этого ГПП-1 увеличивает транскрипцию гена инсулина и принимает участие во всех этапах биосинтеза этого гормона. Исследования на животных продемонстрировали, что под действием ГПП-1 происходит увеличение массы β -клеток и подавление процессов их апоптоза [24, 25].

Рисунок 1



Общим недостатком обоих инкретинов является то, что они быстро подвергаются инактивированию ферментом дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4), который расщепляет белки, в своей структуре содержащие 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 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 нейротрансмиссерный 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, мониторингом 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. Инсулинотропный 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 ЖКТ, 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 2 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 1.

Таблица 1

**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 ЖКТ	Редко	У 30-40% (тошнота, рвота). Носят транзиторный характер
Влияние на массу тела	Нейтральные	Снижают массу тела в среднем на 4 кг (в исследованиях от 26 до 52 недель)
Частота гипогликемии	Низкая	Низкая
Снижение Hb1c	От 0,5 до 1,8%	От 0,8 до 1,8%
Влияние на массу β -клеток (в эксперименте на животных)	Увеличивают	Увеличивают

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. 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 г. в клинической диабетологической практике стали использовать пероральный препарат ситаглиптин, ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), пролонгирующий время активного действия нативного ГПП-1 человека с 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/сут как в виде средства монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфамочевины, тиазолидиндионами, а также инсулином [28].

Как показали исследования, применение ситаглиптина в дозе 50 мг/сут у пациентов с СД 2 типа приводит к увеличению постпрандиального уровня нативного ГПП-1 в 1,5–3,0 раза, что в свою очередь 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, что приводит к снижению уровня глюкозы натощак. Таким образом, механизм действия ситаглиптина позволяет контролировать и глюкозу плазмы натощак (ГПН), и постпрандиальную гликемию (ППГ), и интегральный показатель уровня глюкозы в крови – гликозилированный гемоглобин (HbA1c), тем самым обеспечивая всесторонний гликемический контроль. Установлено, что у пациентов с НАЖБП в крови повышен уровень ДПП-4 [29].

В пилотном исследовании 30 пациентов-азиатов, страдающих СД 2 типа и НАЖБП, которые принимали саксаглиптин по 5 мг/сут на протяжении 16 недель, наряду с улучшением гликемического контроля установлено достоверное снижение активности печеночных ферментов (АЛТ, аспаратаминотрансферазы и гаммаглутамилтранспептидазы). Результаты исследований в отношении 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 метаанализа 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 в течении 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 уровни ГПН и HbA1c. Результаты крупномасштабного проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) продемонстрировали, что снижение HbA1c на 1 % приводит к уменьшению риска осложнений СД 2 типа на 21%, включая снижение риска развития инфаркта миокарда на 14% и микроваскулярных осложнений на 37%. В настоящее время у пациентов с СД 2 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 типа [20]. Применение саксаглиптина в монотерапии пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших медикаментозного лечения, с исходным значением HbA1c ≥ 7 и ≤ 10 % в течение 24 недель сопровождалось достоверным по сравнению с плацебо снижением уровня HbA1c в среднем на 0,46 %, ГПН – на 0,5 ммоль/л и ППГ – на 2,4 ммоль/л [31].

Ретроспективный анализ данных исследований показал, что назначение саксаглиптина у пациентов старше 65 лет является эффективным в отношении всех показателей гликемического контроля (HbA1c, ГПН и ППГ) и не требует коррекции дозы препарата. При этом профиль безопасности и частота гипогликемий 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 метформина и саксаглиптина на протяжении 24 недель показали, что комбинированная терапия является более эффективной в отношении снижения всех показателей гликемического контроля в сравнении с терапией метформином. Через 24 недели лечения у всех пациентов, получавших 5 мг саксаглиптина в сочетании с метформином, отмечено достоверное снижение уровней HbA1c 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 увеличением 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 инсулинорезистентность 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 саксаглиптина + метформин и метформина + 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 проспективных исследований, является более значимым фактором риска ССЗ у пациентов с СД 2 типа, чем наличие ССЗ в анамнезе, возраст, уровни HbA1c и липопротеидов высокой плотности [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 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 больными 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 типа НАЖБП зачастую не диагностируется, а прогноз заболевания недооценивается. Установлено, что пациенты с СД 2 типа и НАЖБП имеют более агрессивное течение заболевания, чем лица без СД с высоким риском развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений. Своевременное выявление и жесткий контроль метаболических факторов риска остаются основным направлением лечения СД 2 типа и НАЖБП. Важным аспектом в терапии сочетанной патологии является потенциальная способность ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) оказывать протективное действие на β -клетку.

Также ингибиторы ДПП-4 не способствуют увеличению массы тела (или даже снижают ее), оказывают плеiotропное действие, включающее

гепатопротективный, кардиопротективный, а также противовоспалительный и антиагрегантный эффекты, улучшают липидный состав крови, способствуют нормализации АД и характеризуются хорошей переносимостью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фадеенко Г.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить?/ Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова// Сучаснагастроентерологія. – 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/ M. Lazo, S. Solga, A. Horska, S. Bonekamp, F. Brancati et al.// Diabetes Care.- 2010.-Vol. 33.- P. 2156–2163.
7. Yasui K. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma/ E. Hashimoto, Y. Komorizono, S. Koike, S. Arli, Y. Imai et al.// ClinGastroenterolHepatol.- 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. Cassaderet 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. Cassaderet 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. Nakamuta, Y. Shima et al.// *Scandinavian Journal 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. Borraet 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.// *Journal of Obesity.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–6.

17. Omer Z. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease/Z. Omer, S. Cetinkalp, M. Akyildiz, F. Yilmaz, Y. Batur, C. Yimaz et al.// *European J Gastroenterol Hepatology*.- 2010.- Vol. 22. – P.18–23.
18. L.B. Van Wagner. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis/ Lisa B. Van Wagner, Mary E. Rinella// *Therapy Adv Gastroenterol*.- Jul 2011.- Vol. 4(4).- P. 249-263.
19. Shields W.W. (2009) The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial/W.W. Shields, K.E. Thompson, G.A. Grice, S.A. Harrison, W.J. Coyle// *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)/S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A.L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, D.R. Matthews// *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/ U. Leushner, B. Lindenthal, G. Herrman et al.// *Hepatology*. - 2010. - Vol. 52. – P. 472 – 479.
22. Ratziu V. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis./ V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti 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 гастроентерологія*. – 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 MP. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study/ M.P. Hermans, T. Delibasi, I. Farmer, L. Lohm, P. Maheux, P. Piatti, E. Malvolti, S. Jorgens, B. Charbonnel// *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/S.L. Ellis, E.G. Moser, J.K. Snell-Bergeonet 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/S. Lim, J.H. An, H. Shin et al.// *Clinical Endocrinology.* — 2011. — № 9.
30. Augeri DJ. 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/D.J. Augeri, J.A. Robl, D.A. Betebenner, D.R. Magnin, A. Khanna, J.G. Robertson, A. Wang, L.M. Simpkins, P. Taunk, Q. Huang, S.P. Han, B. Abboa-Offei, M. Cap, L. Xin, L. Tao, E. Tozzo, G.E. Welzel, D.M. Egan, J. Marcinkeviciene, S.Y. Chang, S.A.

Biller, M.S. Kirby, R.A. Parker, L.G. Hamann//J Med Chem.-2005.- Vol.48.- P. 5025– 5037.

31.ScheenA.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/ A.J.Scheen, G. Charpentier, C.J. Ostgren, A. Hellqvist, I. Gause-Nilsson// 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 dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with other oral antidiabetic drugs/ J.S. Freeman//J Am Osteopath Assoc.-2010.- Vol.110(9).- P. 528-537.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНОСТИ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

В данной статье освещены основные аспекты коморбидности таких распространенных заболеваний как неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа. Показана общность патогенетических механизмов развития данных патологий, а именно роль избыточного веса и инсулинорезистентности. Рассмотрены основные направления терапии данных заболеваний, как при изолированном, так и при сочетанном вариантах течения. Показана целесообразность назначения таких препаратов метформин и препарата группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин или саксаглиптин), и приведены доказательства эффективности применения комбинации данных препаратов при сочетанном течении неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа.

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

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНІСТЬ І ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

У даній статті висвітлено основні аспекти коморбідності таких поширених захворювань як неалкогольна жирова хвороба печінки та цукровий діабет 2 типу. Показано спільність патогенетичних механізмів розвитку даних патологій, а саме роль надмірної ваги і інсулінорезистентності. Розглянуто основні напрямки терапії даних захворювань, як при ізольованому, так і при сумісному варіантах перебігу. Показана доцільність призначення таких препаратів як метформін та препарату групи інгібіторів діпептидилпептидази-4 (сітагліптіна або саксагліптіну), і наведені докази ефективності застосування комбінації даних препаратів при одночасному перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки і цукрового діабету 2 типу.

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

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: COMORBIDITY PROBLEMS AND SOME ASPECTS OF TREATMENT

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 provide evidence for the efficacy of the combination of these drugs in the combined course of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes.

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