

УДК 616.379-008.65-06:616.36-003.826-038

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ. ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Резюме. Сахарный диабет (СД) 2-го типа в клинической практике часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая имеет несколько клинко-морфологических форм и развивается у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем. Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП связано не только с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у данной категории больных. Хотя все аспекты этиологии НАЖБП до конца не известны, указывается на роль инсулинорезистентности в ее развитии. Эта концепция содействовала проведению нескольких клинических исследований с применением метформина как инсулинового сенситайзера у инсулинорезистентных пациентов с НАЖБП. Полученные результаты подчеркивают значение метформина в лечении НАЖБП в сочетании с гипокалорийной диетой и контролем массы тела. Сообщается также о других тканевых эффектах метформина при НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность.

Введение и определение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа часто сочетается с другими заболеваниями — ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ). Это объясняется тем, что одной из причин развития этих патологических состояний является инсулинорезистентность (ИР). Однако в последнее время с ИР связывают еще одно заболевание, которое встречается у 60–80 % пациентов с СД 2-го типа, — это неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (Festi D. et al., 2004; Leite N.C. et al., 2009; Smith B.W. et al., 2011).

В клинической практике врач-эндокринолог часто сталкивается с синдромом цитолиза неясной этиологии, что требует проведения диагностического поиска и установления причины повышения активности трансаминаз. Известно, что **именно НАЖБП является одной из основных причин хронического синдрома цитолиза и самым распространенным заболеванием печени в популяции во всем мире** (Chalasani N. et al., 2012).

И в то же время НАЖБП описана сравнительно недавно, и если история изучения диабета насчитывает тысячелетия, то термины «неалкогольная жировая болезнь печени» и «неалкогольный стеатогепатит» получили свою самостоятельность как нозологические единицы только в 1980 г., когда J. Ludwig и соавт. описали морфологические изменения в печени, характерные для алкогольного поражения, у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах.

Однако уже проведено много исследований, которые свидетельствуют, что НАЖБП не всегда протекает доброкачественно и может быть связана не только с повышенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и со значительным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно среди пациентов с СД 2-го типа (Targher G. et al., 2005; Аметов А.С., 2013).

НАЖБП представляет собой группу заболеваний печени, которые развиваются у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. Понятие НАЖБП включает как простой стеатоз без повреждения гепатоцитов, так и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с возможным развитием фиброза, цирроза печени, а также гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП может иметь прогрессирующее течение — от стеатоза (накопления триглицеридов более чем в 5 % гепатоцитов) до НАСГ (стеатоз + воспаление) и цирроза печени (Schuppan D. et al., 2010).

Определение НАЖБП включает два основных критерия, необходимых для установления диагноза: **наличие стеатоза**, подтвержденного данными визуализационного или гистологического исследования, и **отсутствие причин для вторичного накопления жира в гепатоцитах**, таких как злоупотребление ал-

© Панькив В.И., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

коголем, наследственные заболевания, прием стеатогенных лекарственных препаратов (Nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology, 2012).

Причинами развития вторичного стеатоза печени могут быть:

- макровезикулярный стеатоз:
 - а) избыточное потребление алкоголя;
 - б) гепатит С (генотип 3);
 - в) болезнь Вильсона;
 - г) липодистрофия;
 - д) голодание;
 - е) парентеральное питание;
 - ж) липопроteinемия;
- з) прием лекарственных препаратов (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды и др.);
 - микровезикулярный стеатоз:
 - а) синдром Рейе;
 - б) острая жировая дистрофия печени беременных;
 - в) HELLP-синдром;
 - г) прием лекарственных препаратов (вальпроат, антиретровирусные препараты);
 - д) врожденные нарушения метаболизма липидов (болезнь Вольмана, дефицит активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы и др.).

Согласно определению, НАЖБП подразумевает развитие патологического процесса в условиях отсутствия злоупотребления алкоголем. Однако точное определение гепатотоксичной дозы до сих пор остается не совсем ясным. В научной литературе, посвященной проблеме НАЖБП, значение гепатотоксичной дозы алкоголя колеблется от 1 алкогольной единицы (около 10 граммов этанола на один прием) до 40 граммов этанола в день (Liagnprunsakul S., 2012). В настоящее время Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA — American Gastroenterological Association) в своих рекомендациях предлагает в клинической практике считать употребление более 21 алкогольной единицы для мужчин и более 14 единиц для женщин в среднем в неделю существенным и рассматривать возможность алкогольного поражения печени. Одна алкогольная единица содержится примерно в 250 мл пива (крепость 4,8 %), 100 мл сухого вина (12 %), 70 мл крепленого вина (18 %) и в 30 мл крепких напитков (40 %).

Эпидемиология и факторы риска НАЖБП

Эпидемиологические исследования НАЖБП ограничены отсутствием универсального скринингового метода диагностики и наличием различных определений и диагностических критериев НАЖБП. В то же время НАЖБП остается наиболее частой причиной бессимптомного повышения активности печеночных трансаминаз. Например, в США у 70 % взрослых с синдромом цитолита причиной повышения активности трансаминаз является именно НАЖБП (Clark J.M. et al., 2003).

Распространенность НАЖБП в популяции была изучена в незначительном количестве исследований. Для подтверждения диагноза использовались различные диагностические методы — ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) печени, пункционная биопсия с последующим гистологическим исследованием и биохимическая оценка функционального состояния печени. В целом, основываясь на данных этих исследований, можно утверждать, что распространенность НАЖБП в общей популяции колеблется от 20 до 40 %, тогда как частота НАСГ составляет 3–5 % (Loria P. et al., 2007; de Alwis N.M.V. et al., 2008).

Однако, поскольку развитие НАЖБП тесно связано с ожирением и ИР, распространенность данного заболевания среди пациентов с ожирением, нарушением липидного обмена и СД 2-го типа резко возрастает. Распространенность НАЖБП среди пациентов с морбидным ожирением, подвергшихся хирургическому лечению ожирения, может превышать 90 %, при этом у 5 % пациентов может быть обнаружен невыявленный ранее цирроз печени (Gholam P.M. et al., 2007). При этом стоит также отметить, что у пациентов с НАЖБП в 60–100 % случаев выявляется избыточная масса тела или ожирение, в 20–92 % случаев — гипертриглицеридемия, в 30–70 % — артериальная гипертензия (АГ) (Marchesini G. et al., 2003).

Кроме того, частота НАЖБП увеличивается у детей и подростков в соответствии с ростом распространенности ожирения. Так, НАЖБП встречается у детей с ожирением — от 2,6 до 25 % (Socha P. et al., 2009).

Учитывая значимое сочетание НАЖБП с ИР и другими компонентами метаболического синдрома (нарушения углеводного обмена, центральное ожирение, гиперлипидемия, АГ, гиперурикемия, атеросклероз и поликистоз яичников), указанное поражение рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома (Schwimmer B. et al., 2005; Setji T.L. et al., 2006).

Таким образом, в последние годы проблема НАЖБП привлекает интерес не только гастроэнтерологов и гепатологов, но и эндокринологов, и кардиологов, поскольку НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного и жирового обмена. Практически у всех больных с метаболическим синдромом обнаруживается жировая дистрофия гепатоцитов, а у половины — стеатогепатит, что позволяет считать НАЖБП печеночным компонентом метаболического синдрома.

НАЖБП может развиваться при заболеваниях различной этиологии, не связанных с ИР или ожирением, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В этих случаях НАЖБП принято называть вторичной. Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздей-

ствиями и развиваться на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов и биологически активных добавок, синдрома мальабсорбции.

Патогенез НАЖБП

Хотя отдельные аспекты патогенеза НАЖБП остаются предметом дискуссий, в настоящее время ведущей гипотезой патогенеза НАЖБП является теория «двух ударов», предложенная С.Р. Day и О.Ф.В. James (1998). На первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и звездчатых клетках в результате повышения поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости бета-окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП, что приводит к формированию стеатоза печени («первый удар»).

На втором этапе, на фоне уже существующей жировой дистрофии, происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) — оксидативный стресс («второй удар»), что приводит к повреждению клеток печени, формированию стеатогепатита, а в последующем — и фиброза печени.

СД 2-го типа и НАЖБП

ИР присутствует у 66–83 % пациентов с НАЖБП, поэтому в клинической практике очень часто встречается сочетание СД 2-го типа и НАЖБП. Частота НАЖБП среди пациентов с СД 2-го типа, по данным различных исследований, составляет 50–80 %. При этом пациенты с СД 2-го типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета. У пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП чаще развивается НАСГ — распространенность НАСГ среди пациентов с СД составляет 12,2 % по сравнению с 4,7 % среди пациентов без диабета, а среди пациентов с СД 2-го типа и ожирением частота НАСГ достигает 21–40 % (Angulo P. et al., 2002). Сочетание СД 2-го типа и ожирения увеличивает риск развития НАЖБП: при проведении пункционной биопсии пациентам, ранее не наблюдавшимся по поводу заболевания печени, среди лиц с ожирением и СД 2-го типа стеатоз печени был обнаружен в 100 % случаев, в 50 % — стеатогепатит, в 19 % — цирроз печени (Silverman I.F. et al., 1998). 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 (Younossi Z.M. et al., 2004).

Пациенты с СД 2-го типа и НАЖБП по сравнению с пациентами с СД 2-го типа, но без признаков поражения печени имеют более выраженные метаболические нарушения, включая больший объем висцеральной жировой ткани и выраженность ИР, более тяжелую

дислипидемию и более высокий уровень маркеров воспаления — интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (Toledo F.G. et al., 2006).

Кроме этого, НАЖБП тесно связана с риском развития ССЗ — основной причины смерти пациентов с СД 2-го типа. В исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с СД 2-го типа НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины интима-медиа, повышением риска образования атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также большей распространенностью сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Исследование, проведенное в Италии, показало, что НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа увеличивает риск ССЗ на 53 % независимо от других факторов риска (Targher G. et al., 2006). Точный механизм подобного влияния НАЖБП на сердечно-сосудистый риск неизвестен. Возможные механизмы могут быть обусловлены увеличением концентрации проатерогенных цитокинов, таких как ФНО- α , и С-реактивного белка и/или атерогенным липидным профилем с низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем ЛПНП (Toledo F.G. et al., 2006). Кроме этого, НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа связана со специфической ИР кардиомиоцитов и снижением резерва коронарного кровотока, что, в свою очередь, уменьшает порог развития гипоксии и повреждения миокарда (Lautamki R. et al., 2006).

Клиника и диагностика НАЖБП

НАЖБП необходимо подозревать у всех пациентов с СД 2-го типа, учитывая высокую распространенность данного заболевания печени среди лиц, страдающих диабетом. Главная особенность НАЖБП (стеатоза и НАСГ) — малосимптомность. Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Симптомы НАЖБП неспецифичны и лишь отражают сам факт поражения печени, не коррелируя со степенью его тяжести. Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и др.) — наиболее частый синдром, выявляемый у пациентов со стеатозом и НАСГ. По данным литературы, в 75 % случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется бессимптомная гепатомегалия. У большинства пациентов другие симптомы, характерные для хронических заболеваний печени, чаще всего отсутствуют.

Чаще всего пациентов беспокоят слабость, неопределенный дискомфорт в правом подреберье. Появление же таких жалоб, как кожный зуд, анорексия, диспепсия, развитие желтухи и портальной гипертензии, свидетельствует о далеко зашедшей стадии НАСГ (Angulo P. et al., 2002).

При лабораторном исследовании у пациентов с НАЖБП может наблюдаться повышение активности АЛТ и АСТ — обычно не более чем в 3–5 раз (Akbar D.H. et al., 2006). По данным литературы, синдром цитолиза наблюдается у 50–90 % пациентов с НАЖБП, получающих лечение в стационаре (Sanyal A.S. et al., 2002).

Повышение активности трансаминаз не является специфическим маркером НАЖБП и не отражает тяжести повреждения печени. Выраженность синдрома цитолиза не коррелирует со степенью гистологических изменений в печени, что и было продемонстрировано в исследовании пациентов с нормальной активностью трансаминаз и признаками стеатоза: по данным УЗИ, в 59 % случаев при проведении пункционной биопсии был обнаружен НАСГ (Fracanzani A.L. et al., 2008).

Кроме этого, у некоторых пациентов может отмечаться повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки. У 10–25 % пациентов с НАЖБП обнаруживаются антинуклеарные антитела (Sanyal A.S. et al., 2008).

Инструментальные методы (УЗИ, КТ, МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия — МРС) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценивать степень стеатоза печени и регистрировать формирование портальной гипертензии. Однако данные методы не дают возможности провести дифференциальную диагностику между стеатозом и НАСГ, а также установить стадию фиброза печени (Smith B.W., Adams L.A., 2012).

Самым доступным методом является УЗИ. Чувствительность и специфичность метода зависят от степени стеатоза и наличия ожирения у пациента. При поражении более 30 % паренхимы печени чувствительность и специфичность имеют максимальные значения — 89,7 и 100 % соответственно (Palmentieri B. et al., 2006). У пациентов с ожирением УЗИ менее информативно — чувствительность и специфичность составляют 49,1 и 75 % соответственно (Mottin C.C. et al., 2004). При этом УЗИ может быть скрининговым методом для выявления стеатоза печени.

Золотым стандартом в диагностике НАЖБП остается пункционная биопсия печени, которая позволяет проводить дифференциальную диагностику между стеатозом и стеатогепатитом, оценивать стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключать другие причины поражения печени. Морфологические изменения печени у пациентов с НАЖБП включают крупнокапельный стеатоз, баллонную дистрофию гепатоцитов и лобулярное воспаление с инфильтрацией мононуклеарами и нейтрофилами при стеатогепатите. Консенсус AGA, Американской ассоциации изучения болезней печени (AASLD — American Association for the Study of Liver Diseases) и Американского колледжа гастроэнтерологов (ACG — American College of Gastroenterology), опубликованный в 2012 г., предлагает рассматривать вопрос о проведении пункционной биопсии пациентам с подозрением на НАЖБП, имеющим высокий риск стеатогепатита и фиброза. К данной категории относятся пациенты с метаболическим синдромом, в т.ч. и больные СД 2-го типа. Кроме этого, проведение пункционной биопсии не-

обходимо в тех случаях, когда невозможно исключить другие возможные причины стеатоза обычными диагностическими методами. Однако высокая стоимость метода, возможные тяжелые осложнения все же не позволяют активно применять пункционную биопсию в клинической практике. Кроме этого, биопсия может быть неинформативной из-за ошибок забора образцов, малого размера образца взятой ткани, вариабельности интерпретации гистологических изменений.

Поэтому в настоящее время все больше внимания уделяется неинвазивным методам, позволяющим оценивать наличие воспаления и возможную стадию фиброза печени у пациентов с НАЖБП. Изменение некоторых рутинных лабораторных показателей может свидетельствовать о тяжелом течении НАЖБП, например маркеров синтетической функции печени — альбумина и протромбинового времени. Повышение уровня билирубина сыворотки также может быть признаком далеко зашедшей стадии НАЖБП. Для того, чтобы увеличить ценность обычных лабораторных тестов и клинических признаков как возможных предикторов фиброза печени, в нескольких исследованиях был проведен многомерный анализ, выявивший возможные факторы риска развития фиброза (Miyaaki H. et al., 2008).

Интересен такой факт: практически во всех исследованиях СД является серьезным предиктором более тяжелого течения НАЖБП с высокой вероятностью наличия или развития у пациента фиброза печени.

Стратегия лечения НАЖБП

Тактика ведения пациентов с НАЖБП требует лечения не только заболевания печени, но и связанных с ним сопутствующих заболеваний — ожирения, дислипидемии, СД 2-го типа.

Изменение образа жизни. Во многих клинических исследованиях было продемонстрировано, что изменение образа жизни может приводить к снижению активности печеночных трансаминаз и уменьшению стеатоза, по данным УЗИ. Снижение массы тела оказывает положительный эффект на течение НАЖБП, т.к. приводит к уменьшению ИР, увеличивает утилизацию глюкозы клетками, ингибирует окисление липидов. Снижение массы тела только на 5–10 % уже приводит к уменьшению гепатомегалии, симптомов НАЖБП и активности АЛТ и АСТ (Kadayifci A. et al., 2007). Для пациентов с СД 2-го типа даже незначительное снижение массы тела может способствовать уменьшению стеатоза и ИР. В одном из исследований 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 (Tamura Y. et al., 2005).

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. Степень уменьшения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений. Проведение бариатрических операций пациентам с НАЖБП с целью лечения ожирения и снижения массы тела связано с уменьшением смертности, особенно среди пациентов с СД 2-го типа. Снижение массы тела после бариатрической операции также связано с уменьшением степени стеатоза и воспаления (Selvin E. et al., 2008).

Медикаментозная терапия. Поскольку в основе развития НАЖБП лежит ИР, применение препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, теоретически должно способствовать улучшению течения НАЖБП. К препаратам, повышающим чувствительность к инсулину, относится метформин. Влияние метформина на активность трансаминаз и гистологические изменения в печени пациентов с НАСГ было изучено в нескольких исследованиях. Однако в этих исследованиях не было получено улучшения гистологической картины, включая стеатоз, воспаление и фиброз, у пациентов с НАЖБП (Musso G. et al., 2010).

Метформин при неалкогольном жировом гепатозе

В 2001 г. был установлен основной механизм действия метформина — активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК, AMP activated protein kinase) — клеточной киназы, контролирующей энергетический баланс клетки через прямое влияние на транскрипцию генов и ключевые метаболические ферменты. АМФК обнаружена в клеточном ядре и цитоплазме: ядерная АМФК напрямую способна регулировать экспрессию генов; цитозольная АМФК регулирует функции цитозольных и мембранных белков. АМФК является регулятором обмена жирных кислот и глюкозы: активация АМФК стимулирует окисление жирных кислот в печени и кетогенез, подавляет липогенез, синтез холестерина и триглицеридов, подавляет липолиз и липогенез в адипоцитах, стимулирует окисление жирных кислот и захват глюкозы в скелетных мышцах через повышение биосинтеза белков-переносчиков глюкозы, модулирует секрецию инсулина бета-клетками. Предполагается, что дисрегуляция АМФК (снижение экспрессии и активности) ассоциирована с развитием ожирения, предиабета/СД, метаболического синдрома, рака, ишемии миокарда, повреждения миокарда при ишемии-реперфузии и, возможно, гипертрофии миокарда (Steinberg G.R. et al., 2009). Метформин — инсулиновый сенситайзер, который имеет выраженное антидиабетическое действие (снижение HbA1c на 1,0–2,0 %), не сопровождающееся значимым повышением риска гипогликемий; не способствует прибавке массы тела или умеренно ее снижает; умеренно снижает уровень триглицеридов и ЛПНП, экономичен (Nathan D.M. et al., 2009) и, кроме того, имеет дополнительные преимущества, некоторые из которых широко обсуждаются в последнее время.

Выраженная ИР, сопровождающая абсолютное большинство пациентов с СД 2-го типа, — устраняемый фактор, предрасполагающий к развитию поражения печени. **В связи с этим применение метформина как препарата, повышающего чувствительность к инсулину, вполне оправданно патогенетически.** Более того, печень — первейший орган-мишень для действия метформина, АМФК — ключевой медиатор влияния метформина на глюконеогенез и липогенез в печени. АМФК-зависимая супрессия липогенных ферментов (прежде всего, ацетил-КоА-карбоксилазы), снижение плазменного уровня триглицеридов и уменьшение внутриклеточного содержания липидов в гепатоцитах способны предотвращать стеатогепатоз, что продемонстрировано в экспериментальных работах.

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 (активность воспаления, замедление прогрессирования фиброзных изменений в печени) (Zhou G. et al., 2001). Экспериментальные и клинико-морфологические исследования убедительно доказали безопасность и эффективность метформина в качестве терапии у пациентов с НАЖБП (Blaszuk H. et al., 2005; Marchesini G. et al., 2001; Nair S. et al., 2004).

Клинические исследования эффективности метформина при НАЖБП

Проведенные клинические исследования подтверждают эффективность применения метформина у пациентов с НАЖБП (табл. 1). Большинство работ посвящено изучению эффективности различных доз метформина на биохимические показатели печени, гистологию и компоненты метаболического синдрома. В 2001 г. Marchesini et al. провели первое пилотное нерандомизированное исследование с использованием метформина (1,5 г в сутки в течение четырех месяцев) у 20 пациентов с НАСГ без СД. Авторы установили достоверное улучшение показателей инсулинорезистентности, уровня аминотрансфераз, морфологии и объема в группе больных, получающих метформин, по сравнению с пациентами, которые находились только на диетическом режиме. Однако в этом наблюдении не проводилось гистологическое исследование печени. Другое небольшое исследование было посвящено применению метформина по сравнению с диетой у 17 рандомизированных пациентов без СД (доза препарата составляла 850 мг дважды в сутки) и не установило разницы в показателях биопсии печени у обследованных лиц обеих групп. Напротив, показатели АЛТ, АСТ, ИМТ и инсулинорезистентности достоверно улучшились только в группе, получающей метформин (Uygun A. et al., 2004).

В шести открытых исследованиях (табл. 1) изучалась гистология печени вместе с уровнями аминотрансфераз сыворотки и маркерами ИР у пациентов с НАЖБ 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 средствами. Во всех

случаях наблюдалось улучшение показателей, характеризующих ИР. В то же время только 3 исследования продемонстрировали достоверное улучшение гистологической картины воспаления, стеатоза и фиброза после применения метформина. Напротив, другие, более поздние наблюдения, проведенные на небольшом количестве пациентов, не установили преимуществ лече-

Таблица 1. Клинические исследования эффективности метформина у пациентов с НАЖБП

Источник	Дизайн	Пациенты	Лечение	Конечные точки
Marchesini G. et al. [2001]	Открытое, простое	N = 20 с ожирением; НАСГ, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 1,5 г/сут; 4 месяца	↓АЛТ ↓ИР ↓объема печени
Nair S. et al. [2004]	Открытое, простое	N = 28 с ожирением и СД 2-го типа; НАЖБП	Метформин 20 мг/кг/сут; 12 месяцев	↓АЛТ и АСТ ↓ИР Улучшение гистологии
Uygun A. et al. [2004]	Открытое, рандомизированное	N = 36 с ожирением; НАСГ, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 1,7 г/сут + диета vs диета; 6 месяцев	↓ИР ↓АЛТ и АСТ Гистология не улучшалась
Bugianesi E. et al. [2005]	Открытое, рандомизированное	N = 110 с ожирением и СД 2-го типа; НАЖБП, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 2 г/сут + диета vs вит. Е + диета vs диета; 12 месяцев	↓АСТ и АЛТ Улучшение гистологии
Schwimmer J.B. et al. [2005]	Простое	N = 10 детей с ожирением и СД 2-го типа, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 1 г/сут; 6 месяцев	↓АСТ и АЛТ ↓ИР
Duseja A. et al. [2007]	Открытое, нерандомизированное	N = 50 с ожирением, НАЖБП, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 1,5 г/сут; 6 месяцев vs диета	↓АЛТ и АСТ ↓ИР
Loomba R. et al. [2009]	Открытое, простое	N = 28 с ожирением и СД 2-го типа; НАЖБП, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 2 г/сут; 12 месяцев	Улучшение гистологии ↓АЛТ и АСТ ↓ИР
de Oliveira C.P. et al. [2008]	Открытое, простое	N = 20 с ожирением и СД 2-го типа; НАСГ, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 1 г/сут; 12 месяцев	↓АЛТ Улучшение гистологии ↓ИР
Idilman R. et al. [2008]	Открытое, рандомизированное	N = 74 с ожирением и СД 2-го типа; НАСГ, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 1,7 г/сут; 12 месяцев	↓АЛТ Гистология не улучшалась ↓ИР
Nobili V. et al. [2006]	Открытое	N = 57 детей с ожирением, НАСГ/НАЖБП	Метформин 1,5 г/сут vs диета; 24 месяца	↓АЛТ и АСТ ↓ИР Улучшение гистологии
Haukeland J.W. et al. [2009]	Плацебо-контролируемое, рандомизированное	N = 48 с ожирением и СД 2-го типа; НАЖБП, повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин vs плацебо; 6 месяцев	↓АЛТ и АСТ ↓ИР Гистология не улучшалась
Nadeau K.J. et al. [2009]	Рандомизированное	N = 50 детей с ожирением; НАЖБП/повышенный уровень аминотрансфераз	Метформин 1,7 г/сут + диета vs диета; 6 месяцев	↓АЛТ и АСТ ↓ИР Улучшение УЗ-картины
Garinis G.A. et al. [2010]	Открытое, рандомизированное	N = 50 с ожирением, НАЖБП, нормальный уровень аминотрансфераз	Метформин 1 г/сут + диета vs диета; 6 месяцев	↓АЛТ и АСТ ↓ИР Улучшение УЗ-картины ↑Адипонектина

ния метформин (доза от 1,5 до 1,7 г/сут на протяжении 6–12 месяцев) в плане влияния на стеатоз печени, уровень аминотрансфераз и маркеры ИР по сравнению с контрольными группами (Haukeland J.W. et al., 2009; Omer Z. et al., 2010; Nar A. и Gedik O., 2009). На результаты последних исследований могли повлиять различная длительность наблюдений, доза метформина и разные временные периоды между первой и второй биопсиями печени.

В настоящее время проводится проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности дополнительного назначения небольших доз метформина (500 мг 2 раза в сутки) к диетическому лечению (1300 ккал) у 50 пациентов с ожирением без СД (Mazza A. et al., 2012). Авторы установили, что метформин в сочетании с гипокалорийной диетой улучшает или даже ликвидирует проявления стеатоза печени по сравнению с группой на монотерапии диетой. Лечение метформин также содействовало достоверному улучшению метаболических параметров (увеличение чувствительности к инсулину, уменьшение гликемии натощак) по сравнению с группой на диете. При этом уровень иммунореактивного инсулина и индекс НОМА-IR уменьшались в обеих группах, однако достоверность различий показателей была достигнута только в группе приема метформина (гликемия натощак — с $92,4 \pm 9,9$ до $89,1 \pm 9,3$ мг/дл и индекс НОМА-IR — с $3,3 \pm 1,6$ до $2,4 \pm 1,2$).

К началу указанного исследования нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) была приблизительно у 35 % пациентов с НАЖБП в обеих группах. При завершении исследования установлено отсутствие НТГ у 86 % пациентов, леченных метформин, и у 62 % больных, находившихся на монотерапии диетой. Лечение метформин было более эффективным по сравнению с диетой в плане уменьшения пропорции пациентов, у которых встречались диагностические критерии метаболического синдрома (уменьшение на 20 % в группе приема метформина против 4 % в группе на диете). Авторы предлагают возможность использования метформина в низких дозах у пациентов с НАЖБП, особенно в сочетании с другими компонентами метаболического синдрома (Garinis G.A. et al., 2010).

Потенциальная роль метформина была также изучена у детей и подростков с НАЖБП. Результаты, полученные в этой популяции, аналогичны другим исследованиям у взрослых и подчеркивают эффективное воздействие метформина на биохимические показатели печени и обмена веществ при отсутствии данных относительно влияния на гистологию печени.

Первое исследование было проведено J.B. Schwimmer и соавт. (2005 г.), которые использовали метформин (1 г/сут) у 10 детей с инсулинорезистентностью с подтвержденным данными биопсии стеатогепатитом на протяжении 24 недель. Не так давно K.J. Naideau и соавт. (2009 г.) исследовали 50 подростков с ожирением и инсулинорезистентностью, получающих метформин (850 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев) или плацебо.

В обоих исследованиях лечение метформин привело к улучшению показателей аминотрансфераз, чувствительности к инсулину по сравнению с группами не получавших метформин.

В другом небольшом наблюдательном исследовании, проведенном в течение 24 месяцев у 10 детей с избыточным весом и ожирением с НАЖБП (Nobili V. et al., 2006), применение метформина (1,5 г/сут) не оказалось более эффективным, чем модификация образа жизни, однако достоверно улучшило метаболические параметры и индекс НОМА-IR. Сходные результаты были получены в большом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании под названием TONIC (Treatment of Nonalcoholic Liver Disease in Children — «Лечение неалкогольной болезни печени у детей»). Лечение метформин (1 г/сут) было назначено 57 детям с НАЖБП на протяжении 96 недель. Исследование не продемонстрировало преимуществ метформина по сравнению с плацебо в улучшении данных гистологии печени (Lavine J.E. et al., 2010).

Несмотря на противоречивые результаты клинических исследований (возможно, в силу небольшого числа обследованных, кратковременности), можно констатировать, что метформин, улучшая метаболические показатели при НАЖБП, является многообещающим препаратом в управлении этой болезнью печени. Безусловно, необходимы дальнейшие большие рандомизированные контролируемые исследования с использованием гистологических конечных точек для подтверждения эффективности этого лекарственного средства в лечении НАЖБП.

Заключение

НАЖБП имеет высокую распространенность среди пациентов с СД 2-го типа. Однако очень часто значение НАЖБП для прогноза жизни больного с СД 2-го типа недооценивается, а диагноз НАЖБП не ставится. При этом уже известно, что пациенты с СД 2-го типа и НАЖБП в целом имеют более агрессивное, чем лица без СД, течение заболевания печени с высоким риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Пациенты с СД 2-го типа и НАЖБП имеют и более высокий риск ССЗ, а также смертности. Своевременное выявление и жесткий контроль метаболических факторов риска остаются основным направлением лечения СД 2-го типа и НАЖБП.

Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2011) указывают, что терапевтические мероприятия при лечении пациентов с метаболическим синдромом должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома. При этом главными целями лечения таких больных следует считать: снижение массы тела, достижение хорошего метаболического контроля, достижение оптимального уровня АД, предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений. Основными звеньями патогенеза метаболического синдрома и его осложнений являются: ожирение, ИР, нарушение углеводного обмена, дислипидемия,

АГ. Поскольку метформин влияет практически на все патогенетические звенья, его использование у больных с НАЖБП является оправданным.

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.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным с СД, но и пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформинном уменьшает гликемический индекс, способствует снижению массы тела, уровню АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных с ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен он также оказывает благоприятное влияние на липидный обмен. Метформин восстанавливает чувствительность гепатоцитов к инсулину и приводит к снижению продукции в печени холестерина липопротеинов очень низкой плотности, следствием чего является снижение уровня ТГ. Благоприятное влияние на метаболизм липидов плазмы обусловлено гиполипидемическим и антиатерогенным действием метформина. Снижая концентрацию, окисление СЖК (на 10–17 % и 10–30 % соответственно) и активизируя их реэстерификацию, метформин не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует профилактике прогрессирования нарушений секреции инсулина у больных с метаболическим синдромом. В целом нормализация концентрации СЖК приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Лангерганса. Лечение метформинном ассоциируется с позитивными изменениями в липидном спектре: снижением концентрации ТГ на 10–20 %, ХС ЛПНП — на 10 % и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10–20 %. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа установили, что прием оригинального метформина снижал частоту развития СД 2-го типа на 31 % по сравнению с плацебо.

При этом необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем. Лечение метформинном начинают с 500–850 мг, принимаемых вечером во время еды или на ночь. Поддерживающая дозировка — по 500–850 мг 1–3 раза в день.

Лечение метформинном в сочетании с нефармакологическими методами не только улучшает тканевую чувствительность к инсулину, но и положительно влияет на многочисленные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, замедляя развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.

В настоящее время препарат для специфического лечения НАЖБП отсутствует, как нет и лекарства, которое смогло бы заместить модификацию образа жизни. При этом полученные результаты исследований четко указывают на весомую роль метформина в улучшении метаболических изменений, ассоциированных с НАЖБП.

Учитывая метаболические эффекты и профиль безопасности, метформин рассматривается как многообещающее лекарственное средство в терапии НАЖБП, особенно у пациентов с компонентами метаболического синдрома.

Список литературы

1. Кондратьева Л.В. Бигуаниды в терапии сахарного диабета / Под ред. А.С. Аметова. — М.: Планида, 2013. — 48 с.
2. Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов из цукровим диабетом 2-го типу: сучасний погляд на проблему / А.М. Урбанович // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009. — № 2 (20). — С. 38-42.
3. Nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology, 2012.
4. Mazza A., Fruci B., Garinis G.A. et al. The role of metformin in the management of NAFLD // *Experimental Diabetes Research*. — 2012. — <http://dx.doi.org/10.1155/2012/716404>
5. Loria P., Lonardo A., Bellentani S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question // *Nutrition Metabolism Cardiovascular Diseases*. — 2007. — Vol. 17 (9). — P. 684-698.
6. Socha P., Horvath A., Vajro P. et al. Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children: a systematic review // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2009. — Vol. 48 (5). — P. 587-596.
7. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // *Annals of Internal Medicine*. — 2005. — Vol. 143 (10). — P. 722-728.
8. Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis // *Annual Review of Pathology*. — 2010. — Vol. 5. — P. 145-171.
9. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A. et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study // *International Journal of Obesity*. — 2010. — Vol. 34 (8). — P. 1255-1264.
10. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *The New England Journal of Medicine*. — 1995. — Vol. 333 (9). — P. 550-554.
11. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2009. — Vol. 29 (2). — P. 172-182.

12. Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbø H.B. et al. *Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial // Scandinavian Journal of Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 44 (7). — P. 853-860.

13. Nar A., Gedik O. *The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease // Acta Diabetologica.* — Vol. 46 (2). — P. 113-118.

14. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Molleston J.P. et al. *Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design // Contemporary Clinical Trials.* — 2010. — Vol. 31 (1). — P. 62-70.

15. Krakoff J., Clark J.M., Crandall J.P. et al. *Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program // Obesity.* — 2010. — Vol. 18 (9). — P. 1762-1767.

Получено 28.07.13 □

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ Й НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ. ЕФЕКТИ МЕТФОРМІНУ

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в клінічній практиці часто поєднується з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), що має кілька клініко-морфологічних форм і розвивається в пацієнтів, які не зловживають алкоголем. Поєднання ЦД 2-го типу і НАЖХП пов'язане не тільки з високим ризиком розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми в даній категорії хворих. Незважаючи на те, що всі аспекти етіології НАЖХП до кінця не відомі, вказують на роль інсулінорезистентності в її розвитку. Ця концепція сприяла проведенню кількох клінічних досліджень із вживанням метформіну як інсулінового сенситайзера в інсулінорезистентних пацієнтів із НАЖХП. Отримані результати підкреслюють значення метформіну в лікуванні НАЖХП у поєднанні з гіпокалорійною дієтою й контролем маси тіла. Повідомляється також про інші тканеві ефекти метформіну при НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність.

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. THE EFFECTS OF METFORMIN

Summary. Diabetes mellitus (DM) type 2 in clinical practice is often associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which has a number of clinical and morphological forms and develops in patients who do not abuse alcohol. The combination of DM type 2 and NAFLD is associated not only with a high risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in these patients. Although all aspects of the etiology of NAFLD is not fully known, it is points to the role of insulin resistance in its development. This concept has facilitated a number of clinical studies using metformin as the insulin sensitizer in insulin-resistant patients with NAFLD. The findings emphasize the importance of metformin in the treatment of NAFLD in combination with a hypocaloric diet and the control of body weight. It is also reported about other tissue effects of metformin in NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus type 2, insulin resistance.