

ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

PECULIARITIES OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF THE 2ND TYPE AND OBESITY

**A. Kuznetsova
A. Dolgushina
C. Ananyan
E. Axt
C. Gul
A. Markina
A. Savochkina
V. Sumerkina
V. Tyulganova
L. Korotneva**

Summary. At present a great number of works are devoted to studying epidemiology and variations of the development of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the presence of diabetes mellitus (DM). In this case, the key role in the progredient development of NAFLD in the presence of DM of the 2nd type is assigned to obesity which is associated with remodelling fatty tissues, dysfunctioning of adipocytes and developing chronic inflammation. The goal of the present research is studying the peculiarities of NAFLD of patients with DM of the 2nd type depending on the existence of obesity. In this work it has been demonstrated that the peculiarities of NAFLD of patients with DM of the 2nd type in the presence of obesity are higher levels of transaminase together with dyslipidemia, and also the high level of expression of the liver fibrosis according to the results of NFS test.

Keywords: diabetes mellitus of the 2nd type, obesity, nonalcoholic fatty liver disease.

Кузнецова Алла Сергеевна
Ассистент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Долгушина Анастасия Ильинична
Д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Ананян Кристина Робертовна
Студент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница
Акт Елена Владимировна
Студент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница
Гуль Кристина Андреевна
Студент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница
Маркина Алена Юрьевна
К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Markina_alenka@mail.ru
Савочкина Альбина Юрьевна
Д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Сумеркина Вероника Андреевна
К.м.н., с.н.с., ФГБОУ ВО ЮУГМУ,
Тюльганова Валерия Леонидовна
К.м.н., Заведующий отделением эндокринологии Челябинской областной клинической больницы, ассистент ФГБОУ ВО ЮУГМУ,
Коротнева Лолита Евгеньевна
Ассистент, ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Аннотация. В настоящее время большое количество работ посвящено изучению эпидемиологии и вариантам течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) при сахарном диабете (СД). При этом ключевая роль в прогрессивном течении НАЖБП в сочетании с СД 2 типа отводится ожирению, ассоциированному с ремоделированием жировой ткани, дисфункцией адипоцитов и развитием хронического воспаления. Целью представленного исследования стало изучение особенностей НАЖБП у больных с СД 2 типа в зависимости от наличия ожирения. В представленной работе показано, что особенностями НАЖБП у больных с СД 2 типа при наличии ожирения являются более высокие уровни трансаминаз в сочетании с дислипидемией, и большая выраженность фиброза печени по данным теста NFS.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени.

Введение

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается, как печеночная форма манифестации метаболического синдрома [1,2]. Этим объясняется большое количество работ, посвященных изучению эпидемиологии и вариантов течения НАЖБП при сахарном диабете (СД) [3]. В

целом, по данным доступных источников литературы, распространенность НАЖБП среди пациентов с СД составляет более 55%, при этом смертность в группе больных с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа вдвое выше, в сравнении с группой изолированного жирового гепатоза [4,5]. Также в исследовании Leon A. Adamset al. (2009), основанном на наблюдении в течение 11 лет за 109 пациентами с ожирением, было показано, что для пациентов

с НАЖБП отношение шансов развития СД 2 типа в три раза выше в сравнении с пациентами без стеатоза печени [6]. Принято выделять два фенотипа НАЖБП (стеатоз и стеатогепатит), отличающиеся между собой не только по морфологической картине, но и имеющие различную клинико-прогностическую значимость [7]. Недооценка распространенности указанной патологии печени, может иметь негативные последствия, в виде гистологической прогрессии заболевания до стадий фиброза и цирроза печени [8,9]. При этом ключевая роль в прогрессивном течении НАЖБП в сочетании с СД 2 типа отводится ожирению, ассоциированному с ремоделированием жировой ткани, дисфункцией адипоцитов и развитием хронического воспаления [10–13]. Так, например, в работе Wanless IR et al. (1990) при патоморфологическом исследовании 207 аутопсийных наблюдений, установлено наличие фиброза печени в 13,8% случаев у пациентов с ожирением и НАЖБП в сравнении с больными с нормальным индексом массы тела и НАЖБП (6,6%) [14]. Другие исследования продемонстрировали прямую корреляцию между индексом масс тела (ИМТ) и степенью жировой дистрофии печени [15].

Золотым стандартом диагностики НАЖБП и её осложнений считается биопсия печени, однако ввиду риска развития осложнений, данная методика имеет свои ограничения [16,17]. Как следствие, внимание исследователей направлено на поиск неинвазивных и экономически оправданных методик раннего выявления стеатоза и фиброза печени. Наиболее приемлемым считается уравнение регрессии — NAFLD fibrosis score (NFS), предложенное Angulo et al. (2007) на основании многофакторного анализа, где в качестве переменных используются доступные клинические и лабораторные параметры (возраст, индекс массы тела, гипергликемия, количество тромбоцитов, уровень альбумина, соотношение трансаминаз) [18]. В последующем ряд метаанализов продемонстрировал надежность выбранной полуколичественной методики оценки фиброза печени, с отрицательной прогностической ценностью до 91% [19,20]. Отдельные работы были посвящены сравнительному анализу шкалы NFS с прямыми маркерами фиброза печени, при этом выбранная математическая модель доказала отличные прогностические качества в диагностике гепатофиброза, AUROC \geq 0,8 [21]. Целью настоящего исследования стало изучение особенностей неалкогольной жировой болезни печени у больных с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия ожирения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 68 пациентов, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении Челябинской областной клинической больницы с сентября по ноябрь 2016 года. Критериями включения были

наличие у пациента сахарного диабета 2 типа и НАЖБП. Из обследования исключали пациентов с вирусными гепатитами и циррозом печени, аутоиммунными заболеваниями печени, гемохроматозом, болезнью Вильсона-Коновалова, установленным фактом злоупотребления алкоголем (оценка по вопроснику AUDIT составляла 8 и более баллов, употребление более 40 грамм этанола в сутки) и онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних 5 лет. Во время клинического исследования соблюдались меры по безопасности здоровья пациента, защите его прав, человеческого достоинства и морально-этические нормы соответственно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Конвенции о правах человека. Верификация патологических состояний осуществлялась согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (ВОЗ). Диагноз СД устанавливался согласно «Национальным стандартам по диагностике и лечению сахарного диабета» (Дедов И. И., 2015). Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВОЗ (1997), согласно индексу Кетле: нормальная масса тела была констатирована при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², диагноз «ожирение» выставлялся больным при ИМТ 30 кг/м². Для верификации НАЖБП применяли биохимические и инструментальные методы исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось с помощью аппарата «Siemens G-60» (Германия) с линейным датчиком. При наличии стеатоза печени выявляли характерные признаки: гиперэхогенность или диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала. Чувствительность данной методики варьирует от 60% до 94%, и изменяется в зависимости от степени стеатоза печени [22]. Оценивали следующие лабораторные показатели: уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, определение активности амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), концентрации альбумина, глюкозы, общего билирубина, гликированного гемоглобина. Фиброз печени оценивали с использованием уравнения регрессии NFS:

$$\text{NAFLD Fibrosis Score (NFS)} = (-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия (натощак / сахарный диабет (да=1, нет=0)} + 0,99 \times \text{соотношение АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (10}^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}; \text{ (формула 1),}$$

где ИМТ — индекс массы тела (кг/м²), АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследуемых больных

Показатель	НАЖБП+СД 2 типа без ожирения N=38	НАЖБП+СД 2 типа с ожирением N=30	p
Возраст, лет	53,0±7,9	60,5±0,7	0,194
Пол, м/ж	23/15	14/16	0,114
ИМТ, кг/м ²	26,3±3,8	36,0±4,1	0,0001*
Окружность талии, см	87,5±13,3	109,0±9,5	0,0001*
Курение, абс.,%	5 (13%)	7 (23%)	0,699
Артериальная гипертензия, абс.,%	31 (82%)	29 (97%)	0,867
Ишемическая болезнь сердца, абс.,%	14 (37%)	15 (50%)	0,450
Предшествующая терапия статинами, абс.,%	6 (16%)	8 (27%)	0,447
Стаж СД 2 типа	9,4±5,8	8,0±4,3	0,546
АЛТ, ммоль/л	17,5±7,2	23,0±19,0	0,007*
АСТ, ммоль/л	20,2±6,0	19,7±7,5	0,688
АСТ/АЛТ	1,16±0,83	0,86±0,39	0,001*
ГТП, ед.	24,1±11,5	26,0±6,4	0,101
Билирубин общий, мкмоль/л	13,9±6,0	10,9±8,2	0,361
Альбумины, %	50,7±0,27	50,8±0,32	0,814
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,2	5,5±1,2	0,048*
ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,0	3,9±0,9	0,112
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,1±0,3	0,252
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,5	2,0±1,3	0,023*
Гликированный гемоглобин, %	9,1±2,0	8,8±1,7	0,854
Креатинин, мкмоль/л	83,0±14,8	85,0±17,4	0,664

Примечание: *при $p < 0,05$ различия между группами приняты достоверными. Характер различий между группами оценивался по критерию Манна-Уитни. ЛПНП- липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

Значение индекса NFS $< -1,455$ (90%-ная чувствительность и 60%-ная специфичность) свидетельствует об отсутствии значительного фиброза, при значении индекса $> 0,676$ (67%-ная чувствительность и 97%-ная специфичность) вероятность фиброза печени очень высока.

Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBMSPSSStatistic, v.22, с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), U-критерия Манна-Уитни и критерия χ^2 .

Результаты

Средний возраст обследованных больных составил $60,0 \pm 13,1$ лет, среди них было 37 (54%) мужчин и 31 (46%) женщин. Принявшие участие в исследовании пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили больные с верифицированной НАЖБП и СД 2 типа с ИМТ < 30 кг/м², вторая группа (также с НАЖБП и СД

2 типа) состояла из больных с ожирением, ИМТ ≥ 30 кг/м². Все пациенты находились в эндокринологическом отделении по поводу декомпенсации углеводного обмена, средний уровень гликированного гемоглобина в первой группе составил $9,1 \pm 2,0$, во второй группе $8,8 \pm 1,7$. В клинической картине большинства больных преобладали общие симптомы, характерные для декомпенсации СД, в виде жалоб на полидипсию, полиурию, сухость во рту. Стаж СД 2 типа в группе больных с ИМТ < 30 кг/м² составил $9,4 \pm 5,8$ лет, в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² $8,0 \pm 4,3$ лет.

Пациенты обеих групп не различались по возрастно-гендерному составу. С целью оценки функции печени проведен клинический анализ исследуемой популяции и лабораторный анализ липидного, углеводного и белкового обмена в изучаемых группах пациентов (таблица 1).

При анализе показателей пигментного и ферментного обмена выявлено статистически значимое повышение

Таблица 2. Оценка фиброза печени по тесту NFS

Диапазон оценки фиброза по тесту NFS	НАЖБП+СД 2 типа без ожирения N=38	НАЖБП+СД 2 типа с ожирением N=30	p
< — 1,455 (F0-F1 fibrosis)	8 (21%)	1 (3%)	0,005*
от — 1,455 до 0,675 («серая зона»)	22 (58%)	5 (17%)	0,07
>0,675 (F3-F4 fibrosis)	8 (21%)	24 (80%)	0,015*

Примечание: *при $p < 0,05$ различия между группами приняты достоверными. Оценка статистической достоверности проводилась по критерию χ^2

АЛТ и снижение индекса АСТ/АЛТ в группе пациентов с ожирением ($p < 0,05$). Данные параметры свидетельствуют о развитии синдрома цитолиза во второй группе больных. Оценивая изменения показателей липидного обмена установлено статистически достоверное повышение общего холестерина и триглицеридов в группе пациентов с ожирением, а также выявлена тенденция к более высоким значениям ЛПНП и снижению ЛПВП. Наряду с этим, важнейшим лабораторным параметром для пациентов с СД является состояние гликемического контроля, отражая степень компенсации углеводного обмена. Уровень глюкозы крови натощак, постпрандиальная гликемия, а также гликированный гемоглобин в обеих группах достоверно не различались.

Для оценки степени выраженности фиброза печени проводился расчет фибротеста NAFLD fibrosis score (таблица 2).

В первой группе пациентов 8 (21%) больных не имели выраженного фиброза печени, также у 8 (21%) больных выявлен значительный фиброз печени и 22 (58%) пациента остались в «серой зоне». В группе пациентов с ожирением наоборот статистически достоверно преобладал процент пациентов с фиброзом печени (24 пациента, 80%).

При анализе взаимосвязей установлено, что по мере увеличения значения NFS у больных с СД 2 типа увеличивается ИМТ, возрастает степень ожирения ($p = 0,007$).

Обсуждение

В представленной нами работе выявлена тесная взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа и ожирением. При этом, вероятно, ожирение является триггером дисметаболических процессов. Как видно из проведенного анализа, пациенты с ожирением характеризуются более высокими уровнями триглицеридов, нарушением ферментного обмена (активация процессов цитолиза гепатоцитов), а также отсутствием компенсации углеводного обмена. В целом именно у больных с ожирением

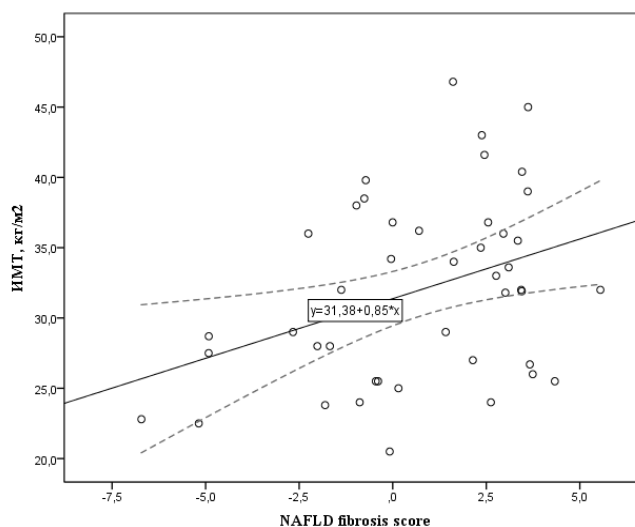


Рисунок 1 Корреляционная зависимость между индексом массы тела и индексом фиброза печени NFS у больных с СД 2 типа

чаще встречались продвинутой стадии фиброза печени в сравнении с больными с нормальной массой тела. Данный факт согласуется с литературными данными, согласно которым центральную роль в развитии стеатоза и стеатогепатита играет «липотоксичность», связанная как с поступлением свободных жирных кислот извне, так и с активацией липогенеза *de novo* в печени (Donnelly et al., 2005; Savage et al., 2007). Отдельная роль в этих процессах отводится триглицеридам. Ферментом, катализирующим последний этап синтеза триглицеридов является печеночная ацилкоэнзим-А-диацилглицерол ацилтрансфераза (DGAT), при этом активность данного фермента значительно возрастает при ожирении. Следствием данного феномена является избыточное поступление триглицеридов в жировую ткань («жировое депо»), с дальнейшим гидролизом липопротеинлипазой и высвобождением свободных жирных кислот (СЖК), которые транспортируются в печень и участвуют в прогрессировании НАЖБП. В свою очередь, именно СЖК отводится ключевая роль в развитии механизма инсулинорезистентности при СД 2 типа. С одной сторо-

ны это связано с непосредственным «липотоксическим» эффектом СЖК на бета-клетки поджелудочной железы, с другой стороны избыток СЖК стимулирует эндогенный синтез глюкозы в печени [23–25]. В гепатоцитах СЖК участвуют в активации свободных форм кислорода, индукции ишемии и воспалительного процесса, и как следствие прогрессируют фиброза печени [26].

Выводы

Особенностями неалкогольной жировой болезни печени у больных с СД 2 типа при наличии ожирения являются более высокие уровни трансаминаз в сочетании с дислипидемией, и большая выраженность фиброза печени по данным теста NFS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paul Angulo, Jill C. Keach, Kenneth P. Batts, and Keith D. Lindor. Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis// *Hepatology* Vol. 30, No. 6, 1999
2. J Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837–58.
3. Trombetta M, Spiazzi G. Type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Alim Pharm Ther* 2005;22:(Suppl 2):24–7
4. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 330–344.
5. Bergqvist CJ, Skoien R, Horsfall L, Clouston AD, Jonsson JR, et al. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists// *Intern Med* (2013) J 43: 247–253.
6. Adams LA, Waters OR, Knuiam MW, et al. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study// *Am J Gastroenterol* 2009;104:861–7
7. Sarah Kashanian¹ and Michael Fuchs. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus: A Clinician's Perspective// *International Journal of Digestive Diseases* Vol. 1, 2015 P 1–9
8. G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine* 2011;43(8):617–49
9. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит// *Болезни органов пищеварения*. 2002; 2: 41–45
10. Yusuf Yilmaz, Zobair M. Younossi. Obesity-Associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease// *Clin Liver Dis* 18 (2014) 19–31
11. Хисматуллина Г.Я., Волевач Л.В., Хакамова Г.А., Улямаева В.В., Быченкова М.А. Современные подходы в лечении заболеваний билиарной патологии у лиц молодого возраста с ожирением// *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2012, № 4, С. 60–65.
12. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г., Мельникова Н.В., Хомерики С.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия, дифференцированный подход к терапии// *Фарматека*. 2008. № 15. С. 79–86.
13. Кузнецова А.С., Савочкина А.Ю., Мельников И.Ю. Исследование маркеров фиброза печени у больных с жировым гепатозом в сочетании с атеросклерозом в бассейне висцеральных ветвей брюшной аорты// *В мире научных открытий*. 2015. № 7 (67). С. 115–129.
14. Wanless IR & Lentz JS. Fatty liver steatosis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–1110
15. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: Correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:772–776.
16. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913–924
17. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111:473–478
18. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–854
19. Cales P, Boursier J, Chaigneau J, Laine F, Sandrini J, Michalak S, Hubert I, Dib N, Oberti F, Bertrais S, Hunault G, Cavaro-Menard C, Gallois Y, Deugnier Y, Rousselet MC. Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2010; 30: 1346–54
20. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Поражение почек у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и хронической сердечной недостаточностью// *Медицинский совет*, 2015, № 13. С 118–123.
21. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease// *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104–12.
22. Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease// *Gastroenterology* 2002;123:1705–25
23. Choi, Steve Sa, b; Diehl, Anna Mae. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease// *Current Opinion in Lipidology*. June 2008 — Volume 19 — Issue 3 — p 295–300
24. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance// *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10 (2): 142–148.
25. В.В. Вельков. Свободные жирные кислоты — новый маркер инсулинорезистентности и ишемии// *Поликлиника* 2008, № 4, С. 50–51.
26. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444 (7121): 860–867.

© Кузнецова Алла Сергеевна, Долгушина Анастасия Ильинична, Ананян Кристина Робертовна,

Акст Елена Владимировна, Гуль Кристина Андреевна, Маркина Алена Юрьевна (Markina_alenka@mail.ru),
Савочкина Альбина Юрьевна, Сумеркина Вероника Андреевна, Тюльганова Валерия Леонидовна, Коротнева Лолита Евгеньевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»