

АССОЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ



© Е.Е. Мишина^{1*}, А.Ю. Майоров¹, П.О. Богомолов², Е.О. Люсина², А.О. Буеверов^{2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Количество пациентов с хроническими нарушениями обмена веществ, такими как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), растет с угрожающей скоростью во всем мире как в развитых, так и в развивающихся странах. В мире распространенность НАЖБП приближается к 25%. Среди пациентов с СД2 у 70–80% диагностируется НАЖБП. Инсулинорезистентность (ИР) признана одним из основных патогенетических факторов развития самого распространенного хронического заболевания печени — НАЖБП.

ЦЕЛЬ. Данная поисковая работа направлена на определение вклада степени ИР в прогрессирование НАЖБП; сравнение золотого стандарта определения ИР (клэмп-тест) и по математической модели (НОМА-IR).

МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одномоментное открытое сравнительное исследование по принципу «случай-контроль». Объектами исследования стали пациенты с избыточной массой тела и ожирением, у которых ранее не было диагностировано нарушений углеводного обмена, без вторичных причин накопления жира в печени. В процессе обследования были проведены клинико-лабораторные исследования, получены индексы ИР (М-индекс, НОМА-IR индекс), поставлен диагноз нарушения углеводного обмена (или его отсутствия), проведена биопсия печени, верифицированы морфологический и клинический диагнозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В анализ включены сведения о 60 пациентах, они разделены на 3 группы: без НАЖБП (7 человек), со стеатозом (18 человек), с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (35 человек). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), гликированному гемоглобину. При оценке степени ИР методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у 19 человек выявлена тяжелая степень ИР, у 28 человек — средняя степень, у 8 — легкая степень, у 5 человек не выявлено ИР. В трех исследуемых группах медиана ИР соответствовала средней степени и значимо не различалась. При сравнении золотого стандарта определения ИР и с помощью математической модели (НОМА-IR) выявлена обратная значимая корреляция ($p=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе проведенного исследования не выявлено корреляционной взаимосвязи между степенью ИР и степенью выраженности НАЖБП. Данный результат свидетельствует о наличии других патогенетических факторов, влияющих на прогрессирование НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинорезистентность; неалкогольная жировая болезнь печени; сахарный диабет; неалкогольный стеатогепатит; ожирение

ASSOCIATION OF INSULIN RESISTANCE AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Ekaterina E. Mishina^{1*}, Alexander Y. Mayorov¹, Pavel O. Bogomolov², Ekaterina O. Liusina², Alexey O. Bueverov^{2,3}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscows regional Research Clinical institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

BACKGROUND: The number of patients with chronic metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes mellitus (T2D) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is growing at an alarming rate worldwide in both developed and developing countries. In the world, the prevalence of NAFLD is approaching 25%. Among patients with T2D, 70–80% are diagnosed with NAFLD. Insulin resistance (IR) is recognized as one of the main pathogenetic factors in the development of the most common chronic liver disease — NAFLD.

AIM: Our search work was aimed at determining the contribution of the degree of IR to the progression of NAFLD; compare the gold standard for the determination of IR (clamp) and the mathematical model (HOMA-IR).

METHODS: An observational one-stage open comparative study was conducted on the basis of the case-control principle. The objects of the study were overweight and obese patients who had not previously been diagnosed carbohydrate metabolism disorders, without secondary causes of fat accumulation in the liver. During the examination, clinical and laboratory



studies were carried out, IR indices (M-index, HOMA-IR index) were obtained, a diagnosis of carbohydrate metabolism disturbance (or its absence) was made, a liver biopsy was made, morphological and clinical diagnoses were made.

RESULTS: The analysis included information about 60 patients, they are divided into 3 groups: without NAFLD (7 people), with steatosis (18 people), with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (35 people), groups are comparable by age, gender, and body mass index (BMI), glycated hemoglobin. When assessing the degree of IR using the hyperinsulinemic euglycemic clamp test, 19 showed a severe degree of IR, 28 had a moderate degree, 8 had a mild degree, and 5 had no IR. In the three studied groups, the median IR corresponded to an average degree and did not significantly differ. When comparing the gold standard for determining IR and the mathematical model (HOMA-IR) in the studied groups, a negative significant correlation was revealed ($p = 0,0001$).

CONCLUSIONS: In the course of our study, no correlation was found between the degree of IR and the severity of NAFLD. This result allows us to think about other pathogenetic factors that affect the progression of NAFLD.

KEYWORDS: *insulin resistance; nonalcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic steatohepatitis; obesity*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это наднозологическая группа хронических заболеваний, возникающих в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Гистологически НАЖБП представлена поражением печени в виде стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), НАСГ с фиброзом, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Основные патофизиологические звенья НАЖБП представлены жировой инфильтрацией печени, тесно связанной с инсулинорезистентностью (ИР), воспалением и процессами фиброгенеза.

В мире распространенность НАЖБП приближается к 25%, самая высокая — на Ближнем Востоке и в Южной Америке, самая низкая — в Африке. Прогнозируется, что в США количество пациентов с НАЖБП возрастет с 83,1 млн в 2015 г. (что составляет примерно 25% популяции) до 100,9 млн в 2030 г. [2]. Естественное течение НАЖБП весьма вариабельно, что обусловлено влиянием многочисленных факторов: окружающей среды, микробиома, метаболизма, сопутствующих заболеваний и генетических факторов риска. Патогенетические механизмы, инициирующие болезнь и определяющие ее прогрессирование, характеризуются значительной гетерогенностью. Одним из таких факторов является наличие нарушения углеводного обмена, такого как сахарный диабет 2 типа (СД2). По данным Международной диабетической федерации [3], численность больных с СД в 2019 г. возросла до 463 млн человек. В Российской Федерации (РФ) также отмечается рост заболеваемости [4]. По данным Федерального регистра СД, в РФ на окончание 2018 г. на диспансерном учете состояло более 4,5 млн человек, что составляет 3,1% населения.

Наличие системной ИР является важнейшей характеристикой пациентов с НАЖБП. Первое упоминание о роли ИР при болезнях печени датировано еще 1967 г. [5], когда она была выявлена у пациентов с циррозом. В 2001 г. активно проводились исследования, направленные на вышеуказанную тему [6, 7]. В 2002 г. ИР признана одним из ведущих патогенетических факторов развития НАЖБП [8]. В исследовании 1999 г. [9] для оценки ИР была использована математическая модель гомеостаза глюкозы HOMA-IR, которая с тех пор стала использоваться в эпидемиологических исследованиях для демонстрации связи НАЖБП и метаболического синдрома. Клемп-тест впервые был использован Somert и соавт. [10]; ими было показано, что повышенная ИР

при НАЖБП приводит к нарушенной инсулинзависимой супрессии липолиза. В начале изучения данной проблемы исследования с использованием гиперинсулинемического эугликемического клемп-теста со стабильными изотопами продемонстрировали, что печень и мышцы являются главными органами-мишенями повышенной ИР у пациентов с НАСГ [6]. Далее были проведены исследования, продемонстрировавшие важность жировой ткани в качестве основного источника жирных кислот (~60%) для печени в процессе синтеза липидов как у здоровых людей [11], так и у пациентов с НАСГ [12]. Жировая ткань обладает высокой чувствительностью к инсулину. При отсутствии ИР (т.е. в состоянии нормальной чувствительности к инсулину) инсулин способствует накоплению липидов через поглощение жирных кислот, реэстерификацию и липогенез *de novo* и одновременно ингибирует липолиз триглицеридов — процесс их гидролиза при участии гормончувствительной липазы с образованием неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Избыток НЭЖК образуется в кровотоке, когда в организм поступает избыточное количество жиров, превышающее энергетические потребности. Этот избыток превращается в триглицериды, которые при наличии генетической предрасположенности накапливаются в жировой ткани в виде жировых отложений. Чем больше масса жировой ткани, тем интенсивнее липолиз, вследствие чего в кровоток поступает больше жирных кислот, что приводит к их накоплению в плазме в виде НЭЖК [13].

Проведены исследования с участием пациентов с НАСГ, у которых была зарегистрирована нарушенная чувствительность к инсулину жировой ткани путем измерения уровней циркулирующих в крови НЭЖК (они были повышены в состоянии как натощак, так и гиперинсулинемии) [14]. В последующих исследованиях [15] у пациентов с НАСГ подтверждена тяжелая дисфункция жировой ткани с использованием различных оценочных шкал, включая вычисление жирового ИР-индекса, определение концентрации инсулина, вызывающая снижение уровня сывороточных НЭЖК на половину от максимального (INS 1/2-max НЭЖК), микродиализ жировой ткани и определение циркулирующих адипоцитокинов. В последнем исследовании показано, что именно дисфункция подкожножировой клетчатки, вероятно, играет ключевую роль в липотоксичности при НАСГ. В то же время данная находка может быть результатом «эффекта массы». Последующие исследования с большей мощностью потребуются для оценки

вклада подкожножировой клетчатки по сравнению с висцеральным жиром в прогрессирование НАЖБП.

В последние годы особое внимание уделяется генетическим факторам, которые могут играть роль в этиологии НАЖБП, в частности, некоторым генетическим полиморфизмам, вовлеченным в развитие заболевания (например, PNPLA3, TM6SF2, APOB). Они были идентифицированы в рамках исследования геномной ассоциации (GWAS) [16]. Важность генетических факторов и факторов, связанных с микробиотой, в развитии НАСГ была подчеркнута исследованиями, в которых выявлен более высокий риск фиброза среди членов семьи с аналогичным диагнозом [17].

ЦЕЛЬ

Данная поисковая работа направлена на определение вклада степени ИР в прогрессирование НАЖБП; сравнение золотого стандарта определения ИР (клемп-тест) и по математической модели (НОМА-IR).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одномоментное открытое сравнительное исследование по принципу «случай-контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
 - пациенты без сахароснижающей терапии;
 - Индекс массы тела (ИМТ) более 27,5 кг/м²;
 - подписанное информированное согласие.
- Критерии невключения:
- СД 1 типа и другие специфические типы СД;
 - прием сахароснижающей терапии;
 - гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) более 9%;
 - онкологические заболевания в анамнезе;
 - перенесенное ОРВИ или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы за последние 6 мес (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, коронарное шунтирование, коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность III–IV по NYHA);
 - наличие причин вторичного накопления жира в печени, таких как избыточное потребление алкоголя (более 21 усл. ед. в неделю для мужчин и более 14 усл. ед. в неделю для женщин, 1 усл. ед. — 10 г чистого спирта), использование препаратов, влияющих на накопление жира (глюкокортикоиды, метотрексат, амиодарон, синтетические эстрогены, тамоксифен, дилтиазем), наследственные и вирусные заболевания печени [18];
 - беременность, планирование беременности.

Условия проведения

Набор пациентов проводился во время амбулаторных приемов на базах следующих учреждений: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского». Все лабораторные и инструментальные вмешательства проводились на указанных базах. Каждый пациент совершил по шесть амбулаторных визитов и один визит в рамках дневного стационара.

Продолжительность исследования

Включение и обследование пациентов проводились с июня 2017 г. по июнь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Определение общеклинических и гормональных показателей, оценка наличия различных видов нарушения углеводного обмена

У всех пациентов проведены антропометрическое исследование (измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер), сбор анамнеза (длительность избыточной массы тела/ожирения, наличие сопутствующих заболеваний, получаемые медикаментозные препараты).

Всем больным проведено определение уровня HbA_{1c} и глюкозы (сыворотка) для подтверждения/исключения СД. Пациентам, которым не был поставлен диагноз СД по данным определения глюкозы и HbA_{1c}, проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 82,5 г моногидрата глюкозы; тест выполнен с соблюдением требований его проведения [19]. Данное исследование позволило определить группу пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак/нарушенная толерантность к глюкозе).

Клинико-лабораторные исследования включали оценку липидного спектра (уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), «печеночных» маркеров (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общего билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)), почечной функции (креатинин, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-ЕР1, мочевины), кальция, ферритина, общего белка, мочевой кислоты. Гормональные исследования включали определение тиреотропного гормона (ТТГ), С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ).

Определение инсулинорезистентности

Расчет производился по математической модели гомеостаза глюкозы НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) и в ходе гиперинсулинемического эугликемического клемп-теста. Гиперинсулинемический эугликемический клемп-тест является золотым стандартом определения ИР. Исследование выполнялось утром, натощак. Во время исследования пациент принимал горизонтальное положение, в локтевые вены обеих рук устанавливались внутривенные катетеры: один из них для введения растворов (инсулин и глюкоза), второй — для забора крови и последующего измерения уровня глюкозы. Точность введения инсулина обеспечивалась шприцевым дозатором (Perfusor compact; B. Braun, Германия); инсулин вводился с постоянной скоростью 40 мЕд/мин/м² площади поверхности тела или 1 мЕд/кг/мин для достижения гиперинсулинемии с целью подавления продукции глюкозы печенью и собственной секреции инсулина. Глюкоза вводилась в виде 20% раствора в дозе, необходимой для стабилизации целевого уровня глюкозы плазмы 5,3±0,3 ммоль/л,

точность скорости введения обеспечивалась с помощью волюметрического дозатора (Infusomat fmS; B. Braun, Германия). Общая продолжительность исследования составляла 4–6 ч. После начала инфузии и тенденции к снижению уровня гликемии скорость введения глюкозы увеличивалась исследователем. Измерение уровня глюкозы плазмы и коррекция введения глюкозы производились каждые 5 мин с помощью глюкометра OneTouch VerioPro+ (LifeScan, США). Через 120–240 мин достигалось динамическое равновесие: скорость введения глюкозы равна скорости поглощения ее тканями. Таким образом, общее количество глюкозы, вводимое за последние 60–120 мин исследования в равновесном состоянии, характеризует индекс чувствительности к инсулину. После окончания исследования инфузию инсулина прекращали. Введение глюкозы продолжали в течение 30–40 мин с высокой скоростью для предотвращения гипогликемии в условиях подавленной продукции глюкозы печенью.

Ультразвуковая диагностика

Всем пациентам из исследуемых групп проведены ультразвуковое исследование брюшной полости для оценки размеров и структурных изменений печени и эластография сдвиговой волны печени для оценки ее упругости. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Voluson E8 (GE, США), эластография сдвиговой волны — на аппарате Super Sonic Imagine's Aixplorer® (SuperSonicImagine, Франция).

Оценка наличия и стадии неалкогольной жировой болезни печени

Всем больным выполнена чрескожная пункционная биопсия под непрерывным ультразвуковым контролем с использованием доплерографических методов с дальнейшим гистологическим исследованием биоптата печени. Пункционная биопсия печени выполнялась стандартным набором инструментов одноразового применения с использованием пункционной иглы Herafix (типа Menghini) диаметром 1,4–1,6 мм. Манипуляция выполнялась в стандартном положении больного лежа на спине с наклоном влево. Место пункции выбирали с помощью перкуссии и ультразвукового сканирования. Место прокола локализовалось в 8–9-м межреберье справа по среднеподмышечной линии. Перед пункцией печени проводилась местная инфильтрационная анестезия 0,5% раствором новокаина или 2% раствором лидокаина. Полученный материал фиксировался в стандартном забуференном растворе 10% формалина по методу Лилли и направлялся на гистологическое исследование. После процедуры больному в течение 4 ч предписывался строгий постельный режим, на область пункции накладывался пузырь со льдом на 2 ч, через 6 ч контролировались показатели гемограммы: гемоглобин, гематокрит, содержание эритроцитов.

Гистологическое исследование биоптата печени

Материал, полученный в результате пункционной биопсии печени, заливался в парафин. С каждого блока приготавливалось 25–30 срезов, смонтированных на нескольких стеклах по группам. Окрашивание материала проводилось гематоксилин-эозином и пикрофуксином по методу ван Гизона. После приготовления серии микропрепаратов печеночной паренхимы проводили гистологический анализ с помощью светового микроскопа Primo Star (Carl Zeiss). Оценивались структурные измене-

ния ткани: индекс гистологической активности (ИГА), индекс фиброза, а также наличие и степень выраженности стеатоза гепатоцитов. Вычисление ИГА проводилось полуквантитативным методом с использованием балльной шкалы Knodell (1991 г.), согласно которой оценивается выраженность трех основных характеристик — некроза, клеточной дистрофии и воспалительной инфильтрации. Оценка индекса фиброза проводилась по методу K.G. Ishak (1994 г.). При наличии жировых вакуолей в гепатоците, занимающих более 5% площади клетки, был диагностирован стеатоз гепатоцитов. Для определения степени поражения печени использовалась классификация NAS (NAFLD activity score) (2005 г.).

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования являлись индексы ИР (М-индекс, HOMA-IR), показатели функций почек и печени, липидного профиля крови и углеводного обмена, показатели плотности печени (по данным эластографии печени), показатели фиброза печени по данным пункционной биопсии (фиброз по METAVIR и Ishak), показатели стеатоза (по Brunt), балльная шкала НАСГ (NAS).

Анализ в группах

Были сформированы группы, разделенные по признаку наличия НАЖБП («нет НАЖБП», «стеатоз», «НАСГ»).

Методы регистрации исходов

Определение общеклинических и гормональных показателей, оценка наличия различных видов нарушения углеводного обмена

Уровень HbA_{1c} (референсный интервал 4–6%) определялся на анализаторе D10 (BioRad, США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Уровень глюкозы сыворотки (референсный интервал 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США).

На основании полученных данных по показателям HbA_{1c}, глюкозы, данных ПГТТ был установлен диагноз нарушения углеводного обмена (или его отсутствия) на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (2006 г.) [19].

Анализ остальных биохимических показателей также был выполнен на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США): общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, АСТ, билирубин общий, щелочная фосфатаза, ГГТ, креатинин (с расчетом СКФ), мочевины, кальций общий, ферритин, общий белок, мочевины, кислоты.

Определение ИРИ (2,3–26,4 мЕд/л), С-пептида (референсный интервал 1,1–4,4 нг/мл), ТТГ (референсный интервал 0,25–3,5 мМЕ/л) проводилось на электролюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.

Забор крови для определения вышеперечисленных лабораторных показателей проводился утром натощак.

Определение индексов инсулинорезистентности

В исследовании ИР определялась на основании гиперинсулинемического зугликемического клэмп-теста и расчетным методом на основании математической

модели гомеостаза глюкозы НОМА-IR. В ходе проведения клэмп-теста был получен коэффициент утилизации (М-индекс), который является средним арифметическим из 6–8 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в течение 30–40 мин равновесного состояния гликемии, деленным на массу тела за 1 мин. Степени тяжести ИР в зависимости от М-индекса: ≤ 2 мг/кг/мин — тяжелая; $>2-4$ мг/кг/мин — средняя; $>4-6$ мг/кг/мин — легкая; >6 мг/кг/мин — нет ИР [20].

Для определения индекса НОМА-IR использовалась следующая формула, разработанная D. Matthews [21]: индекс ИР = ИРИО (мкЕд/мл) \times ГПН (ммоль/л) / 22,5, где ИРИО — иммунореактивный инсулин натощак; ГПН — глюкоза плазмы натощак.

По данным исследований [22], показатель НОМА-IR более 2,77 является отражением ИР.

Оценка наличия и выраженности НАЖБП

Для оценки степени фиброза печени, ИГА и активности НАЖБП применялись шкалы: Knodell, Metavir, Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS). Шкала NAS была предложена в 2005 г. на основе консенсуса экспертов, в ее основу легли ранее используемые шкалы E. Brunt и Matteoni. Результат шкалы NAS оценивает степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза (табл. 1) [23].

Результаты оценки:

- NAS 0–2 — диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 — «серая зона»;
- NAS ≥ 5 — вероятный НАСГ.

При использовании полуколичественного анализа по Knodell ИГА оценивается как минимальная при 1–3, мягкая (слабая) — 4–8, умеренная — 9–12, выраженная — 13 и более баллов.

Сравнение индексов фиброза печени по METAVIR, Ishak, Knodell представлено в табл. 2.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (выписка из протокола №11 от 14 октября 2015г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических методов статистики, посредством SPSS Statistics, v14.0 (SPSSInc, США). Описательные статистические данные в работе представлены в виде: медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75]. Для выявления взаимосвязи между переменными использовались следующие непараметрические статистические методы: корреляционный анализ Спирмена, критерий Хи-квадрат,

Таблица 1. Шкала NAS (NAFLD activity score)

| Стеатоз, % | Лобулярное воспаление | Баллонная дистрофия |
|------------------------|--|--------------------------------|
| <5 (0 баллов) | Отсутствует (0 баллов) | Отсутствует (0 баллов) |
| 5–33 (1 балл) | <2 фокусов в поле зрения (1 балл) | Слабая (1 балл) |
| 34–66 (2 балла) | 2–4 фокуса (2 балла) | Умеренная/выраженная (2 балла) |
| Фиброз печени (стадия) | 1 а, b: зона 3 ацинуса 1 с: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные дольки, нарушение архитектоники (цирроз) | |

Таблица 2. Индексы фиброза печени по Knodell, Ishak, METAVIR

| Баллы | Knodell | Ishak | METAVIR |
|-------|---|--|--|
| 0 | Фиброз отсутствует | - | - |
| 1 | Фиброзное расширение портальных трактов | Фиброзное расширение портальных трактов с/без короткими фиброзными септами | Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ |
| 2 | Расширение портальных трактов + перипортальные септы | Фиброзное расширение большинства портальных трактов с/без короткими фиброзными септами | Расширение портальных трактов с единичными перипортальными септами |
| 3 | Мостовидный фиброз, портопортальные/ портоцентральные септы | Фиброзное расширение портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами | Многочисленные портоцентральные септы без цирроза |
| 4 | Цирроз | Фиброзное расширение портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами | Цирроз |
| 5 | - | - | - |
| 6 | - | Цирроз | - |

U-критерий Манна–Уитни (для двух независимых переменных), критерий Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых переменных), критерий V Крамера. За уровень значимости принят $p < 0,05$ при проверке статистических гипотез.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Были скринированы 103 человека, из них в исследование были включены 60 человек: 23 человека с отсутствием нарушений углеводного обмена, 14 — с предиабетом и 23 — с СД2. По данным гистологического исследования, 7 человек были без НАЖБП, 18 — со стеатозом и 35 — с НАСГ (рис. 1). Среди пациентов без НАЖБП у 3 не диагностировано нарушений углеводного обмена, у 2 диагностирован предиабет, у 2 — СД2; среди пациентов со стеатозом у 9 не диагностировано нарушений углеводного обмена, у 3 диагностирован предиабет, у 6 — СД2; из 35 пациентов с НАСГ у 12 не выявлено нарушений углеводного обмена, у 8 диагностирован предиабет, у 15 — СД2. Применяя критерий V Крамера, исследуемые группы сопоставимы по виду нарушения углеводного обмена.

В табл. 3 представлена клинико-лабораторная характеристика трех групп пациентов.

Основными критериями включения являлись ИМТ более $27,5 \text{ кг/м}^2$ и возраст от 18 до 65 лет, что полностью со-

блюдается в данных трех группах. Для исключения причин вторичного накопления жира в печени проведены гормональные (ТТГ) и биохимические (ферритин) анализы.

Для оценки истинной ИР мы не включали в исследование пациентов, уже находящихся на сахароснижающей терапии (диагноз нарушения углеводного обмена впервые был установлен в исследовательском центре).

Основные результаты исследования

У большинства пациентов не было клинических симптомов заболевания; в остальных случаях отмечены такие неспецифические симптомы, как усталость, утомляемость, дискомфорт в животе. По данным ультразвукового исследования гепатомегалия выявлена у 39 больных (65%), диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза — у 60 пациентов (100%). При анализе биохимических показателей воспаления у 24 пациентов (40%) зарегистрировано повышение АЛТ и у 24 пациентов (40%) — АСТ. Повышение ГГТ и щелочной фосфатазы наблюдалось у 23 и 10 больных соответственно. Гиперферритинемия зарегистрирована у 21 пациента; при дополнительном анализе показателей обмена железа и генетическом исследовании был исключен наследственный гемохроматоз. Почти у всех пациентов (58–96,6%) выявлена дислипидемия в той или иной степени. Гиперинсулинемия констатирована у 18,3% пациентов. У 26,7% пациентов отмечено увеличение уровня С-пептида.

По данным эластографии медиана плотности ткани печени у всей выборки пациентов составила

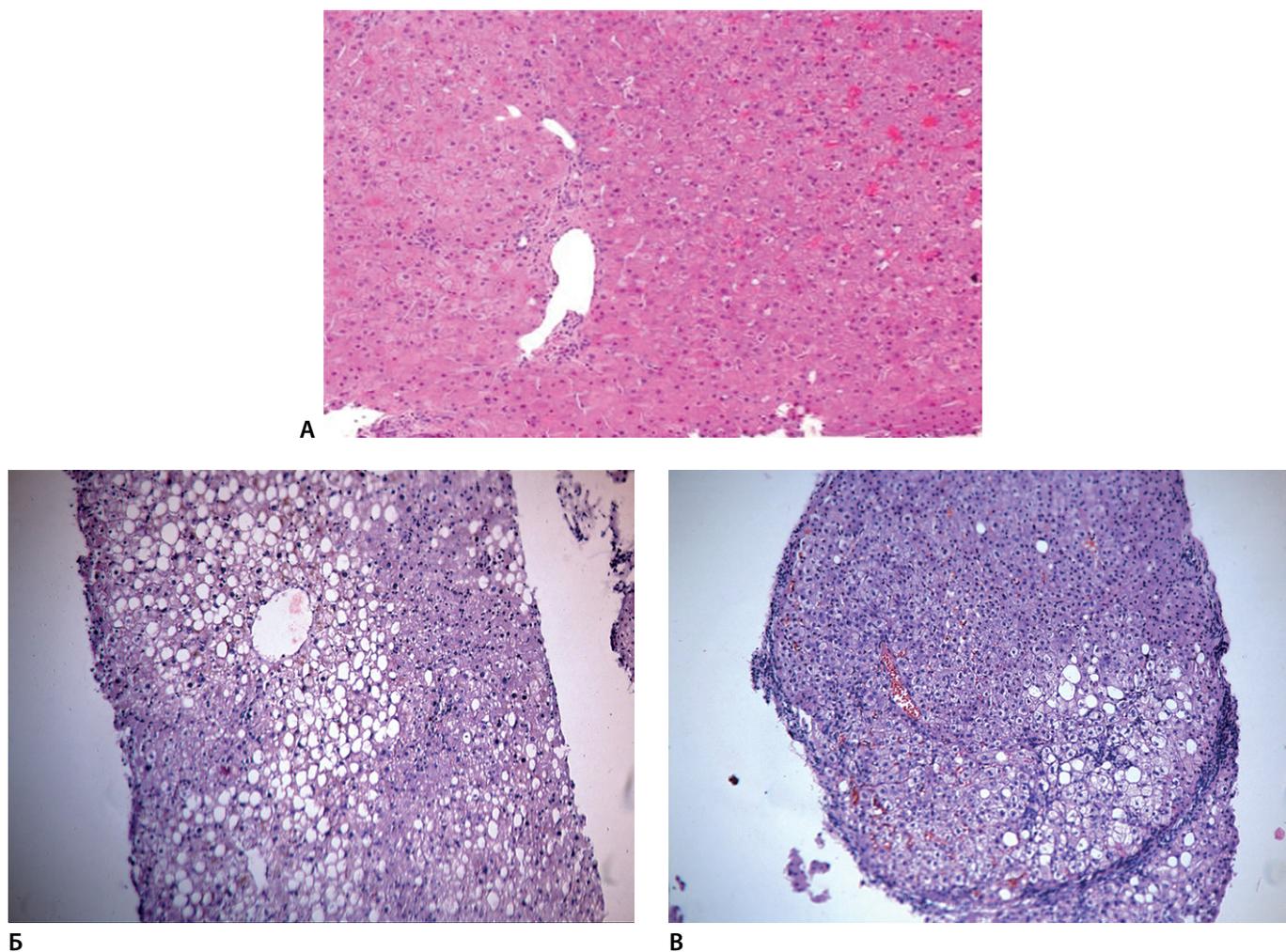


Рис. 1. Примеры гистологического исследования печени пациентов. А — неалкогольная жировая болезнь печени отсутствует; Б — стеатоз; В — неалкогольный стеатогепатит.

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование (Ме [Q25; Q75])

| Параметр | Без НАЖБП | Стеатоз | НАСГ | Референсные интервалы |
|---|-------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| Пол (М/Ж), n | 4/3 | 13/5 | 14/21 | - |
| Возраст, лет | 54 [36; 58] | 47 [42,25; 53,25] | 49 [37; 56] | - |
| Рост, м | 1,72 [1,65; 1,84] | 1,73 [1,68; 1,78] | 1,67 [1,60; 1,77] | - |
| Масса, кг | 104,9 [90,0; 110,0] | 98 [88,5; 106,5] | 95 [87,6; 112,4] | - |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 32,3 [31,1; 34,6] | 32,08 [30,02; 35,32] | 35,2 [31,6; 38,6] | - |
| Окружность талии, см | 110 [104; 110] | 107,5 [101,2; 112,5] | 109 [103; 114] | - |
| Окружность бедер, см | 110 [108; 113] | 105,5 [104,0; 115,25] | 111 [106; 117] | - |
| HbA _{1c} , % | 5,6 [5; 6,8] | 5,75 [5,25; 8,47] | 6,0 [5,4; 6,8] | 4–6 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л | 6,46 [5,36; 7,02] | 6,79 [5,53; 8,37] | 6,69 [5,51; 7,77] | 3,9–10 |
| Гемоглобин, г/л | 147 [138; 154] | 147 [139,5; 154,75] | 144 [132; 152] | 132–172 |
| СОЭ, мм/ч | 15 [3; 25] | 15,5 [8,75; 21,7] | 13 [10; 25] | 2–15 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,23 [5,24; 6,45] | 5,68 [5,03; 6,85] | 5,53 [4,92; 6,14] | 3,3–5,2 |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,9 [3,51; 4,75] | 3,81 [2,98; 4,4] | 3,51 [2,81; 4,04] | 1,1–3 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,17 [0,94; 1,6] | 1,05 [0,9; 1,28] | 1,11 [0,88; 1,3] | 0,9–2,6 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,52 [1,09; 1,71] | 2,11 [1,31; 2,75] | 1,74 [1,39; 2,48] | 0,1–1,7 |
| АЛТ, ЕД/л | 29 [23; 163] | 35 [29; 51,5] | 52 [32,4; 80] | 0–55 |
| АСТ, ЕД/л | 28 [21; 131] | 27,5 [19,5; 32] | 33 [22; 50] | 5–34 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 15 [8,9; 25,3] | 12,95 [9,48; 18,13] | 11,75 [9,68; 13,53] | 3,4–20,5 |
| ЩФ, ЕД/л | 109 [91; 151] | 117,5 [70; 176,7] | 82 [66; 125] | 50–150 |
| ГГТ, ЕД/л | 44 [34; 171] | 44 [27; 80,5] | 51 [41; 76] | 12–64 |
| Креатинин, мкмоль/л | 69,4 [65,4; 72,6] | 75,75 [67,18; 87,73] | 69,5 [62,7; 78,9] | 63–110 |
| рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² | 101 [92; 105] | 87,5 [100; 107,2] | 101 [91; 106,5] | - |
| Мочевина, ммоль/л | 5 [3,2; 5,1] | 4,95 [4,23; 5,73] | 5,1 [4,5,5] | 3,2–7,4 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 353,67 [271,78; 442,73] | 371,66 [315,95; 432,28] | 371,3 [318; 432,22] | 202–416 |
| Общий белок, г/л | 75 [67; 75] | 73 [69; 76,25] | 73 [68; 76] | 64–83 |
| Кальций общ., ммоль/л | 2,35 [2,2; 2,39] | 2,33 [2,27; 2,37] | 2,31 [2,29; 2,37] | 2,15–2,55 |
| Ферритин, мкг/л | 123 [93,2; 199,1] | 147,75 [86,23; 196] | 128 [78; 221,7] | 15–160 |
| ТТГ, мМЕ/л | 0,98 [0,81; 2,57] | 1,54 [1,01; 2,01] | 1,56 [1,23; 2,28] | 0,25–3,5 |
| ИРИ, мЕд/л* | 17,79 [8,96; 25,34] | 12,7 [10,26; 16,17] | 21,88 [14,81; 31,89] | 2,3–26,4 |
| С-пептид, нг/мл | 3,66 [2,6; 4,55] | 3,35 [3,03; 3,9] | 4,07 [3,08; 5,17] | 1,1–4,4 |

Примечания: *при сравнении групп по указанным показателям $p < 0,05$. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТТГ — тиреотропный гормон; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

6,65 [6,3; 6,9] кПа. Соотношение стадий фиброза печени по шкале METAVIR на основании результатов эластографии представлено следующим образом: стадия F0 выявлена у 11,7% (n=7) пациентов, F1 — у 71,7% (n=43), F2 — у 11,7% (n=7), F3 — у 1,6% (n=1), F4 — у 3,3% (n=2). Полученные данные подтверждены гистологическим исследованием (степень фиброза по эластографии коррелирует со степенью фиброза по Metavir в гистологическом исследовании) ($p < 0,001$). Стоит отметить малое количество пациентов с фиброзом, что в значительной степени затруднило оценку методики, однако пациенты соответствовали критериям включения.

При оценке степени ИР методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у 19 человек выявлена тяжелая степень ИР, у 28 человек — средняя, у 8 —

легкая, у 5 человек не выявлено ИР. В трех исследуемых группах медианы ИР соответствовали средней степени и значимо не различались.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что ИР выявлена во всех исследуемых группах как по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, так и по данным математической модели гомеостаза глюкозы НОМА-IR (показатели более 2,77). Однако значимых различий по степени выраженности ИР в исследуемых группах получено не было (табл. 4). Обнаружена обратная корреляция между М-индексом и выраженностью стеатоза ($p=0,012$; $p=0,030$). Выявлены различия в уровне ИРИ между пациентами со стеатозом без воспаления и с НАСГ — у пациентов с НАСГ ИРИ был достоверно больше ($p=0,001$).

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей инсулинорезистентности в исследуемых группах (Me [Q25; Q75])

| Параметр | Без НАЖБП | Стеатоз | НАСГ | p1-2 | p2-3 | p1-3 |
|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------|-------|-------|
| M-индекс, мг/кг/мин | 3,30 [3,10; 6,99] | 3,10 [1,69; 3,75] | 2,6 [1,4; 3,5] | 0,244 | 0,382 | 0,058 |
| НОМА-IR | 3,99 [2,28; 5,90] | 3,38 [2,59; 4,77] | 7,3 [3,88; 11,8] | 1,000 | 0,010 | 0,475 |

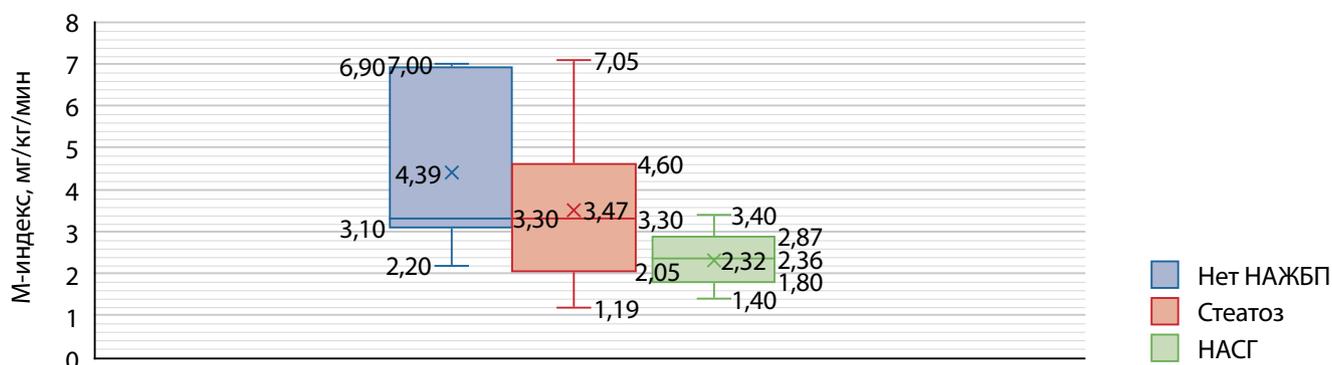


Рис. 2. Степень инсулинорезистентности по данным клэмп-теста у пациентов без неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), со стеатозом, с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (Me [Q25; Q75]).

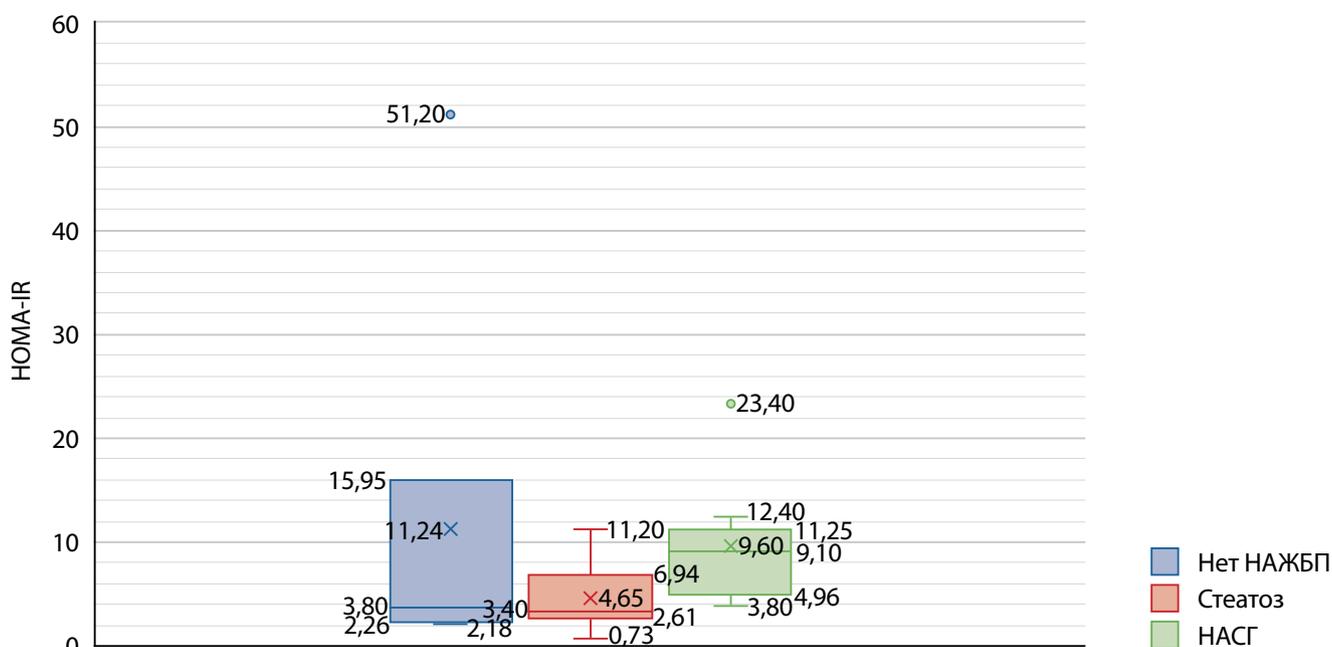


Рис. 3. Степень инсулинорезистентности по данным НОМА-IR у пациентов без неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), со стеатозом, с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) (Me [Q25; Q75]).

Сравнение золотого стандарта определения ИР (клэмп-тест) и математической модели (НОМА-IR) в исследуемых группах выявило обратную корреляционную зависимость ($p=0,0001$).

Анализируя данные, полученные в результате гистологического исследования, следует отметить, что закономерно выявлена разница между тремя исследуемыми группами по показателям воспаления (ИГА по Knodell — $p=0,018$, воспаления по шкале NAS — $p=0,004$) и стеатоза (% стеатоза (Brunt) — $p=0,0001$), однако не отмечено разницы в показателях фиброза между изучаемыми группами пациентов. Последнее может быть объяснено малой выборкой пациентов с высокой степенью фиброза.

Таким образом, при сравнении пациентов без НАЖБП, со стеатозом и с НАСГ не выявлено значимой разницы

в степени ИР, оцененной по двум методикам (гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, математическая модель гомеостаза глюкозы НОМА-IR) (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На примере 3 групп пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, характеристикам избыточной массы тела/ожирения, нарушениям углеводного обмена, показано, что ключевую роль в прогрессировании НАЖБП играет именно наличие ИР, а не ее степень. Данный результат служит основанием для обсуждения иных причин, имеющих влияние на прогрессирование заболевания.

Обсуждение основного результата исследования

Причинно-следственная связь между НАЖБП и ИР не вызывает сомнения — она была доказана еще в начале XXI в. — Marchesini и соавт. в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста продемонстрировали снижение инсулинзависимой утилизации глюкозы при НАЖБП [7]. В ходе данного исследования подтверждена ассоциация ИР и НАЖБП, согласно золотым стандартам методик определения указанных патологических процессов (гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест и биопсия печени соответственно). Полученные нами результаты соответствуют продемонстрированным ранее другими исследователями. Хорошо известно, что у пациентов с НАЖБП отмечается более выраженная ИР, чем у пациентов без НАЖБП, даже если они худые и не имеют нарушений углеводного обмена [24]. У пациентов с НАЖБП ИР представлена в мышцах, печени и жировой ткани [6, 24, 25]. Накопление жира в печени является результатом дисбаланса между захватом, синтезом, выведением и окислением жирных кислот. Данный процесс является независимым признаком ИР, а накопление внутримышечного и висцерального жира, с другой стороны, является точным предиктором развития ИР [26]. Эта теория согласуется с теорией липотоксичности, свидетельствующей о том, что накопление липидов в нежировых тканях ведет к клеточному стрессу и нарушению сигнальных путей действия инсулина. Вместе с тем в последнее время исследований, посвященных вкладу степени ИР в прогрессирование НАЖБП, не проводилось. Стоит обратить внимание на исследование A. Sanyal [6], в котором исследователи сообщают о наличии периферической ИР как у пациентов со стеатозом, так и у пациентов с НАСГ по сравнению с контролем. По данным представленных показателей у пациентов с НАСГ отмечается более выраженная ИР. Однако достоверность представлена для всех трех групп — 9,5/7,7/4,5 ($p < 0,03$), попарно группы не сравнивались, как приведено в данных нашего исследования. Также в ограничения исследования стоит отнести численность пациентов — по 6 пациентов в каждой группе. Получившиеся отличия степени ИР у пациентов со стеатозом и НАСГ, по сравнению с группой контроля, были выявлены в связи с другой группой контроля, в отличие от нашей работы. В исследовании A. Sanyal группа контроля представляла собой добровольцев с нормальным ИМТ для изучения нормального метаболизма в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. В нашей работе группой сравнения была группа пациентов без НАЖБП, но с избыточной массой тела/ожирением.

Что касается других исследований, проведенных в последнее время, то большинство из них направлено не на изучение корреляции степени ИР со степенью выраженности НАЖБП, а на поиск медикаментозных агентов для лечения НАЖБП, особенно активно изучается роль сахароснижающих препаратов на регресс НАЖБП. Так, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются многообещающей группой препаратов, оказывающих влияние не только на углеводный обмен, но и на НАЖБП. Печеночный эффект данной группы препаратов оказывается через не прямые пути, такие как модуляция уровней инсули-

на и глюкагона, улучшение чувствительности к инсулину путем изменения массы тела и других механизмов, которые пока не изучены [27]. Улучшение чувствительности к инсулину на фоне лечения арГПП-1 показано не только у пациентов с СД2 [28], но и у пациентов с НАСГ [29]. В 2013 г. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Эффективность и действие лираглутида при НАСГ» LEAN [30], в котором изучались влияние и безопасность лираглутида у пациентов с подтвержденным диагнозом НАСГ. Ученые пришли к выводу, что препарат был безопасен и привел к улучшениям гистологических показателей НАСГ. В ходе вышеуказанного исследования проведено субисследование [29], в рамках которого оценивалось влияние лираглутида на органоспецифическую чувствительность к инсулину, регуляцию обмена липидов печени и дисфункцию жировой ткани при подтвержденном биопсией НАСГ. Пациентам были сделаны парные гиперинсулинемические эугликемические клэмп-тесты, исследование со стабильными изотопами, микродиализ жировой ткани и определение профиля сывороточных адипоцитоклинов и метаболического профиля. In vitro были проведены изотопные опыты на первичных человеческих гепатоцитах. Установлено, что лираглутид способен восстановить чувствительность печени к инсулину у пациентов с НАСГ, но механизмы пока неясны. Авторы предположили, что лираглутид может стать препаратом, меняющим течение НАСГ. Также внимание исследователей уделялось ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (идПП-4). В исследовании Mасаuley и соавт. [31] оценивалось печеночное содержание триглицеридов и ИР на фоне 6 мес лечения вилдаглиптином. Стоит отметить, что для оценки ИР использовался клэмп-тест, однако указанные параметры определялись у пациентов с СД2 без оценки патологии печени. В выводах представлены данные о снижении печеночного содержания триглицеридов (оцененных при помощи МРТ) и АЛТ плазмы, ИР на фоне лечения не изменилась. В 2017 г. Joy и соавт. [32] оценили вклад 24-недельного лечения ситаглиптином на регресс фиброза и других гистологических показателей НАСГ, однако результат оказался отрицательным, в исследование были включены 12 человек. В 2018 г. [33] 40 пациентам проводилось лечение ситаглиптином в течение года, отмечилось улучшение показателей стеатоза и баллонирования гепатоцитов, показатели фиброза не изменились. В контрольной группе на фоне снижения массы также отмечилось улучшение показателей стеатоза, что явилось сложностью в понимании вклада идПП-4. В последнее время идет активное изучение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и их влияния на коморбидные состояния, в том числе на НАЖБП. Получены значимые данные о том, что на фоне приема препаратов данной группы снижается активность АЛТ плазмы [34, 35, 36], происходит уменьшение признаков печеночного стеатоза (количественным методом подсчета печеночного жира или при помощи протонной магнитно-резонансной спектроскопии), сопровождающееся снижением массы тела. Пока проведено лишь небольшое 12-недельное исследование с участием 10 пациентов с подтвержденным

диагнозом НАСГ и СД2 [37], в котором исследователи заявляют о положительном влиянии канаглифлозина на жир в печени и маркеры фиброза, но количество пациентов было невелико, что требует проведения дальнейших подтверждающих работ. Заслуживает внимания пилотная работа 2019 г., где у участников исследования были взяты повторные биопсии печени на фоне 24-недельного лечения эмпаглифлозином. Выявлено значительное улучшение показателей стеатоза, баллонирования и фиброза по сравнению с плацебо [38]. Учитывая небольшую численность участников, требуются дальнейшие наблюдения. Особое внимание стоит обратить на действие пиоглитазона при НАЖБП. На основании четырех [37–39, 41, 42] проведенных рандомизированных контролируемых исследований, европейские (1) и американские (18) рекомендации по лечению НАЖБП включили препарат пиоглитазон в схему лечения пациентов с подтвержденным диагнозом НАСГ. Разрешение НАСГ варьировало от 47% у пациентов без СД2, получавших пиоглитазон в дозе 30 мг в день в течение 2 лет [41], до 60% у пациентов с СД2, получавших пиоглитазон в дозе 45 мг в день в течение 3 лет [42]. В указанных исследованиях проводилась биопсия печени для формирования диагноза и повторная биопсия для оценки лечения. Применение пиоглитазона приводило к уменьшению ИР в жировой ткани, печени и скелетной мускулатуре, а также к уменьшению стеатоза гепатоцитов, некроза и долькового воспаления, останавливая стремительное прогрессирование фиброза у пациентов с СД2 [43]. По данным Musso и соавт. [44], терапия пиоглитазоном может способствовать уменьшению фиброза, особенно эффект отмечается у пациентов с более тяжелыми формами фиброза, особую же ценность данная группа препаратов представляет в связи с предотвращением прогрессии фиброза.

В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с НАСГ-ИРИ был достоверно выше, чем у пациентов со стеатозом, данный вывод совпадает с данными литературы [45].

В представленной нами работе было выполнено исследование типа случай-контроль для определения корреляции между степенью ИР и стадией НАЖБП. Соответственно, целью исследования стала оценка вклада степени ИР в прогрессирование НАЖБП. Среди участников не было значимых различий по демографическим данным, включавшим возраст и пол; они также значительно не отличались по основным клиническим параметрам, таким как ИМТ, липидный профиль, состояние почечного обмена, уровень HbA_{1c} . В процессе скрининга были исключены причины вторичного накопления жира посредством сбора анамнестических данных и проведения лабораторных анализов.

В результате исследования не выявлено корреляционной взаимосвязи между степенью ИР и степенью выраженности НАЖБП.

НАЖБП, как и СД, и ожирение, относится к пулу проблем цивилизации. Патфизиология этой нозологической группы сложна и гетерогенна. Доступные

данные демонстрируют, что факторы окружающей среды, такие как питание, физическая нагрузка, бытовые, промышленные и пищевые токсины, имеют явное, хотя и не вполне конкретизированное значение в развитии НАЖБП. Распространенность НАЖБП также вариабельна в разных этнических группах; пациенты с аналогичными факторами риска имеют разные темпы прогрессирования процесса. Это позволяет предполагать, что гены, регулирующие жировой обмен, имеют определенное значение в прогрессировании НАЖБП [46].

Однако определение генетической предрасположенности к ИР при НАЖБП является сложной задачей ввиду того, что в накоплении жира участвуют около 400 генов, а в реализации эффектов инсулина – еще большее количество. В недавних исследованиях показано, что аномалии в 23 генах могут быть вовлечены в НАЖБП [47]. Однако, как и в случае других метаболических заболеваний, вероятно, существует взаимодействие между окружающей средой и генетическими факторами, которое будет определять влияние ИР на фенотипический вариант НАЖБП у конкретного пациента.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются небольшие группы пациентов, малая численность больных с выраженным фиброзом, отсутствие группы контроля (пациентов без избыточной массы тела). Данные ограничения в основном связаны со сложностью проводимых исследований (клэмп-тест, биопсия печени).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании не выявлено корреляционной взаимосвязи между степенью ИР и степенью выраженности НАЖБП. Такой результат заставляет задуматься о других патогенетических факторах, влияющих на прогрессирование НАЖБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 17-15-01475 «Фундаментальные основы влияния инсулинорезистентности на развитие неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с нарушениями углеводного обмена»).

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

Участие авторов. Мишина Е.Е. — набор пациентов, сбор материала, статистическая обработка результатов исследования, анализ данных и литературы, написание текста; Майоров А.Ю. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста, редакционная правка; Богомолов П.О. — концепция исследования, написание текста, редакционная правка; Буеверов А.О. — написание текста, редакционная правка; Люпина Е.О. — набор пациентов, сбор и обработка материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/94/id.html>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №1S1. — С. 1-144. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet.* 1967;2(7525):1051-1056.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1183-1192. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23256>
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844-1850. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1844>
- George J, Liddle C, Samarasinghe D, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35(2):373-379. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30692>
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107(5):450-455. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00271-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00271-5)
- Cömert B, Mas MR, Erdem H, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2001;33(4):353-358.
- Barrows BR, Parks EJ. Contributions of Different Fatty Acid Sources to Very Low-Density Lipoprotein-Triacylglycerol in the Fasted and Fed States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1446-1452. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1709>
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343-1351. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI23621>
- Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль незэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16. — №1. — С. 93-103. [Tsvetkova MV, Khirmanov VN, Zybina NN. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension.* 2010;16(1):93-103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-1-93-103>
- Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(5):1389-1397. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25539>
- Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Hull D, et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(7):651-660. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12272>
- Kempinska-Podhorodecka A, Wunsch E, Milkiewicz P, et al. The Association between SOCS1-1656G>A Polymorphism, Insulin Resistance and Obesity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients. *J Clin Med.* 2019;8(11):1912. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8111912>
- Loomba R, Schork N, Chen C-H, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1784-1793. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.011>
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- IDF W. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia Report of a WHO/IDF consultation. 2006. 50 p.
- Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа: Дис. ... докт. мед. наук. — Москва; 2009. [Mayorov AYu. Sostoyanie insulinorezistentnosti v evolyucii saharnogo diabeta 2 tipa. [dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ.)].
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2016. — Т. 26. — №2. — С. 4-42. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):4-42 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-4-42>
- Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia.* 2005;48(4):634-642. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1682-x>
- Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship Between Hepatic/Visceral Fat and Hepatic Insulin Resistance in Nondiabetic and Type 2 Diabetic Subjects. *Gastroenterology.* 2007;133(2):496-506. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.068>
- Goodpaster BH, Leland Thaete F, Simoneau J-A, Kelley DE. Subcutaneous Abdominal Fat and Thigh Muscle Composition Predict Insulin Sensitivity Independently of Visceral Fat. *Diabetes.* 1997;46(10):1579-1585. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.46.10.1579>
- Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Reports.* 2019;1(4):312-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.07.002>
- Cersosimo E, Gastaldelli A, Cervera A, et al. Effect of Exenatide on Splanchnic and Peripheral Glucose Metabolism in Type 2 Diabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1763-1770. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2146>
- Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2016;64(2):399-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.038>
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
- Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of Vildagliptin on Hepatic Steatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1578-1585. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3794>
- Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):141. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.141>
- Alam S, Ghosh J, Mustafa G, et al. Effect of sitagliptin on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. *Hepat Med.* 2018;10(10):23-31. doi: <https://doi.org/10.2147/HMER.S158053>
- Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018;41(8):1801-1808. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0165>
- Bajaj HS, Brown RE, Bhullar L, et al. SGLT2 inhibitors and incretin agents: Associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018;44(6):493-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.08.001>

36. Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. *J Gastroenterol.* 2018;53(1):140-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1364-8>
37. Seko Y, Nishikawa T, Umemura A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1–3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:835-843. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S184767>.
38. Lai L-L, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, et al. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020;65(2):623-631. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>
39. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297-2307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>
40. Aithal GP, Thomas JA, Kaye P V., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1176-1184. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>
41. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-1685. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
42. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
43. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):558-566.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.001>
44. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>
45. Bril F, Lomonaco R, Orsak B, et al. Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59(6):2178-2187. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26988>
46. Weston SR, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology.* 2005;41(2):372-379. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20554>
47. Sreekumar R. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;38(1):244-251. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50290>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мишина Екатерина Евгеньевна**, аспирант, н.с. [**Ekaterina E. Mishina**, MD, PhD student, research associate]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: katyushka0207@gmail.com

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Богомолов Павел Олегович, к.м.н. [Pavel O. Bogomolov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>; eLibrary SPIN: 7261-9960; e-mail: bpo73@list.ru

Люсина Екатерина Олеговна, к.м.н., с.н.с. [Ekaterina O. Liusina MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>; eLibrary SPIN: 1772-5678; e-mail: eka-lusina@yandex.ru

Буеверов Алексей Олегович, д.м.н., в.н.с. [Alexey O. Bueverov, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>; eLibrary SPIN: 1299-0293; e-mail: bcl72@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Люсина Е.О., Буеверов А.О. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 412–423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12234>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Liusina EO, Bueverov AO. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes and pregnancy. Modern view of the problem. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):412-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12234>