



Роль неалкогольной жировой болезни печени в структуре сахарного диабета 2 типа

На научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями», которая состоялась 7 ноября 2024 г., прозвучали доклады ведущих специалистов в области эндокринологии и диабетологии, посвященные новым методам диагностики и терапии сахарного диабета 2 типа, а также сопутствующих ему заболеваний. В своем докладе д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Российского университета медицины, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач России Ашот Мусаелович МКРТУМЯН подробно рассмотрел роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сахарного диабета 2 типа, а также актуальные методы ее лечения.



Согласно статистическим данным, в России метаболический синдром имеет место у 35% населения, абдоминальное ожирение – у 55%, пограничный уровень холестерина – у 32%, предиабет – у 19%, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – у 37%^{1, 2}. Результаты российского эпидемиологического исследования DIREG также позволяют сделать вывод о высокой распространенности НАЖБП, а также о четкой тенденции к росту данного показателя. Так, практически у трети из 30,8 тыс. человек, первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения по различным причинам, была выявлена НАЖБП

по результатам таких биохимических показателей крови, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), липиды (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП))³.

В 2023 г. эксперты Американской диабетологической ассоциации постановили, что пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа или предиабетом, особенно с ожирением или кардиометаболическими факторами риска, подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, должны быть обследованы на наличие НАЖБП, в том числе фиброза, даже при нормальных показателях печеночных ферментов⁴.

В рекомендациях Американской диабетологической ассоциации 2024 г. подчеркнута необходимость комплексного обследования и оценки сопутствующих заболеваний у лиц с СД 2 типа и предиабетом. Всем пациентам с НАЖБП и СД 2 типа, особенно при метаболическом синдроме, показан скрининг на наличие фиброза печени⁵.

Для постановки диагноза НАЖБП и старта терапии достаточно верификации стеатоза и наличия одного из кардиометаболических критериев, причем не только у пациентов с избыточной массой тела, но и у худых пациентов, а также у пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы и липидов⁶.

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–112.

² Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015.

³ Неалкогольный жировой гепатоз и маркеры сердечно-сосудистой патологии (эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903. Субанализ по югу России) // http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_211.html.

⁴ ElSayed N.A., Grazia A., Aroda V.R., et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care. 2023; 46 (Suppl. 1): S41–S48.

⁵ Section 4: Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. Clin. Diabetes. 2024; 42 (2): 189–192.

⁶ Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023; 78 (6): 1966–1986.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Согласно новым клиническим рекомендациям Минздрава России, для постановки диагноза НАЖБП также достаточно наличия стеатоза и хотя бы одного из факторов кардиометаболического риска, к каковым относятся индекс массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более, окружность талии 94 см и более у мужчин и 80 см и более у женщин, уровень сывороточной глюкозы натощак 5,6 ммоль/л и более, уровень постпрандиальной глюкозы 7,8 ммоль/л и более, гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7% (39 ммоль/л) и более, наличие СД 2 типа, артериальное давление более 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии, уровень триглицеридов в плазме 1,7 ммоль/л и более, проведение гиполипидемической терапии, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме 1,0 ммоль/л и менее у мужчин и 1,3 ммоль/л и менее у женщин⁷.

Накопление жирных кислот в гепатоцитах приводит к нарушению глюконеогенеза и эндокринной функции гепатоцитов. Эти процессы способствуют формированию и прогрессированию инсулинорезистентности. При стеатозе печени риск развития СД 2 типа в течение пяти лет увеличивается в два раза⁸. Таким образом, получается, что НАЖБП вовлечена в патогенез СД 2 типа. Сочетание НАЖБП с СД 2 типа повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы даже в отсутствие цирроза печени⁹.

В свою очередь инсулинорезистентность лежит в основе

ключевых метаболических нарушений, связанных с ожирением. С нею ассоциировано повышение уровня циркулирующего инсулина, печеночного глюконеогенеза, периферического липолиза, синтеза триглицеридов, поглощения печенью жирных кислот, высвобождения провоспалительных цитокинов из периферических жировых тканей, а также уменьшение поглощения глюкозы мышцами¹⁰.

Современные алгоритмы ведения пациентов с НАЖБП включают как нефармакологические, так и фармакологические методы лечения. Безусловно, важное значение имеют диетотерапия с постепенным снижением массы тела и увеличение физической активности. В рамках фармакологического лечения НАЖБП обязательным компонентом считается урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2024 г., пациенты с НАЖБП должны принимать препараты УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут. Назначение УДХК (препарата Урсосан®) в дозе 10–15 мг/кг/сут показано лицам с НАЖБП в период снижения массы тела на фоне диетотерапии или после бариатрических операций для профилактики образования конкрементов в желчном пузыре до стабилизации массы тела. Пациентам с НАЖБП и дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями терапия УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут рекомендована в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) для усиления гиполипидемического эффекта

последних при недостаточной эффективности стандартной тактики или непереносимости их высоких доз⁷.

В многочисленных исследованиях доказано, что использование УДХК как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами у пациентов с НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза, способствует снижению инсулинорезистентности и нормализации липидного спектра. Так, на фоне применения УДХК наблюдалось выраженное снижение уровней HbA1c, инсулина и глюкозы в плазме натощак¹¹.

Интерес представляют результаты рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалось влияние УДХК на секрецию глюкагоноподобного пептида 1 и степень толерантности к глюкозе у пациентов с СД 2 типа и хроническими заболеваниями печени. Участники исследования были рандомизированы для получения УДХК в дозе 900 мг в течение 12 недель с последующей дополнительной терапией ингибитором дипептидилпептидазы 4 ситаглиптином в дозе 50 мг в течение 12 недель или ситаглиптина в дозе 50 мг в течение 12 недель с дальнейшим добавлением УДХК в дозе 900 мг в течение 12 недель. В группе ситаглиптина уровень HbA1c снизился после добавления УДХК. Лечение УДХК способствовало не только значительному снижению уровня HbA1c, но и повышению секреции глюкагоноподобного пептида 1. В данном исследовании было убедительно доказано, что УДХК увеличивает

⁷ Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2024.

⁸ Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab.* 2016; 42 (3): 142–156.

⁹ Lonardo A., Lugari S., Ballestri S., et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol.* 2019; 56 (4): 385–396.

¹⁰ Finck B.N. Targeting metabolism, insulin resistance, and diabetes to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes.* 2018; 67 (12): 2485–2493.

¹¹ Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018; 135: 144–149.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

При метаболическом синдроме и повышенной массе тела оптимально использовать Урсосан® форте в дозе 500 мг. Его применение является целесообразным с учетом соотношения эффективности, стоимости и комплаенса пациентов с НАЖБП, нуждающихся в более высоких дозах препарата. В таких случаях, согласно рекомендациям Минздрава России по ведению взрослых пациентов с НАЖБП, УДХК рекомендуется в дозе 13–15 мг/кг массы тела курсом от шести месяцев

эффект ингибиторов дипептидилпептидазы 4, поэтому их комбинация является перспективной при лечении СД 2 типа¹². В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, страдавших ожирением, в течение шести месяцев сравнивали влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозина и УДХК на показатели липидного и гликемического профиля и стеатоз печени. Эмпаглифлозин и УДХК снижали уровни триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина и способствовали регрессу стеатоза. Однако только при использовании УДХК отмечалось активное повышение уровня ЛПВП. Кроме того, на фоне терапии УДХК наблюдалось более выраженное по сравнению с эмпаглифлозином снижение степени фиброза и инсулинорезистентности. В отношении таких показателей, как АЛТ, АСТ, ГГТП и ИМТ, эмпаглифлозин и УДХК продемонстрировали сопоставимые эффекты. Был сделан вывод,

что эмпаглифлозин и УДХК могут быть препаратами выбора для безопасного и эффективного лечения пациентов с СД 2 типа и НАЖБП¹³.

В ряде исследований установлено влияние УДХК на течение ретинопатии у пациентов с СД 2 типа. Так, УДХК улучшала течение диабетической ретинопатии, снижая воспаление сетчатки и восстанавливая гематоретинальный барьер¹⁴.

Накоплены также данные о способности УДХК уменьшать апоптоз, повышать концентрацию антиоксидантных ферментов и сокращать количество продуктов перекисного окисления липидов в почках. В частности, УДХК улучшала течение диабетической нефропатии, ослабляя вызванный гипергликемией окислительный стресс¹⁵.

В настоящее время продолжается изучение роли УДХК в нормализации показателей гликемического и липидного профилей при гестационном СД. Наиболее часто при лечении гестационного СД используется метформин,

однако существуют определенные опасения по поводу его широкого применения во время беременности. Некоторые исследователи полагают, что применение УДХК при гестационном СД может улучшить как метаболизм матери, так и неонатальные исходы. УДХК оказалась эффективной при лечении внутрипеченочного холестаза у беременных. Она способствовала улучшению контроля гликемии при СД 2 типа у матери и липидного профиля у плода при гестационном холестазе. Поскольку существует необходимость в дополнительных методах лечения гестационного СД, исследования влияния УДХК на контроль уровня глюкозы и липидов продолжаются¹⁶. В отечественной клинической практике наиболее широко применяется препарат УДХК Урсосан®, который характеризуется высоким профилем безопасности, эффективности и является лидером врачебных назначений.

Для пациентов с метаболическим синдромом и повышенной массой тела оптимально использовать усиленную форму препарата – Урсосан® форте в дозе 500 мг. Его применение у пациентов с НАЖБП является целесообразным с учетом соотношения эффективности, стоимости и комплаенса пациентов, нуждающихся в более высоких дозах препарата. Согласно рекомендациям Минздрава России по ведению взрослых пациентов с НАЖБП, УДХК назначается в дозе 13–15 мг/кг массы тела курсом от шести месяцев. 🌐

¹² Shima K.R., Ota T., Kato K.I., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018; 6 (1): e000469.

¹³ Elhini S.H., Wahsh E.A., Elberry A.A., et al. The Impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (12): 1516.

¹⁴ Ouyang H., Mei X., Zhang T., et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-retinal barrier. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 840: 20–27.

¹⁵ Cao A., Wang L., Chen X., et al. Ursodeoxycholic acid ameliorated diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress. *Biol. Pharm. Bull.* 2016; 39 (8): 1300–1308.

¹⁶ Lovell H., Mitchell A., Ovadia C., et al. A multi-centered trial investigating gestational treatment with ursodeoxycholic acid compared to metformin to reduce effects of diabetes mellitus (GUARD): a randomized controlled trial protocol. *Trials.* 2022; 23 (1): 571.

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП И АССОЦИИРОВАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Подобно диете* способствует
избавлению печени
от лишнего жира¹⁻³

- ✓ Активирует аутофагию⁴
- ✓ Способствует уменьшению воспаления, профилактике фиброза и рака печени^{1,2}
- ✓ Способствует нормализации липидного и углеводного обмена, снижению кардиометаболических рисков НАЖБП¹⁻³



ЛП-№003655-(РГ-РУ)



вес пациента
80-100 кг**



2 таблетки
Урсосан® Форте**



в 2-3 приема,
запивать водой



курс приема
10-15 мг/кг веса

* Эффективной признана средиземноморская диета, а также гипокалорийная диета (дефицит 500 ккал\день от физиологического)⁵

** Пример приема. 1. Полная информация по лекарственным препаратам содержится в инструкциях по медицинскому применению № ЛП-№(003033)-(РГ-РУ) от 17.08.2023 (Урсосан®), ЛП-№(003655)-(РГ-РУ) от 10.11.2023 (Урсосан® Форте). 2. Маевская М.В., Надинская М.Ю. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2019; 29 (6): 22-9. 3. Sánchez-García A et al., Effect of ursodeoxycholic acid on glycemc markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018 Sep;135:144-149. 4. Wu, Pengbo, и др. «Ursodeoxycholic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Apoptosis and Improving Autophagy via Activating AMPK». Biochemical and Biophysical Research Communications, т. 529, вып. 3, август 2020 г., сс. 834-38. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.128>. 5. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин, О.Н. Ткачева, Е.А. Трошина, М.В. Шестакова, В.В. Бредер, Н.И. Гейвандова, В.Л. Дощицин, Е.Н. Дудинская, Е.В. Ершова, Х.Б. Кодзоева, К.А. Комшилова, Н.В. Корочанская, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина, М.Ю. Надинская, И.Г. Никитин, Н.В. Погосова, А.И. Тарзиманова, М.Ш. Шамхалова. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. 2022; 94 (2).

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС»,
115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1, эт. 4, пом. 4.
Тел.: +7 (495) 664-44-11, +7 (929) 546-90-29; info@promedcs.ru

www.ursosan.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ