

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет типа 2

С.В.Родионова¹, Л.А.Звенигородская^{✉1}, Е.В.Бирюкова²

¹ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Сочетание СД 2 и НАЖБП связано с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у данных больных. Все аспекты патогенеза НАЖБП до конца неизвестны, но ключевая роль отводится инсулинорезистентности. Новый класс пероральных сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрий-глюкознокотранспортера 2-го типа (ингибиторы SGLT2) – снижают уровень гликемии независимым от инсулина способом. Ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению массы тела, следовательно, снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, а также нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Данный класс сахароснижающих препаратов может оказывать положительное влияние на НАЖБП и быть использован для лечения у пациентов с сочетанием СД 2 и НАЖБП.

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

✉msll@rambler.ru

Для цитирования: Родионова С.В., Звенигородская Л.А., Бирюкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет типа 2. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 46–50.

Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

S.V.Rodionova¹, L.A.Zvenigorodskaya^{✉1}, E.V.Biryukova²

¹Moscow Clinical Science-Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Diabetes mellitus type 2 (DM 2) is often associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The combination of type 2 diabetes and NAFLD is associated with a high risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with data. All aspects of the pathogenesis of NAFLD is unknown until the end, but a key role for insulin resistance. A new class of oral antidiabetic drugs – inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (inhibitors of SGLT2) – reduce the level of blood glucose independent of insulin manner. SGLT2 inhibitors lead to a decrease in body weight, thereby reducing insulin resistance, hyperinsulinemia, and glucose normalization synthesis and its utilization in the liver. This class of antidiabetic drugs may have positive effects on NAFLD and be used to treat patients with a combination of type 2 diabetes and NAFLD.

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

✉msll@rambler.ru

For citation: Rodionova S.V., Zvenigorodskaya L.A., Biryukova E.V. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 46–50.

Введение

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) часто сочетается с другими заболеваниями, ассоциированными с инсулинорезистентностью (ИР), – ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией. В последнее время пристальное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая встречается у 34–74% больных СД 2 [15, 16]. НАЖБП – наиболее распространенное хроническое заболевание печени. Представления о НАЖБП за последние годы эволюционировали из безобидного переедания в тяжелое прогрессирующее заболевание, основной фактор высокого коронарного риска, предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). НАЖБП свидетельствует не только о высоком риске ССЗ, но и значительном риске СД 2 [15, 16]. НАЖБП включает в себя следующие стадии: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз [1, 2]. Своевременная диагностика и терапия жирового гепатоза позволяют предотвратить воспалительный процесс – НАСГ – и формирование фиброзных изменений и печеночной недостаточности, лечить которые намного сложнее. К сожалению, диагностика НАЖБП на ранних стадиях затруднительна, поскольку диагностические критерии малоинформативны и неспецифичны. На сегодняшний день нет высокоинформативных маркеров заболевания, отсутствуют общепринятые алгоритмы диагностики и лечения. Самым эффективным диагностическим методом остается биопсия печени, только она позволяет на ранних стадиях диагностировать стеатогепатит. СД 2 и НАЖБП, видимо, взаимно отягощают друг друга. За 10-летний период наблюдения в когорте ветеранов (США), где наблюдались 173 643 пациентов с СД 2 и 650 620 больных без СД 2, отмечалось двукратное увеличение риска заболеваний печени в когорте

пациентов с СД 2 по сравнению с когортой больных без СД 2 [10]. В популяционном исследовании в Вероне, которое включало 7 тыс. пациентов с СД 2, цирроз печени составил 4,4% смертей, связанных с диабетом. Стандартизированный коэффициент смертности от цирроза (2,52) был выше, чем от ССЗ (1,34), а у больных на инсулинотерапии составил 6,84. Риск смерти в течение 5 лет у пациентов с заболеваниями печени был в 2,52 раза больше, чем в общей популяции [10, 11].

Эпидемиология

НАЖБП встречается как у взрослых, так и детей и не имеет существенных гендерных различий. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты НАЖБП среди детей. По имеющимся данным, она встречается примерно у 2–3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением [9]. Распространенность данного заболевания в мире в зависимости от метода исследования колеблется от 23 до 51% [3, 4]. По данным популяционного исследования в США, где при помощи магнитно-резонансной терапии были обследованы 2287 человек, распространенность НАЖБП составила 31% [5, 6]. В популяционном исследовании в Китае при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) были обследованы 317 человек, НАЖБП выявлена у 51% [8]. Недавние исследования, проведенные в США, показали, что НАЖБП встречается у 20–46% асимптоматичных больных [4–6]. В России впервые распространенность НАЖБП оценена в 2007 г., в эпидемиологическом исследовании DIREG L01903. Проспективно обследованы 30 754 пациента, 56% женщин и 44% мужчин, обратившихся к терапевтам поликлиник по разным поводам. НАЖБП обнаружена в 27% (8315 человек), у больных с патологией печени – в 71,6%

(8315 из 11 608 человек). Цирроз печени обнаружен у 3% пациентов, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1% [7]. НАСГ часто наблюдается у пациентов с ожирением, подвергавшихся бариатрическим вмешательствам [12]. Так, после операции по наложению еюноилеального анастомоза функция печени нарушается в 40% случаев [14]. По данным разных исследований, распространенность НАЖБП при СД колеблется от 34 до 74%, при СД с ожирением – достигает 100% [10, 11].

Патогенез

Патогенетические механизмы развития НАЖБП остаются до конца неясными. Также неизвестно, что является первичным: поражение печени на фоне СД 2 или НАЖБП становится пусковым моментом для развития СД 2. Отмечается общность патогенеза СД 2 и НАЖБП. Ключевыми моментами в патогенезе обоих заболеваний являются: ИР, иммунная дисфункция, системное воспаление, эндотоксикоз, генетические аспекты, такая взаимосвязь может объяснить высокую распространенность НАЖБП у больных СД 2. У пациентов с СД 2 и НАЖБП по сравнению с больными СД без НАЖБП отмечаются более выраженная ИР и метаболические нарушения, больший объем висцеральной ткани и более высокий уровень маркеров воспаления (продукты перекисного окисления липидов – ПОЛ, свободные жирные кислоты) [17].

В настоящее время моделью патогенеза НАЖБП является теория «множественных ударов». «Первый удар» – ИР, характеризующаяся гиперинсулинемией, которая активирует процессы ПОЛ. «Второй удар» – экспрессия системы цитохрома P 450. «Третий удар» – нарушение микробного сообщества в толстой кишке (эндотоксинопосредованное увеличение ПОЛ).

Значительную роль в развитии НАЖБП играют генетические и иммунопосредованные звенья патогенеза. Важную роль в развитии стеатоза играет miRNA-10b. Этот рибонуклеид регулирует дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов, глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляет синтез α -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- α). PPAR- α активируют гены ферментов окисления жирных кислот и подавляют их транспорт в гепатоциты. Таким образом, блокада этих рецепторов, возможно, служит непосредственной причиной развития стеатоза [17].

Также у этих пациентов отмечается полиморфизм генов ENPP1/PC-1 Lys121Gln и IRS-1 Gly972Arg, PNPLA3. Гены эктоэнзим нуклеотид пирофосфат фосфодиэстеразы/антигена плазматических клеток-1 (ENPP1/PC-1) и субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) регулируют активность последнего. Именно поэтому нарушение связывания рецептора с инсулином служит причиной ИР – ключевого патогенетического звена НАЖБП. Ген PNPLA3 кодирует синтез белка адипонутрина. Уровень матричной РНК PNPLA3 увеличивается в адипоцитах и гепатоцитах у больных с ожирением. Увеличение активности продукта PNPLA3 коррелирует с ИР [18].

Клиническая картина

Учитывая высокую распространенность, НАЖБП следует исключать у всех пациентов с СД 2. При постановке диагноза исключается прием алкоголя в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и 20 г – для женщин) [12, 13]. Клинически НАЖБП характеризуется мало- и бессимптомным течением вне зависимости от степени активности заболевания. Больные редко предъявляют жалобы, или они неспецифичны даже на развернутой стадии заболевания. Наиболее распространенный симптом – астения, реже наблюдаются чувство дискомфорта, ноющие боли в правом подреберье, не имеющие отчетливой связи с провоцирующими факторами. В клинической картине на первый план выходят симпто-

мы, характерные для метаболического синдрома: висцеральное ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и артериальная гипертензия [19, 23, 24]. На стадии цирроза печени обнаруживаются признаки портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.

Лабораторная диагностика

Функциональные пробы печени у пациентов с НАЖБП могут быть нормальные или изменены незначительно. В биохимическом анализе крови может быть выявлено повышение уровня сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ), γ -глутамилтранспептидазы – ГГТП (может быть единственным отклонением в биохимическом анализе), щелочной фосфотазы – ЩФ и билирубина. В клинических исследованиях было показано, что не всегда прослеживается связь между повышением уровня АЛТ, выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени. У 37,5% больных с нормальным уровнем АЛТ отмечались гистологические признаки НАСГ, а у 53% пациентов с повышением АЛТ признаков НАСГ или выраженного фиброза при морфологическом исследовании печени обнаружено не было [27]. Повышение уровня АЛТ, АСТ обычно умеренное (не более чем в 4–5 раз выше верхней границы нормы), обычно активность АЛТ выше активности АСТ; напротив, для алкогольного гепатита характерно обратное соотношение между аминотрансферазами. Фактором риска развития фиброза печени считается соотношение АЛТ и АСТ > 1,0. Следует отметить, что нормальные значения трансаминаз не исключают НАСГ и фиброз печени [25, 26]. При НАЖБП активность ЩФ изменяется менее чем у 1/2 больных. Концентрация альбумина, билирубина, протромбиновое время и международное нормализованное отношение изменяются при циррозе печени. Часто определяются гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и нарушение липидного спектра [28]. Достоверных маркеров НАЖБП в настоящее время не обнаружено. Одним из наиболее изученных маркеров является адипонектин, уровень которого снижен при ожирении, СД 2 [35]. По некоторым работам отмечается повышение уровня оксида азота при НАСГ.

НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при обследовании необходимо исключить вирусные гепатиты, болезни накопления (нарушения обмена меди, болезнь Вильсона–Коновалова), повышенный уровень железа и ферритина, гемохроматоз. С целью исключения аутоиммунных поражений печени определяются титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA).

Инструментальная диагностика

Ультразвуковая диагностика – один из самых доступных визуализирующих методов. К ультразвуковым признакам НАЖБП относятся: дистальное затухание эхо-сигнала, диффузная гиперэхогенность печени, увеличение эхогенности паренхимы печени, стертость (нечеткость) сосудистого рисунка и умеренная гепатомегалия. Чувствительность УЗИ составляет 60–94%, снижается по мере увеличения индекса массы тела – ИМТ [29]. Однако диагностика НАЖБП при помощи УЗИ может считаться надежной, когда стеатозом охвачено более 1/3 органа [13, 28].

Наиболее точным визуализирующим неинвазивным методом является магнитно-резонансная спектроскопия. Данная методика основана на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов триглицеридов в гепатоцитах, и позволяет установить диагноз при содержании жира в печени более 5,56% [30, 31].

Эластометрия печени проводится на аппарате FibroScan. Этот метод позволяет судить об изменении эластических свойств печени, стадии фиброза. Преимуществом данного метода является неинвазивность. Степень фиброза при

проведении эластографии печени оценивается по шкале METAVIR (табл. 1–3).

Информативность эластометрии печени снижается при ИМТ > 30 кг/м².

К неинвазивным методам диагностики НАЖБП относится тест Фибромакс, который включает 5 биохимических показателей: α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А₁, ГГП и общий билирубин. Данный тест позволяет дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4) [32, 33].

Гистологическое исследование биоптата является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП. На настоящий момент это единственный метод, позволяющий установить диагноз стеатогепатита. По рекомендациям AASLD, AGA, ACG (2012 г.), биопсия печени должна рассматриваться в следующих случаях:

- у пациентов с НАЖБП, которые подвергаются повышенному риску иметь стеатогепатит и фиброз; к клинически значимым факторам риска фиброза печени относятся пожилой возраст больного, значительно повышенный ИМТ, СД 2, со стороны лабораторных показателей – это повышенная концентрация АЛТ, гипертриглицеридемия, гипергликемия [4, 18, 28];
- при подозрении на НАЖБП, если другие заболевания печени не могут быть исключены без биопсии печени [4].

Морфологические изменения печени у пациентов с нарушениями углеводного обмена характеризуются гистологическими признаками лобулярного гепатита без вовлечения в процесс портальных трактов и желчных протоков. Активность стеатогепатита и выраженность фиброза печени нарастают с увеличением степени ИР. Характерной морфологической особенностью печени при ИР являются внутриядерные отложения гликогена, проявляющиеся формированием вакуолеподобных ядер гепатоцитов. Частота встречаемости и выраженность ядерного полиморфизма в гепатоцитах увеличивается с нарастанием ИР (в 100% у больных СД). У пациентов с СД 2 часто выявляются порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек. Поражение желчных протоков не является характерным морфологическим признаком у больных с нарушением углеводного обмена [2].

Лечение

В настоящее время нет общепринятых алгоритмов терапии при сочетании СД 2 с НАЖБП. Печень играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы. В печени происходят гликогенолиз и глюконеогенез. Структурные изменения печени могут вызывать нарушения утилизации глюкозы, что способствует гипергликемии, с другой стороны, нарушение гепатической продукции глюкозы способствует развитию гипогликемий. Современная сахароснижающая терапия должна отвечать следующим требованиям: низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на массу тела (МТ), отсутствие негативного воздействия на печень. Из всех групп сахароснижающих препаратов абсолютно безопасным в плане воздействия на печень считается только инсулин, но инсулинотерапия способствует прибавке МТ и имеет высокий риск гипогликемий.

Лечение пациентов с СД 2 и НАЖБП имеет следующие направления: нормализация МТ, лечение ИР, гепатопротективная (антиоксидантная) терапия, коррекция кишечной микрофлоры.

В исследованиях показан гистологически подтвержденный эффект в виде уменьшения воспаления и фиброза при снижении МТ не более чем на 10% от исходной [36, 37]. Более интенсивная потеря МТ может привести к ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [1, 12]. Также рекомендуется физическая активность в виде умеренных аэробных нагрузок.

Таблица 1. Шкала METAVIR

METAVIR	Median*	IQR**
0–1	6,2	5,1–6,8
2	7,6	7,2–8,3
3	10,0	9,2–10,1
4	15,6	12,8–18,8

*Среднее арифметическое значение; **интерквартильный размах, свидетельствующий о погрешностях измерения.

Таблица 2. Стадии фиброза печени по шкале METAVIR

Баллы	METAVIR
0	Фиброз отсутствует
1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз

Таблица 3. Оценка степени стеатоза (S) проводится по шкале M.Sasso, M.Beaugrand, V.deLedigen, C.Douvin

Степень жировой инфильтрации	S-1	S-2	S-3
	11–34%	34–67%	>67%
Количественная интерпретация	237,7 дБ/м	259,4 дБ/м	292,3 дБ/м

Учитывая механизм действия – снижение ИР, во многих исследованиях были оценены эффективность следующих групп сахароснижающих препаратов: бигуаниды и тиазолидиндионы.

Проведено большое количество исследований, оценивающих эффективность метформина у больных НАЖБП. В 2001 г. Marchesini и соавт. провели первое нерандомизированное исследование, где у 20 пациентов с НАСГ без СД использовался метформин в дозе 1500 мг/сут в течение 4 мес. Было установлено достоверное улучшение уровня трансаминаз, показателей ИР в группе пациентов, получающих метформин, но у этих больных не проводилось гистологическое исследование. Гистологическое исследование проводилось в 6 открытых исследованиях (S.Nair и соавт., 2004; A.Uygun и соавт., 2004; E.Bugianesi и соавт., 2005; R.Idilman и соавт., 2008; J.Haukeland и соавт., 2009; R.Loomba и соавт., 2009) [39, 40]. В трех исследованиях установлено улучшение гистологической картины стеатоза, воспаления и фиброза на фоне применения метформина. Более поздние исследования не подтвердили положительного влияния метформина на гистологическую картину печени [39–43]. По данным последних исследований, метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени и не рекомендуется в качестве специфического лечения заболеваний печени у взрослых пациентов с НАСГ. В настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП [4, 38]. Несмотря на противоречивые результаты клинических исследований, метформин, обладая слабым анорексигенным эффектом, также нарушая всасывание глюкозы из кишечника, способствует снижению МТ, улучшению метаболических показателей у пациентов с НАЖБП, может быть рекомендован для лечения больных СД 2 и НАЖБП.

Пиоглитазон может быть использован для терапии стеатогепатита, доказанного биопсией. Долговременная безопасность и эффективность пиоглитазона при НАСГ не установлены. Кроме того, пиоглитазон имеет ограниченное применение из-за побочных эффектов и противопо-



казан при ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности любого функционального класса [4, 38].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – это новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, одобренный к применению Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) в 2013 г., которые снижают уровень глюкозы независимым от инсулина способом. Уникальность механизма действия, независящего от функции бета-клеток, IP, позволяет их использовать при любой длительности СД 2. Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет стимуляции ее выведения с мочой.

Первым представителем этого класса, разрешенным к применению в США, стал канаглифлозин. Препарат, ингибируя SGLT2, уменьшает реабсорбцию прошедшей фильтрацию глюкозы, в результате увеличивается выведение глюкозы почками, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме. Повышение выведения глюкозы приводит к потере калорий, осмотическому диурезу, а следовательно, снижению МТ и артериального давления. Кроме того, канаглифлозин обладает слабым эффектом ингибирования SGLT1, в исследованиях III фазы при применении канаглифлозина в дозе 300 мг отмечалось более выраженное снижение постпрандиальной гликемии [28] (см. рисунок). По данным исследования CANTATA-M (Canagliflozin Treatment and Trial Analysis monotherapy), при использовании канаглифлозина в течение 26 нед отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,45–1,1%; МТ – на 0,7–3,5 кг [18, 21]. При монотерапии канаглифлозином отмечались уменьшение уровня триглицеридов и повышение уровня липопротеидов высокой плотности [32]. После 52 нед лечения (II фаза CANTATA-M) при применении канаглифлозина в дозе 100 и 300 мг наблюдались снижение МТ (-3,3 и -4,4%) и систолического артериального давления (-1,4 и -3,9 мм рт. ст.) соответственно. Частота документированных гипогликемий была 5,1, 3,6 и 3,6% на фоне приема канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами были инфекции мочевыводящих путей, генитальные грибковые инфекции [18, 21]. Значит, ингибиторы SGLT2 эффективно снижают уровень HbA_{1c}, МТ, характеризуются низким риском гипогликемий.

Механизм действия этой группы препаратов не заключается в непосредственном повышении чувствительности к инсулину, но, нормализуя уровень глюкозы, индуцируя клинически значимое снижение МТ, воздействуя положи-

тельно на липидный обмен, они в итоге позволяют повысить чувствительность к инсулину. С учетом таких благоприятных эффектов ингибиторы SGLT2 могут быть кандидатами на роль препаратов, применяемых для лечения НАЖБП у больных СД 2.

Заключение

НАЖБП часто выявляется у пациентов с СД 2 и протекает более агрессивно по сравнению с больными без СД 2. Отсутствие общепринятых алгоритмов обследования и лечения, высокоспецифичных маркеров заболевания не позволяет обнаружить и лечить заболевание на ранних стадиях. На настоящий момент недостаточно данных об оптимальной терапии пациентов с СД 2 и НАЖБП. Новая группа препаратов – ингибиторы SGLT2 – приводит к уменьшению МТ, следовательно, снижению IP, гиперинсулинемии, а также нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Именно поэтому данный класс сахароснижающих препаратов может оказывать положительное влияние на течение НАЖБП и может быть рекомендован к использованию для лечения больных СД 2 и НАЖБП, но эта область применения препарата требует дальнейших клинических и научных исследований.

Литература/References

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. *Терапевт. арх.* 2007; 79 (8): 1–4. / Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaia M.V. Patogeneticheskoe lechenie nealkogol'nogo steatogepatita: obosnovanie, effektivnost', bezopasnost'. *Terapevt. arkh.* 2007; 79 (8): 1–4. [in Russian]
2. Егорова Е.Н., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных с инсулинорезистентностью. Автореф дис. ... канд. мед. наук М., 2008; с. 45–6. / Egorova E.N., Zvenigorodskaja L.A., Khomeriki S.G. Kliniko-morfologicheskie osobennosti porazheniia pecheni u bol'nykh s insulinorezistentnost'iu. *Avtoref dis. ... kand. med. nauk. M., 2008; s. 45–6.* [in Russian]
3. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28 (4): 339–50.
4. AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592–609.
5. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–95.
6. Lazo M, Harnaez R, Eberhardt MS et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38–45.
7. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.
8. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204–10.
9. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? *J Hepatol* 2007; 6: 1133–42.
10. Leite NC, Salles GF, Araujo A et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; 29: 113–9.
11. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2009; 57: 205–10.
12. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
13. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
14. Pendino G, Mariano A, Surace P et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41: 1151–9.
15. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010; 52: 1156–61.
16. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (4): 1093–7.

17. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 523–44.
18. Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2013; 49 (6): 363–76.
19. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic Fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299–314.
20. Donnelly KL, Smith CI 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: 1343–51.
21. Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70 (4): 311–9.
22. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2004. / Fedorov I.G., Nikitin I.G., Storozhakov G.I. Nealkogol'nyi steatogepatit: klinika, patogenez, diagnostika, lechenie. *Consilium Medicum*. 2004. [in Russian]
23. Mc Cullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology* 2013; 58 (5): 1644–54.
24. Moschetta A, Modica S, Gadaleta RM. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut – liver axis. *Nucl Recept Signal* 2010; 8: 005.
25. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int* 2013; 7 (Suppl. 2): S.765–70.
26. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades. *World J Hepatol* 2014; 12 (6): 894–900.
27. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–21.
28. Invokana™ [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; March 2013.
29. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 13–5.
30. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatology* 2013; 58: 1007–19.
31. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A et al. Noninvasive investigations for non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4784–91.
32. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9 (6): 763–75.
33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 4: 1313–21.
34. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372–84.
35. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–5.
36. Ratziu V. Current and future insulin sensitizers in the treatment of NASH. *EASL 2015, Vienna*. <http://ilc-congress.eu/pgc/ILC2015-PGC-Book.pdf>
37. Trappoliere M, Caligiuri A, Schmid M. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2009; 50 (6): 1102–11.
38. Li Y, Liu L, Wang B et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1 (1): 57–64.
39. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alim Pharmacol Ther* 2009; 29 (2): 172–82.
40. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (7): 853–60.
41. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009; 46 (2): 113–8.
42. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemporary Clinical Trials* 2010; 31 (1): 62–70.
43. Krakoff J, Clark JM, Crandall JP et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity* 2010; 18 (9): 1762–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родионова Светлана Владимировна – врач-эндокринолог ГБУЗ МКНЦ

Звенигородская Лариса Арсентьевна – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ МКНЦ, E-mail: msl@rambler.ru

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова