

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ?



© Е.Е. Мишина¹, А.Ю. Майоров¹, П.О. Богомолов², М.В. Мациевич², К.Ю. Кокина², А.В. Боголюбова³

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

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

³ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и сахарный диабет 2 типа (СД2) – патологические состояния, ассоциированные друг с другом и достигающие размеров эпидемии. Одним из наиболее значимых факторов риска развития как СД2, так и НАЖБП является ожирение, которое усиливает имеющуюся инсулинорезистентность (ИР). Последняя является основным патогенетическим звеном СД2 и НАЖБП, связывая эти два патологических состояния. В настоящее время повышен интерес к поиску неинвазивных методик исследования; для оценки фиброза и определения показаний для биопсии печени неинвазивным методом используется Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), расширенная панель фиброза печени (ELF) и транзитная эластография. Однако золотым стандартом диагностики остается биопсия печени. Ввиду того, что у пациентов с СД чаще выявляется НАЖБП, чем в общей популяции, а также учитывая, что наличие СД является фактором риска прогрессии НАЖБП, данная когорта пациентов должна находиться под более тщательным контролем клиницистов. Данная обзорная работа посвящена поиску причинно-следственных связей таких коморбидных заболеваний, как НАЖБП и различные нарушения углеводного обмена, а также приоритетным направлениям диагностики НАЖБП.

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

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: CAUSE OR CONSEQUENCE OF INSULIN RESISTANCE?

© Ekaterina E. Mishina¹, Alexander Y. Mayorov¹, Pavel O. Bogomolov², Maria V. Matsievich², Ksenia Y. Kokina², Apollinariya V. Bogolyubova³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow Area Moscovs regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

³Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are pathological conditions that are co-occurring, and have been reaching epidemic proportions. One of the most significant risk factors for the development of both T2DM and NAFLD is obesity, which increases existing insulin resistance (IR). IR thought to be one of the main pathogenic causes linking T2DM and NAFLD. In recent years, there has been increased interest in obtaining non-invasive methods for assessing fibrosis and determining indications for liver biopsy, such as the NAFLD fibrosis score, extended liver fibrosis panel, and transient elastography. However, liver biopsy remains the gold standard for diagnosing NAFLD. Given that patients with T2DM are at higher risk of NAFLD than the general population, and that the presence of diabetes is a risk factor for the progression of NAFLD, patients with T2DM should be more closely monitored by clinicians. The present review paper is devoted to the search for cause–effect relationships of concurrent diseases such as NAFLD and disorders of carbohydrate metabolism, and priority areas of diagnosis of NAFLD.

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

Более 30 лет назад Ludwig J. (1980) описал заболевание, сходное с алкогольным стеатогепатитом, у пациентов с сахарным диабетом (СД), не употребляющих алкоголь, и назвал данное заболевание неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным хроническим заболеванием печени и приняла масштаб эпидемии, так же как ожирение и СД 2 типа (СД2) [2]. НАЖБП включает в себя спектр заболеваний от жирового гепатоза без признаков воспаления до НАСГ, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Описанная распространенность НАЖБП широко варьирует в зависимости от изучаемой популяции и от используемого метода диагностики. Распространенность гистологически подтвержденной НАЖБП составляет от 20 до 51%, однако, по данным ультразвукового метода исследования, НАЖБП встречается реже, от 17 до 46% [4]. По данным Dallas Heart Study [5], распространенность НАЖБП, оцениваемая при помощи МР-спектроскопии, составила 31%. Использование только анализа



изменения печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) приводит к тому, что НАЖБП диагностируется лишь в 7–11% случаев. По данным практических рекомендаций Американской Ассоциации изучения заболеваний печени 2012 г., распространенность НАЖБП в мире составляет от 6,3 до 33%, НАСГ – от 3 до 5%, а частота цирроза на фоне НАЖБП неизвестна в общей популяции [4]. В 2007 г. в Российской Федерации проведено открытое многоцентровое проспективное исследование DIREGL 01903 [6], направленное на изучение эпидемиологии данного заболевания. Распространенность НАЖБП среди взрослого населения Российской Федерации составила 27%, в том числе 80,3% случаев приходилось на стеатоз печени, 16,8% – на НАСГ и 2,9% – на цирроз печени.

Известно, что 30% пациентов с НАЖБП на стадии компенсированного цирроза достигают стадии декомпенсации через 8–10 лет. В то время как развитие цирроза у пациентов с НАЖБП повышает риск возникновения осложнений, связанных с циррозом, таких как гепатоцеллюлярная карцинома и печеночная недостаточность, ранние стадии фиброза также могут служить предиктором неблагоприятного исхода. В многонациональном исследовании [7], в котором участвовали 619 пациентов с НАЖБП, было продемонстрировано, что степень тяжести фиброза ассоциирована с риском смерти и трансплантации печени.

Печеночный стеатоз связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и изменениями, включая увеличение толщины комплекса интима-медиа, нарушенную вазодилатацию, опосредованную током крови, увеличение жесткости артериальной стенки, увеличение кальцификации коронарных артерий. Наиболее частыми причинами смерти на фоне НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания (смертность от 13 до 30%), онкологические заболевания (смертность от 6 до 28%) и смерть, связанная с заболеваниями печени (заболеваемость от 2,8 до 19%) [8]. Однако наличие НАЖБП является не только предиктором сердечно-сосудистых событий, но и оказывается вовлеченной в их патогенез путем секреции гепатокинов – белков, которые влияют на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга.

НАЖБП может сочетаться с алкогольным поражением печени у пациентов с метаболическим синдромом при приеме алкоголя более 60 г/сут для мужчин и более 40 г/сут для женщин, что может привести к более агрессивному течению заболевания [9].

Распространенность НАЖБП при СД изучалась в небольшом количестве исследований и составила 69% по данным ультразвукового метода исследования (10 и 65% по данным протонной МР-спектроскопии) [11]. В связи с тем, что в последние годы отмечен рост заболеваемости НАЖБП при различных нарушениях углеводного обмена, особую актуальность приобрел поиск причинно-следственных связей этих коморбидных заболеваний, новых направлений их диагностики и методов лечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ТЕЧЕНИЕ

Для клинической картины НАЖБП характерно бессимптомное течение, особенно на начальных стадиях заболевания. Иногда на первый план выходят симптомы, характерные для метаболического синдрома: висцеральное ожирение, различные нарушения углеводного обмена,

дислипидемия, гипертоническая болезнь. Также пациенты могут предъявлять жалобы неспецифического характера в виде астеновегетативного синдрома (утомляемость, слабость) и дискомфорта в правом подреберье. При объективном осмотре выявляется гепатомегалия, в зависимости от стадии заболевания меняется консистенция ткани печени (от тестоватой до плотной). На стадии цирроза могут быть обнаружены «печеночные знаки», спленомегалия, асцит. В биохимическом анализе крови может быть выявлено повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина. Однако данные изменения в биохимическом анализе крови не являются обязательными и не всегда коррелируют с тяжестью заболевания. На стадии цирроза печени отмечается снижение уровня альбумина, удлинение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина и международного нормализованного отношения (МНО) [12].

Диагноз НАЖБП правомочен, когда имеются признаки печеночного стеатоза (по данным визуализирующих методов исследования или гистологии) в отсутствие других причин, способствующих накоплению жира в печени, таких как прием алкоголя в гепатотоксичных дозах (т.е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин), гепатотоксичных препаратов, наличие вирусных гепатитов или наследственных заболеваний. Если у пациента предполагается наличие НАЖБП, очень важно исключить другие хронические заболевания печени, такие как гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени и болезнь Вильсона. Небольшое повышение

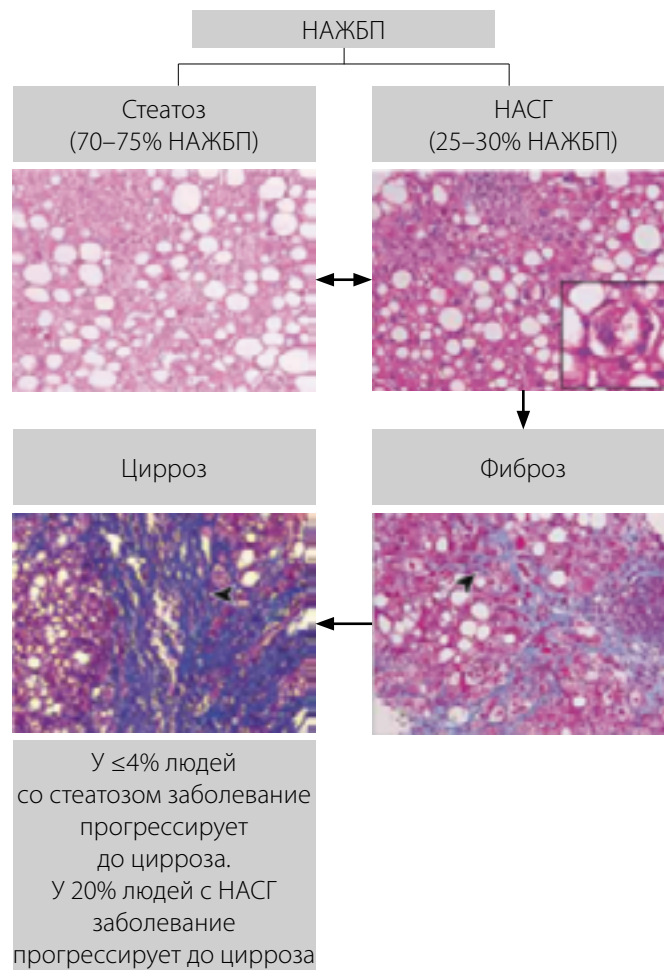


Рис. 1. Гистологические варианты НАЖБП (адаптировано [14]).

ферритина в крови – распространенный признак у пациентов с НАЖБП, который не требует дополнительного исследования уровня сывороточного железа. При повышении ферритина и насыщения трансферрина у пациентов с предполагаемой НАЖБП показано проведение дополнительного исследования, исключающего наследственный гемохроматоз. Повышенный титр аутоантител в ассоциации с другими признаками, предполагающими аутоиммунное заболевание печени (очень высокое повышение аминотрансфераз, высокий глобулин), должны привести к целенаправленному поиску аутоиммунного заболевания печени [4]. Клиническое течение НАЖБП достаточно дихотомично – неалкогольный жировой гепатоз обычно имеет доброкачественное течение, в то время как НАСГ может прогрессировать до цирроза, печеночной недостаточности и рака печени. Биопсия печени является наиболее достоверным методом для выявления наличия стеатогепатита или фиброза у пациентов с НАЖБП, но общеизвестно, что данный метод ограничен в практическом здравоохранении в связи с высокой стоимостью, вариабельностью результатов в зависимости от локализации участка забора материала, инвазивностью и риском осложнений. Уровень печеночных аминотрансфераз и визуализирующие методы исследования (ультразвуковой метод, компьютерная томография и магнитно-резонансный метод) не являются надежными для исключения стеатогепатита и фиброза. Наличие метаболического синдрома является фактором риска и прогнозирует возможность развития стеатогепатита и фиброза у пациентов с НАЖБП; таким образом, данная группа пациентов является целевой для проведения биопсии печени.

Неалкогольный стеатоз печени диагностируется по данным биопсии печени (более 5–10% гепатоцитов имеют признаки стеатоза или стеатоз с внутридольковым воспалением, но в отсутствие баллонной дистрофии) или по данным визуализирующих методов исследования, таких как ультразвуковая диагностика (диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала) или протонная магнитно-резонансная спектроскопия (H1-MRS). Однако ни ультразвуковой метод, ни H1-MRS не исключают наличие НАСГ у пациента ввиду оценки только признаков стеатоза [13]. НАСГ диагностируется после проведения биопсии печени, когда морфологически определяются стеатоз (в любой степени выраженности), признаки воспаления и печеночного повреждения гепатоцитов – баллонная дистрофия с наличием или отсутствием фиброза. Баллонная дистрофия – это форма гибели гепатоцитов, при которой клетки увеличиваются в размерах. Гепатоцеллюлярное баллонирование преобладает в зоне 3 печеночной долики около центральной вены. Фиброз не является обязательным признаком НАСГ, но может определяться. Зоны фиброза изначально локализуются в зоне 3 в виде тонких нитей коллагена [13] (рис. 1).

В настоящее время повышен интерес к поиску неинвазивных методик исследования печени. Для оценки фиброза неинвазивным методом используется Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), расширенная панель фиброза печени (ELF) и транзитная эластография. NAFLD fibrosis score основана на 6 параметрах, которые включают в себя возраст, индекс массы тела, на-

личие диабета/предиабета, соотношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, альбумин. Значение NAS fibrosis score –1,455 и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени (стадии 3–4), показатель >0,676 свидетельствует в пользу стадии фиброза F3 [4].

Транзитная эластография впервые была разработана для оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, у которых она показала хорошую корреляцию со стадией фиброза по шкале METAVIR. Данный метод исследования позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластографии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4). К преимуществам метода относятся неинвазивность, воспроизводимость (в 100–200 раз большая, чем при биопсии), оцениваемый объем ткани печени, быстрота и удобство применения, немедленный ответ, оценка эффективности терапии, возможность обследования детей. Интерпретация результатов эластографии затруднена в случаях избыточной массы тела (ИМТ>35 кг/м²), выраженного стеатоза печени, значительной активности АЛТ и АСТ (выше верхней границы нормы в 3 и более раз) [12]. Метод транзитной эластографии является хорошим скрининговым методом для принятия решения о необходимости проведения биопсии печени. Проведение биопсии печени может потребоваться пациентам с упругостью печени более 7,9 кПа с использованием М-датчика (7,2 кПа с XL-датчиком).

Предполагалось, что цитокератин-18 может стать новым биомаркером наличия стеатогепатита у пациентов с НАЖБП. Необходимо проведение дальнейших исследований для получения достоверных результатов.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СД2 И НАЖБП

В настоящее время появились убедительные доказательства того, что часто НАЖБП предшествует развитию СД2. Мнение о том, что НАЖБП просто является «печеночной манифестацией» метаболического синдрома, устарело. НАЖБП можно рассматривать как ранний предиктор и решающий фактор в развитии диабета и других клинических проявлений метаболического синдрома [15].

В 2016 г. опубликован систематический обзор, посвященный взаимосвязи НАЖБП и риска развития СД2. По данным включенных в этот обзор исследований, в настоящее время есть убедительные доказательства того, что наличие НАЖБП связано с повышенным риском развития СД2, а также новые убедительные доказательства того, что риск варьирует от тяжести НАЖБП. Однако дальнейшие исследования в этой области необходимы ввиду того, что почти все исследования были проведены на различных азиатских популяциях [16]. Тем не менее, недавно опубликованный анализ, посвященный многонациональному изучению атеросклероза, включающий более 3000 американцев, не страдающих СД2, подтверждает, что НАЖБП, диагностированная по данным компьютерной томографии, была независимо ассоциирована с двукратно повышенным риском развития СД2 [17]. Однако требуются дальнейшие исследования с включением большего количества факторов риска развития СД (таких как повышенный уровень ферритина в крови, сниженный уровень адипонектина, которые, в свою очередь, ассоциированы с наличием и тяжестью

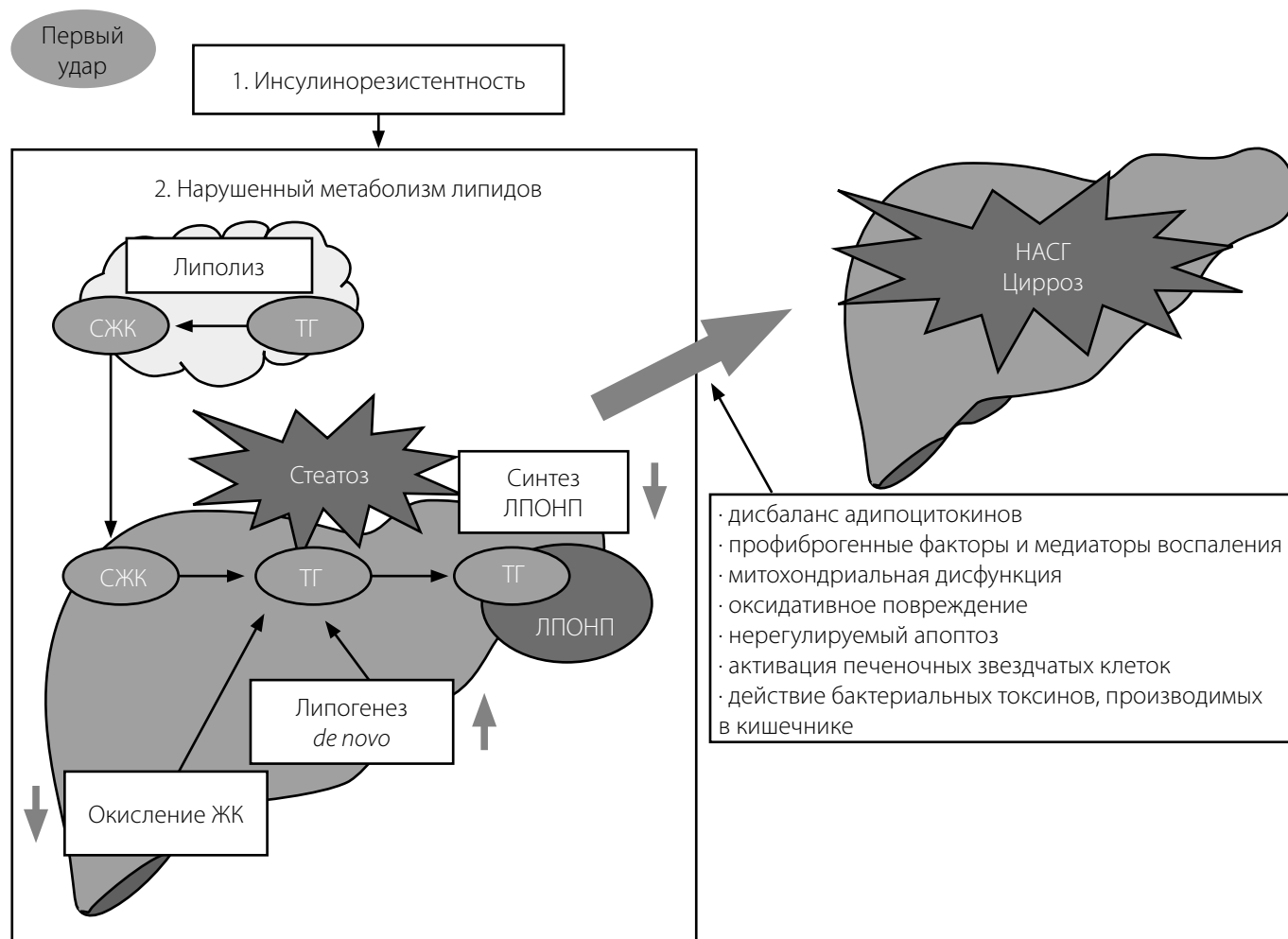


Рис. 2. Теория «множественных ударов» (адаптировано [19]).

НАЖБП) для подтверждения НАЖБП как независимого фактора риска развития СД2 [16].

ПАТОГЕНЕЗ НАЖБП

Теория «множественных ударов»

Патогенез прогрессирования заболевания от стеатоза до фиброза и цирроза был изначально представлен в виде теории «двух ударов» [18]. «Первым ударом» является накопление триглицеридов в печени, или стеатоз, что делает печень восприимчивой ко «второму удару», который представляет собой комплекс следующих факторов: провоспалительные цитокины, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, в свою очередь приводящих к развитию стеатогепатита и фиброза. Сейчас теория модифицирована в теорию «множественных ударов» (рис. 2), первым из которых является инсулинорезистентность (ИР). Гиперинсулинемия, вызванная ИР, приводит к избыточному липогенезу *de novo* в печени и нарушенному ингибированию липолиза в жировой ткани, что, в свою очередь, влечет за собой избыточное поступление свободных жирных кислот из жировой ткани в печень. После накопления в печени жирных кислот она становится более восприимчивой к действию последующих «ударов», приводящих к печеночному повреждению и прогрессированию до стадии НАСГ с или без фиброза. К этим «ударам» относятся оксидативное повреждение, апоптоз гепатоцитов, активация профиброгенных факторов, дисрегуляция адипокинов и активация stellate клеток.

Инсулинорезистентность и НАЖБП

ИР является многогранным синдромом, в основном проявляющимся характерными чертами метаболического синдрома, но не ограничивающимся этим. Физиологический эффект инсулина значительно варьирует в разных тканях, и метаболические пути в одних и тех же тканях могут отличаться в зависимости от степени ИР. В связи с этим комплексная взаимосвязь между НАЖБП, ИР и СД2 отнюдь не проста. Наиболее частой причиной НАЖБП является превышение потребления калорий по сравнению с их расходом с последующим запасанием их избыточного количества в виде предшественников липидов (неэтерифицированные жирные кислоты) в экстраклеточных компартментах – печени, висцеральном жире, скелетной мускулатуре и поджелудочной железе. У инсулинчувствительных пациентов отмечается постпрандиальный подъем концентрации инсулина, что эффективно в подавлении активности липазы в жировой ткани и приводит к снижению свободных жирных кислот (СЖК) в плазме в результате снижения липолиза; таким образом снижается поступление СЖК в печень. При сравнении у пациентов с ИР отмечается сниженное ингибирование инсулинзависимой супрессии концентрации СЖК, что приводит к повышенному поступлению СЖК в печень [20]. Для организма необходимо сохранять баланс между поглощением, синтезом и выводом липидов из печени. Сдвиг этого баланса в сторону накопления липидов ведет к системной реакции и развитию ИР [21]. Печень является ключевым органом-мишенью инсулина: это основной источник эндогенной продукции

глюкозы и главный сайт синтеза и перераспределения липидов. У пациентов без СД избыточное поступление СЖК в печень предрасполагает к развитию печеночной ИР, то есть к продукции глюкозы печенью, которая нецелесообразно повышается параллельно повышающемуся уровню инсулина. В состоянии ИР избыточное поступление СЖК в печень повышает доступность длинноцепочечных жирных ацил-КоА кислот для печеночного липидного метаболизма. В связи с возросшим поступлением длинноцепочечных жирных ацил-КоА кислот в печень накопление липидов способствует развитию печеночной ИР и печеночного воспаления через аккумуляцию диацилглицеролов и активность протеинкиназы С ϵ (PKC ϵ), ингибируя сигнал инсулина и способствуя развитию ИР [22]. Конверсию триацилглицерола в диацилглицерол обеспечивает триглицеридная липаза. Диацилглицерол активирует транслокацию мембраны PKC ϵ , чтобы замедлить киназу инсулинового рецептора и снизить сигнал инсулина, таким образом отмечается сниженное фосфорилирование субстратов инсулинового рецептора: IRS-1 и IRS-2, однако причинная связь между диацилглицеролом и ИР остается спорной. Гипергликемия натощак и гиперинсулинемия связаны с содержанием жира в печени и ИР вне зависимости от индекса массы тела [16].

Наряду со сниженной активностью сигнала инсулина у пациентов с ИР наблюдается также снижение синтеза гликогена постпрандиально. Повышенное поступление в печень длинноцепочечных жирных ацил-КоА кислот также способствует продукции глюкозы печенью, таким образом повышая риск развития нарушенной толерантности к глюкозе и СД. Повышенное поступление длинноцепочечных жирных ацил-КоА кислот влияет на активацию пирuvat-карбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы, что приводит к стимуляции печеночного глюконеогенеза и повышенному выбросу глюкозы печенью. Кроме того, повышенный липолиз триацилглицерола в жировой ткани продуцирует избыточное количество глицерола в результате гидролиза. Однажды освобожденный глицерол не может быть этерифицированным вновь до триацилглицерола, что приводит к избыточному поступлению глицерола в печень, повышению уровня дигидроацетон-фосфата, печеночного глюконеогенеза.

Печеночный синтез липидов стимулируется в результате повышенного поступления длинноцепочечных жирных ацил-КоА кислот в печень, и возрастает продукция промежуточных липидов, помимо диацилглицеролов. Многие из этих промежуточных липидов обеспечивают развитие печеночного воспаления и повышают риск прогрессирования НАЖБП до НАСГ. Неэтерифицированные печеночные липиды также индуцируют стресс эндоплазматического ретикулума, ведущий к активации N-терминальных киназ и ядерного фактора κ B (NF- κ B) β -клеток, являющихся двумя главными регуляторами воспалительных путей (транскрипции интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов), которые также тормозят фосфорилирование субстрата 1 инсулинового рецептора (IRS-1), что, в свою очередь, усугубляет степень печеночной ИР и повышает внутрипеченочную продукцию цитокинов [20]. НАСГ может непосредственно способствовать формированию воспалительного статуса через печеночную продукцию нескольких воспалительных медиаторов (С-реактивный белок, фибриноген, моноцитарный хемотаксический

белок-1, фактор некроза опухоли- α); также продуцируются медиаторы – фибриноген, бетатрофин, фактор роста фибробластов-21, фетуин А, вовлеченные в патогенез метаболических расстройств и сердечноvascularных заболеваний.

Большинство неблагоприятных эффектов ИР являются вторичными к компенсаторному влиянию гиперинсулинемии на ткани и путям, которые все еще остаются инсулинчувствительными. Кроме того, эффект ИР является ткане/органоспецифичным. В печени гиперинсулинемия стимулирует транскрипцию белка, связывающего стерол-регуляторный элемент-1с (SREBP-1с), который активирует большинство генов, вовлеченных в липогенез *de novo*. Вклад липогенеза *de novo* в продукцию глюкозы печенью, составляющий у здоровых людей 5%, возрастает до 25–30% у пациентов с НАЖБП [23]. Следовательно, в данной ситуации компенсаторная гиперинсулинемия и возросшая доставка неэтерифицированных жирных кислот превращают печень в «фабрику продукции жиров», запуская порочный круг, ухудшая профиль атерогенных липидов и увеличивая вероятность сердечноvascularных осложнений. Содержание жира в печени и висцеральный жир коррелируют друг с другом и со степенью ИР, но сравнительная роль обоих жировых депо на развитие метаболических эффектов является спорной. При сравнении пациентов с низким и высоким содержанием висцерального жира и жира в печени были получены противоположные результаты [24], но в анализе М. Gaggini [25] показано, что наличие повышенного количества жира в печени и сниженного/нормального висцерального жира имеет более неблагоприятный эффект, чем наличие сниженного/нормального количества жира в печени и повышенного висцерального жира. По данным портальной теории, висцеральный жир вредоносен ввиду того, что сальниковые и мезентериальные адипоциты являются более инсулинорезистентными и выделяют большее количество неэтерифицированных жирных кислот в портальную вену по сравнению с адипоцитами подкожной жировой клетчатки [26]. Также известно, что висцеральный жир продуцирует больше провоспалительных цитокинов, чем подкожная жировая клетчатка, приводя к системному и печеночному воспалению. Хотя ожирение напрямую коррелирует с печеночным стеатозом, избыточная аккумуляция жира в организме не обязательно является необходимым условием для развития НАЖБП. У пациентов с липодистрофией отмечается значительная ИР и обычно развиваются печеночный стеатоз и СД2; предполагается, что в этом процессе имеет значение не столько количество жира само по себе, а нарушенная функция жировой ткани, что приводит к развитию НАЖБП [16]. Адипонектин, главный адипокин, повышающий чувствительность к инсулину, обладающий противовоспалительным действием и препятствующий фиброзу, тоже вовлечен во взаимосвязь печени и жировой ткани при НАЖБП. Доказано, что происходит снижение циркулирующего адипонектина при возрастании тяжести НАЖБП, ИР и воспалении, в то время как экспериментальные данные говорят о протективном влиянии адипонектина на содержание жира в печени и прогрессию НАЖБП.

Влияние церамидов на ИР

Церамиды являются сфинголипидами, участвующими в формировании клеточной мембраны; в печени они утилизуют длинноцепочечные жирные кислоты. Ранее счи-

талось, что они являются просто структурными клеточными компонентами, однако в настоящее время появились данные о том, что избыток мембранных керамидов может способствовать развитию ИР [27] ввиду того, что керамиды имеют функцию клеточного сигналинга, потенциально обеспечивая механизм связи печеночного метаболизма липидов и печеночного воспаления. Не так давно предполагалось, что изменения в метаболизме керамидов могут также объяснять, почему НАЖБП с ИР ассоциирована с другими характерными признаками метаболического синдрома, в то время как генотип пататин-подобного домена, содержащего протеин 3 фосфолипазу (PNPLA3 148MM), ассоциированный с НАЖБП, не связан с метаболическим синдромом (и не связан с повышенным риском развития СД2) [28]. В данном исследовании оценивался печеночный липидом на основании 125 биопсий, пациенты были разделены по двум признакам: ИР (оценка проводилась по уровню HOMA) и генотипу PNPLA3 (PNPLA3 148MM/MI и PNPLA3 148II). Результаты исследования показали, что в группе с более высоким HOMA-индексом печень обогащена мононенасыщенными триацилглицеролами и СЖК, дицидироцерамидами (показатель синтеза керамидов *de novo*) и керамидами. Эти данные демонстрируют необходимость дальнейшей работы для глубокого понимания внутрипеченочных процессов и ремоделирования печеночных липидов, таких как керамиды.

Влияние микробиоты на развитие НАЖБП

Исходя из вышесказанного, сейчас абсолютно не вызывает сомнений, что дисфункция и воспаление жировой ткани играют немаловажную роль в патогенезе НАЖБП, а новые данные свидетельствуют о том, что процессы, происходящие в тонкой кишке, также вовлечены в развитие процесса. Повреждение нормальной микробиоты тонкой кишки (дисбиоз) играет весомую роль в регуляции некоторых внутрипеченочных процессов, в том числе воспалительных, вовлеченных в развитие НАЖБП и СД. Например, в исследовании на лабораторных мышах продемонстрировано важное значение влияния кишечной микробиоты на уровень липидов, глюкозы в плазме крови и концентрации инсулина. В данном исследовании показано, что пероральное введение бактерий из слепой кишки мышей с ожирением гнотобионтным мышам без ожирения вызывает повышение концентрации триглицеридов, инсулина, глюкозы и степени ИР [29]. Предполагается, что в патогенез дисбиоз-индуцированной НАЖБП также вовлечены другие механизмы, способствующие и развитию, и прогрессированию НАЖБП. Например, повышенное всасывание множественных продуктов жизнедеятельности бактерий, таких как короткоцепочечные жирные кислоты, липополисахариды и эндотоксины, может оказывать потенциальное влияние на углеводный или липидный обмены, стимулируя печеночное воспаление и повышение проницаемости кишечника, что способствует развитию воспалительной реакции за его пределами [30]. Тонкокишечный дисбиоз приводит к нарушению билиарного обмена холестерина, и поврежденные желчные кислоты в тонкой кишке могут ослаблять кишечную микробиоту. Желчные кислоты возникают в процессе печеночного холестеринового обмена и способны действовать как сигнальные молекулы, активируя рецепторы, в том числе фарнезоидный X рецептор (FXR), и трансформируя сигнальные пути, оказывающие

влияние как на липидный, так и на углеводный обмены. В последнее время этому направлению уделяется особое внимание. Едва уловимые изменения в структуре желчных кислот могут привести к значительным изменениям из сигнальных характеристик. Для наглядного примера достаточно указать, что этиловая группа хенодезоксихолевой кислоты в «б» положении углерода влияет на связывающую возможность этой молекулы с FXR.

Механизмы ИР

В норме в печени инсулин ингибирует гликогенфосфорилазу, что приводит к усилению синтеза гликогена и ингибированию его распада; также инсулин активирует ферменты гликолиза, ускоряет расщепление глюкозы до ацетил-кофермента А, являющегося субстратом для синтеза жирных кислот. В то же время инактивируются ферменты глюконеогенеза, тормозя тем самым синтез глюкозы. Инсулин повышает активность фермента синтеза жирных кислот – ацетил-КоА-карбоксилазы, стимулируя образование малонил-КоА, жирных кислот; блокирует активность липопротеиновой липазы, расщепляющей триглицериды. Таким образом, инсулин является анаболическим гормоном, способствующим синтезу и накоплению гликогена и жира в тканях [21].

В печени активация РКСе, индуцированная диацилглицеролом, нарушает печеночный сигналинг инсулина, сдерживая инсулинстимулированный синтез гликогена в печени. Синтез липидов в печени продолжается. В скелетной мускулатуре активация РКСе, индуцированная диацилглицеролом, повреждает мышечный сигналинг инсулина, препятствуя инсулинстимулированному поглощению глюкозы мышцами и приводя к повышенной доставке глюкозы к печени. Физическая активность может способствовать потреблению глюкозы мышцами. В жировой ткани цитокины, высвобождающиеся из макрофагов жировой ткани, способствуют липолизу и повышенному высвобождению жирных кислот. В дальнейшем это приводит к синтезу липидов в печени и усилению печеночного глюконеогенеза посредством ацетил-КоА-индуцированной активации пируваткарбоксилазы и глицерола, что, в свою очередь, приводит к синтезу глюкозы.

Доказано, что печеночное содержание диацилглицерола и активация РКСе являются предикторами ИР. Также известно, что существуют такие условия, при которых наличие печеночного стеатоза не ассоциируется с наличием ИР. Снижение экспрессии CGI-58, активатора жировой триглицеридной липазы, ведет к печеночному стеатозу и повышению диацилглицерола без ИР. Однонуклеотидный полиморфизм в белке PNPLA3 ассоциирован с печеночным стеатозом, но не с ИР. Таким образом, видимые случаи диссоциации печеночного стеатоза и печеночной ИР могут быть объяснены более глубоким изучением субклеточного распределения диацилглицерола [20].

Роль гепатокинов в развитии ИР

В последнее время существует мнение о том, что печень секретирует молекулы, способные оказывать влияние на метаболизм глюкозы при НАЖБП. Вероятно, что белково-секреторная функция гепатоцитов при НАЖБП нарушается с развитием стеатоза, и продукция гепатокинов связана с развитием воспаления и ИР при НАЖБП. Эти нарушения и приводят к манифестации СД. Первое упоминание

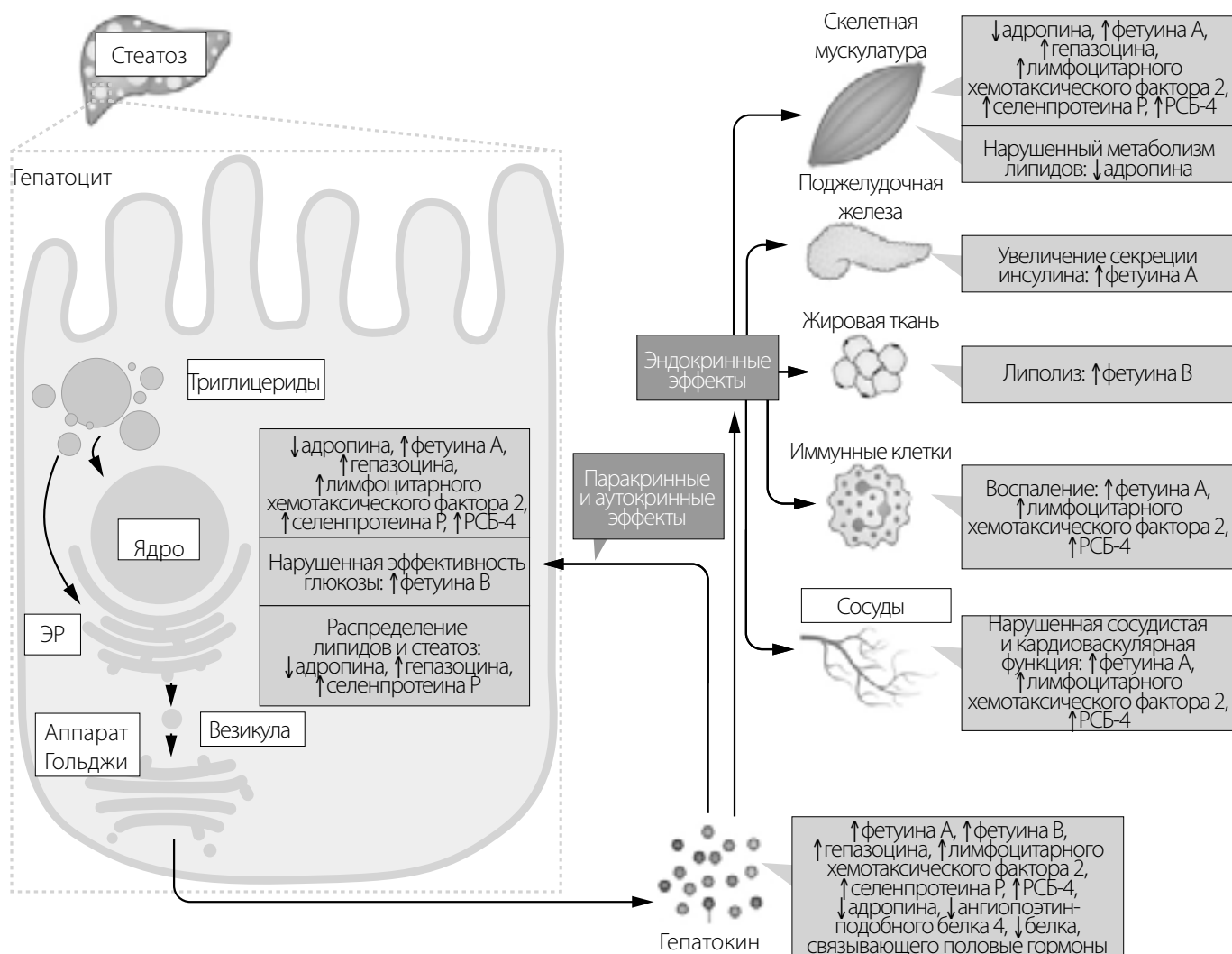


Рис. 3. Эффекты гепатокинов (адаптировано [31]).

о том, что при печеночном стеатозе происходит нарушение секреции белков, относится к 2012 г. [31]. В исследовании использовался метод количественной масс-спектрометрии, который показал, что в здоровом состоянии гепатоциты мыши секретируют 564 белка. Из этих секретируемых белков 168 имеют N-концевой секреторный пептид, который является индикатором «классически секретируемого» белка, в то время как оставшиеся белки секретируются «неклассическими» путями, такими как экзосомальный транспорт или лизосомальная секреция. Профиль «классически секретируемых» белков чувствителен к стеатозу; у 20% из них наблюдается нарушение секреции, что и было выявлено при стеатозе. Последующий биоинформационный анализ этих стеатоз-ассоциированных изменений в белковой секреции, являющихся предикторами процесса воспаления и нарушений метаболизма, показал, что поврежденный белковый профиль ухудшает действие инсулина и активирует провоспалительные пути. В целом на основании проведенных исследований печеночный стеатоз можно рассматривать как раннюю манифестацию перегрузки печени жирными кислотами, и нарушенная секреция белков из печени может способствовать влиянию на ИР.

Гепатокины (рис. 3) включают в себя фетуин А, адропин, ангиопэтинподобный белок 4, фактор роста фибробластов-21, селенопротеин Р, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), гепазоцин, лейкоцитарный хемотаксический фактор, ретинолсвязывающий белок-4 (РСБ-4). Все пе-

речисленные гепатокины рассматривались как потенциальные медиаторы ИР при НАЖБП.

В последнее время интерес сосредоточен на фетуине-В как гепатокине, обладающем эндокринной функцией за пределами печени, неблагоприятно воздействующем на чувствительность к инсулину. Проведено исследование, в котором анализировались 168 гепатокинов, из которых 32 секретируются гепатоцитами, пораженными при НАЖБП, и по его результатам сделан вывод, что фетуин В был повышен у пациентов с НАЖБП и СД2 [32]. Этими же исследователями показано в экспериментах *in vitro* и на мышах, что фетуин В ослабляет действие инсулина *ex vivo* в мышечных трубках и гепатоцитах, а также вызывает толерантность к глюкозе у мышей *in vivo*. Поскольку высказана концепция участия фетуина В в развитии толерантности к глюкозе *in vivo*, последовала следующая часть исследования, в которой показано, что выключение гена фетуина В у мышей с ожирением улучшает толерантность к глюкозе.

Секреция гепатокинов изменяется в ответ на развитие печеночного стеатоза. Повышенный внутрипеченочный уровень триглицеридов индуцирует изменения в транскрипции гепатокинов и процессинге в эндоплазматическом ретикулуле, что ведет к сниженной секреции некоторых гепатокинов и повышенной секреции других. Гепатокины, секретируясь, действуют аутокринно и паракринно на гепатоциты, а также оказывают эндокринный

эффект, действуя на отдаленные ткани-мишени, включая скелетную мускулатуру, жировую ткань, сосуды, поджелудочную железу. Представленные эффекты в сумме ведут к развитию ИР, эктопической аккумуляции жира, воспалению и нарушенной секреции инсулина.

Диссоциация ИР и печеночного стеатоза

Взаимосвязь между ИР и НАЖБП предполагает, что НАЖБП является маркером и активатором ИР/гиперинсулинемии. Однако стоит вспомнить, что иногда мы можем увидеть диссоциацию между печеночным стеатозом и ИР. С чем же она может быть связана? Чрезмерная экспрессия диацилглицеролацетилтрансферазы в печени, блокада секреции липидов очень низкой плотности и фармакологическая блокада бета-оксидации у мышей может вызывать печеночный стеатоз в отсутствие печеночной и мышечной ИР, в то время как ингибирование синтеза триглицеридов у мышей с ожирением уменьшает печеночный стеатоз, но не улучшает ИР [33]. Также стоит упомянуть, что печеночный стеатоз, вызванный генетическим дефектом синтеза аполипопротеина В и сниженной секрецией липидов очень низкой плотности при семейной гипобеталипопротеинемии, не сопровождается ИР. Таким образом, данную когорту пациентов выделяют в группу «метаболически здорового ожирения», у которых долгое время можно не увидеть всех проявлений метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, существует сильная патогенетическая взаимосвязь между такими процессами, как центральное

ожирение, ИР, НАЖБП и другие проявления метаболического синдрома. Однако все еще неизвестно, является ли НАЖБП причиной или следствием метаболической дисфункции. Лучшее понимание механизмов, ответственных за патогенез НАЖБП, будет способствовать поиску новых биомаркеров заболевания и мишеней для медикаментозной интервенции.

Наличие НАЖБП позволяет клиницисту заподозрить различные нарушения углеводного обмена, при которых развиваются специфические метаболические изменения и макрососудистые осложнения. Учитывая, что у пациентов с СД чаще диагностируется НАЖБП, чем в общей популяции, а также то, что СД является фактором прогрессирования заболевания до НАСГ и цирроза, данному патологическому процессу должно уделяться особое внимание. Дальнейшие исследования необходимы для понимания вклада гликемического контроля в прогрессирование НАЖБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор литературы подготовлен в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект №17-15-01475).

Конфликт интересов. Авторы рукописи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Е.Е. Мишина – анализ литературы, написание текста; А.Ю. Майоров – анализ литературы, написание текста; П.О. Богомолов – анализ литературы, написание текста; М.В. Мациевич – анализ литературы, написание текста; К.Ю. Кокина – анализ литературы, написание текста; А.В. Боголюбова – анализ литературы, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-438.
- Sanyal AJ. NASH: A global health problem. *Hepatol Res.* 2011;41(7):670-674. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x
- Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2062–2070. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029
- Chalasani N, Younossi Y, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas heart study. *Hepatology.* 2006;44(2):466-471. doi: 10.1002/hep.21248
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24. – №4. – С. 32–38. [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. Results of open multicenter prospective observational study DIREGL L 01903]. *Russ z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2014;34(4):32-38. (In Russ.)]
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-397. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
- Pagadala MR, McCullough AJ. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2012;16(3):487-504. doi: 10.1016/j.cld.2012.05.006
- Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(3):366-374. doi: 10.1080/00365520802555991
- Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2231–2238. doi: 10.1210/jc.2015-1966
- Doycheva I, Cui J, Nguyen P, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):83-95. doi: 10.1111/apt.13405
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. / Под ред. Ивашкина В.Т. – М.: Российское общество по изучению печени; 2015. [Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni. Ed by Ivashkin VT. Moscow: Rossijskoe obshhestvo po izucheniju pecheni; 2015. (In Russ.)]
- Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetologia.* 2016;59(6):1104-1111. doi: 10.1007/s00125-016-3944-1
- Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA.* 2015;313(22):2263-2273. doi: 10.1001/jama.2015.5370
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):181-190. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020
- Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab.* 2016;42(3):142-156. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.002
- Shah RV, Allison MA, Lima JA, et al. Liver fat, statin use, and incident diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):211-217. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.018
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842-845. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2

19. Jung U, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):6184–6223. doi: 10.3390/ijms15046184
20. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: Cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;36(11):1563–1579. doi: 10.1111/liv.13185
21. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №2. – С. 29–40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29–40. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2014229-40
22. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12–22. doi: 10.1172/JCI77812
23. 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: 10.1172/JCI23621
24. Fabbri E, Magkos F, Mohammed BS, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(36):15430–15435. doi: 10.1073/pnas.0904944106
25. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544–1560. doi: 10.3390/nu5051544
26. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance—causative or correlative? *Br J Nutr*. 2000;83(1):71–77. doi: 10.1017/S0007114500000982
27. Lipina C, Hundal HS. Sphingolipids: Agents provocateurs in the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologia*. 2011;54(7):1596–1607. doi: 10.1007/s00125-011-2127-3
28. Okamoto M, Takeda Y, Yoda Y, et al. Fatty Liver and Diabetes Risk. *Journal of Epidemiology*. 2002;1(1):15–21.
29. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101
30. Byrne CD. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(4):412–419. doi: 10.1017/S0029665113001249
31. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):509–520. doi: 10.1038/nrendo.2017.56
32. Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metab*. 2015;22(6):1078–1089. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.023
33. Yu XX, Murray SF, Pandey SK, et al. Antisense oligonucleotide reduction of DGAT2 expression improves hepatic steatosis and hyperlipidemia in obese mice. *Hepatology*. 2005;42(2):362–371. doi: 10.1002/hep.20783

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 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: eka-mi@rambler.ru.

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <http://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: <http://orcid.org/0000-0003-2346-1216>; eLibrary SPIN: 7261-9960; e-mail: bpo73@list.ru. Мациевич Мария Владиславовна, к.м.н. [Maria V. Matsievich, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-4409>; eLibrary SPIN: 4183-7915; e-mail: macievich@gmail.com. Кокина Ксения Юрьевна, н.с. [Ksenia Y. Kokina MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4864-1483>; eLibrary SPIN: 7805-8630; e-mail: sucliks@gmail.com. Боголюбова Аполлинария Васильевна, м.н.с. [Apollinariya V. Bogolyubova, junior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8664-6341>; eLibrary SPIN: 3611-6514; e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335–342. doi: 10.14341/DM9372

TO CITE THIS ARTICLE:

Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Matsievich MV, Kokina KY, Bogolyubova AV. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335–342. doi: 10.14341/DM9372