

Діагностика та лікування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Огляд



С. М. Ткач

*Український науково-практичний центр ендокринної патології, трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ*

ВИЗНАЧЕННЯ ТА ПОШИРЕННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ)

Термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП) запропонували F. Schaner і H. Thaler у 1986 р., хоча термін «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ) уперше застосував J. Ludwig ще у 1980 р. [1, 2]. Майже через 10 років A. Lonardo та співавт. припустили, що НАЖХП може бути тісно пов'язаною із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [3], а незабаром з'явилися перші практичні керівництва з ведення хворих на НАЖХП [4—6]. Згідно з визначенням НАЖХП діагностують за наявності стеатозу більш ніж у 5 % гепатоцитів, метаболічних чинників ризику, особливо ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу, і відсутності надмірного споживання алкоголю (≥ 30 г/добу для чоловіків та ≥ 20 г/добу для жінок) та хронічних захворювань печінки [7]. Неалкогольна жирова хвороба печінки — це широкий спектр хворобливих станів. Більшість осіб з НАЖХП мають простий стеатоз із низьким ризиком прогресування та смертності, пов'язаної з печінкою. Наявність ЦД 2 типу та деяких інших чинників може прискорити прогресування захворювання, у 10—20 % пацієнтів розвивається запальна форма,

що прогресує, — НАСГ, що характеризується лобулярним запаленням та балонуванням гепатоцитів і тісно пов'язаний із розвитком фіброзу, цирозу та його ускладнень, зокрема печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми.

У 2020 р. запропоновано замінити термін «НАЖХП» (відсутність надмірного вживання алкоголю та інших відомих причин захворювань печінки) на термін «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП), що ґрунтується на наявності стеатозу печінки та принаймні одного з таких станів, як надмірна маса тіла/ожиріння, ЦД 2 типу або метаболічні порушення без додаткових критеріїв вилучення [8, 9]. Метаболічні порушення, що входять до складу МАЖХП, охоплюють принаймні дві ознаки з таких: збільшення обводу талії, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), переддіабет, інсулінорезистентність (ІР) та субклінічне запалення [8, 10] (рисунк).

Це нове визначення наголошує на важливості наявності кардіометаболічних чинників ризику, що призводять до ураження печінки, навіть у пацієнтів з іншими захворюваннями печінки та осіб, що вживають алкоголь [10, 11]. Хоча нове визначення було запропоновано групою міжнародних експертів із 22

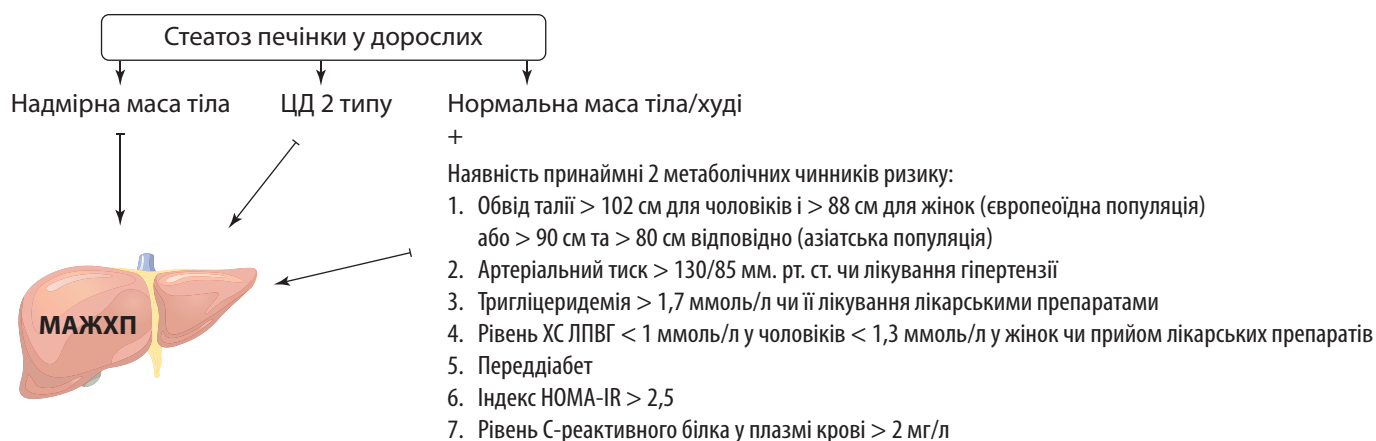


Рисунок. Діагностичні критерії метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки [11]

країн, нова номенклатура ще не схвалена Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки, але затверджена на Конгресі EASL (Європейська асоціація з вивчення печінки, 21—24 червня 2023 р.).

Неалкогольна жирова хвороба печінки (МАЗХП) має високу поширеність у загальній популяції: від 13,5 % в Африці до 31,8 % на Близькому Сході. Згідно з останнім метааналізом, поширеність МАЗХП у західному світі становить близько 25 % у дорослій популяції [12, 13]. Її діагностують у 47,3—63,7 % хворих на ЦД 2 типу та у близько 80 % осіб з ожирінням [12—14]. Печінкова недостатність, пов'язана з МАЗХП (МАЗХП), — друга головна причина трансплантації печінки в західному світі [14]. Висока поширеність цієї патології зумовлена переважно нездоровим способом життя, зокрема шкідливими харчовими чинниками (високий рівень насичених жирів, холестерину або фруктози) [11]. Це явище вивчено в контексті хвороб печінки, ожиріння та діабету, коли воно спричиняє ліпогенез в печінці *de novo*, що призводить до накопичення у ній ліпідів та ІР [15]. Новий погляд на МАЗХП (МАЗХП) виник протягом останнього десятиліття, коли вивчали взаємозв'язок між кишечною мікробіотою (КМ) і метаболічним захворюванням та МАЗХП. Установлено, що КМ при МАЗХП суттєво відрізняється від такої у здорових осіб [16, 17]. Хоча існує думка, що МАЗХП (МАЗХП) — це доброякісне захворювання печінки, вона є другою найпоширенішою причиною термінальної стадії захворювання печінки і другою причиною первинного раку печінки у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки в США та Європі [18, 19]. Проте основна причина смерті пацієнтів із МАЗХП (МАЗХП) пов'язана не із печінкою, а із ССЗ [20].

МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Цукровий діабет — це гетерогенна група захворювань, що призводять до збільшення концентрації глюкози в крові, але патофізіологічні процеси, що лежать в основі ЦД 1 і 2 типу відрізняються. Інсулінорезистентність, тісно пов'язана з ЦД 2 типу, не завжди наявна при ЦД 1 типу, що пояснює різну поширеність МАЗХП у цих субпопуляціях пацієнтів [11]. За епідеміологічними даними, загальна поширеність МАЗХП (МАЗХП) серед хворих на ЦД 2 типу становить 55,5 %, при НАСГ — 37,3 %. У 17,0 % хворих на ЦД 2 типу, за даними біопсії печінки, виявляли фіброз, що прогресує [13]. Поточні рекомендації наголошують на важливості скринінгу на діабет у пацієнтів з діагнозом МАЗХП (МАЗХП) і навпаки [21]. Сама МАЗХП (МАЗХП) підвищує ризик захворюваності на ЦД 2 типу [22—24], а ризик нового виникнення ЦД 2 типу в пацієнтів із МАЗХП подвоюється [25]. Крім того, 25 % пацієнтів із МАЗХП (МАЗХП) мають ЦД 2 типу [26].

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки та ІР взаємозв'язані, а отже, розвиток переддіабету і діабету є їхнім наслідком на позапечінковому рівні [11, 26]. Співіснування МАЗХП і ЦД 2 типу погіршує перебіг обох захворювань, оскільки зв'язок між ними двонаправлений [27—29]. У метааналізі показано, що ризик ЦД 2 типу більший у пацієнтів із МАЗХП, що прогресує, із фіброзом [30]. В іншому метааналізі виявлено, що МАЗХП асоціюється з ризиком ЦД 2 типу незалежно від віку, ожиріння та методу діагностики МАЗХП (ультразвукове дослідження або підвищення рівня печінкових ферментів) [19]. Крім того, це спостереження також

було застосовано до пацієнтів із переддіабетом і МАЖХП, у яких захворюваність на ЦД 2 типу була вищою, ніж в осіб із переддіабетом без МАЖХП [24]. Поширеність МАЖХП була низькою у пацієнтів із ЦД 1 типу, але високою у пацієнтів із ЦД 2 типу, у яких МАЖХП асоціювалася з підвищенням індексу маси тіла, рівня тригліцеридів, аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові та зниженням концентрації адипонектину. Дивно, але МАЖХП частіше траплялася в пацієнтів із ЦД 2 типу, які не отримували інсуліну, ніж в осіб, яким проводили інсулінотерапію [31].

У великому когортному дослідженні за участю 10 141 учасника ризик розвитку ЦД змінювався зі зміною статусу МАЖХП. Ефективне лікування МАЖХП знижувало ризик розвитку діабету, а розвиток МАЖХП підвищував ризик розвитку діабету [32]. Сучасні дані свідчать, що величина ризику виникнення ЦД 2 типу відображує тяжкість МАЖХП і корелює з тяжкістю ураження печінки фіброзом [33]. Важливо розрізняти простий стеатоз, який не прогресує, фіброз, що прогресує, і НАСГ, що характеризується накопиченням жиру, запаленням, некрозом, балонуванням клітин і різними стадіями фіброзу печінки аж до цирозу, що з часом може призвести до гепатоцелюлярної карциноми.

Єдиним надійним методом диференціації стеатозу від НАСГ є біопсія печінки. М. Masarone та співавт. провели цю інвазивну процедуру 215 пацієнтам із підвищеним рівнем трансаміназ і метаболічним синдромом або ЦД 2 типу. У цьому дослідженні поширеність НАЖХП у пацієнтів із метаболічним синдром становила 94,82 %. Вона була наявна в усіх пацієнтів із ЦД 2 типу. Неалкогольний стеатогепатит виявлено в 58,52 % учасників із метаболічним синдромом і 96,82 % у пацієнтів із ЦД 2 типу. На думку авторів, можна припустити, що більшість пацієнтів з ЦД 2 типу мають НАСГ. Резистентність до інсуліну має вирішальне значення в патофізіології як ЦД 2 типу, так і НАСГ, останній може також бути одним із ранніх ускладнень ЦД 2 типу [34]. Деякі дослідження показали, що зниження захворюваності на ЦД і зменшення клінічних виявів атеросклерозу може бути досягнуто після усунення вірусу гепатиту С протівірусними препаратами прямої дії, що спричиняло зниження ІР та поліпшення гомеостазу глюкози [35—36]. Нагадаємо, що на тісному зв'язку між ЦД 2 типу і МАЖХП наголошено у 2020 р. міжнародною групою експертів, яка запропонувала термін «МАЖХП» замість терміну «НАЖХП» [10].

ДІАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

Діагноз простого стеатозу печінки зазвичай установлюють, коли надлишок жиру в печінці визначають за допомогою ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної томографії або інших методів. Клінічне завдання полягає в ідентифікації підгруп пацієнтів із НАСГ і фіброзом, які мають підвищений ризик прогресування захворювання. Виявлення осіб із фіброзним НАСГ на етапі первинної медичної допомоги має важливе значення, оскільки ці особи найбільше виграють від направлення до спеціалізованої гепатологічної клініки для дообстеження та спостереження. Клінічна оцінка або підвищені рівні трансаміназ у сироватці крові дають підстави запідозрити НАСГ, але самі по собі недостатні для виявлення фіброзу або пацієнтів із агресивнішим перебігом захворювання. Хоча біопсію печінки досі вважають золотим стандартом дослідження для визначення стадії фіброзу при НАЖХП, вона є інвазивною, дорогою процедурою, пов'язаною з ризиком ускладнень. Важливо, що її результат залежить від зразка тканини та досвіду дослідника, що зумовлює велику варіабельність результатів [7, 37].

Найпростіші тести для діагностики фіброзу — це тести із бальною оцінкою, яку розраховують на основі клінічних параметрів, таких як індекс фіброзу-4 (FIB-4) або індекс фіброзу НАЖХП. Іншими біомаркерами фіброзу є посилений тест на фіброз печінки (ELF) або оцінка фізичних властивостей печінки за допомогою транзитornoї еластографії. Корисність цих тестів полягає у можливості стратифікації пацієнтів відповідно до ймовірності незначного (стадії 0—2), значного (стадії 2 та вище) або занедбаного (стадії 3—4) фіброзу. Зазвичай використовують два тести послідовно: спочатку FIB-4 (значення для заперечення фіброзу < 1,3), а потім ELF, що дає змогу стратифікувати пацієнтів невизначеного діапазону для направлення або по первинну медичну допомогу, або по спеціалізовану гепатологічну (гастроентерологічну) допомогу [38]. За даними проспективної оцінки, такий підхід зменшує частку звернень пацієнтів зі стадіями фіброзу 0—2 до гепатолога («непотрібні направлення») на 82 %, у 5 разів збільшує кількість випадків направлення до гепатолога пацієнтів із фіброзом, що прогресує, і цирозом печінки, у 3 рази — виявлення випадків цирозу [38]. Європейські керівництва рекомендують використовувати оцінку фіброзу на основі аналізу крові та транзитornoї еластографії [7].

Попри докази корисності для поліпшення діагностики, ефективність багатьох з наведених вище неінвазивних тестів для виявлення фіброзу, особливо у невідібраних групах пацієнтів з поширеним фіброзом на пізній стадії, є низькою, а на рівні первинної допомоги — невизначеною [38]. Нещодавнє популяційне дослідження в Швеції показало, що кілька неінвазивних печінкових тестів мали невисокі показники прогностичної цінності щодо розвитку серйозних захворювань печінки через 5 і 10 років. Цікаво, що всі п'ять систем оцінки мали нижчу прогнозовану здатність у жінок порівняно з чоловіками, що свідчить, що в алгоритмах стратифікації ризиків слід урахувати стать. Дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що неінвазивні оцінки були менш точними у пацієнтів південноазійської етнічної приналежності незалежно від метаболічних параметрів [11]. Окрім того, зазначені оцінки ґрунтуються на аналізах крові або інструментальних методах, доступних лише у вузькоспеціалізованих гепатологічних клініках. Отже, розробка простіших неінвазивних печінкових тестів для оцінювання ризику фіброзу в пацієнтів із клінічним діагнозом МАЖХП є актуальним завданням.

Раніше не було простих скринінгових тестів на основі рутинних лабораторних аналізів для виявлення фіброзу при НАСГ в осіб з високим ризиком МАЖХП на етапі первинної медичної допомоги. Такий тест з'явився нещодавно і став доступним після детального обстеження когорти MAFALDA («Молекулярна архітектура жирової хвороби печінки в осіб з ожирінням, яким проводили баріатричну хірургію»), до складу якої входили 264 особи з патологічним ожирінням без зловживання алкоголем в анамнезі, хронічного вірусного гепатиту та інших причин захворювань печінки, яким проводили баріатричну хірургію [39]. Діагноз НАСГ установлювали за результатами інтраопераційної біопсії печінки за наявності стеатозу, балотування гепатоцитів та лобулярного запалення щонайменше 1 ступеня, діагноз фіброзного НАСГ — за наявності НАСГ, індексу активності НАЖХП (NAS) ≥ 4 і стадії фіброзу (F) ≥ 2 . Поетапний логістичний регресійний аналіз виявив 3 кінцевих незалежних предикторів фіброзного НАСГ, які визначають при рутинному біохімічному обстеженні: аспартатамінотрансфераза (АСТ), ХС ЛПВГ та глікований гемоглобін (HbA1c). На основі відповідних коефіцієнтів регресії отримано фіброзний індекс НАСГ (FNI), що прогнозує ймовірність фіброзу в діапазоні від 0 до 1.

$$FNI = \frac{e^{-10,33 + 2,54 \ln \text{ АСТ (од./л)} + 3,86 \ln \text{ HbA1c (\%)} - 1,66 \ln \text{ ХС ЛПВГ (мг/дл)}}}{1 + e^{-10,33 + 2,54 \ln \text{ АСТ (од./л)} + 3,86 \ln \text{ HbA1c (\%)} - 1,66 \ln \text{ ХС ЛПВГ (мг/дл)}}}$$

Як приклад, особа з FNI 0,10 матиме 10 % прогнозовану ймовірність фіброзного НАСГ. FNI можна легко розрахувати на веб-сайті <https://fniscore.github.io/>. У виведеній когорті продуктивність FNI для фіброзного НАСГ, оцінений AUROC, становила 0,78 (95 % довірчий інтервал 0,71—0,85) із задовільним калібруванням прогнозованої ймовірності.

В осіб із метаболічними чинниками ризику в загальній популяції значення FNI 0,10 (зона вилучення) заперечуватиме наявність фіброзного НАСГ з високою чутливістю і високою прогностичною значущістю негативного результату. Таким пацієнтам немає потреби звертатися до гепатолога. Варто уваги, що поріг FNI 0,10 у виявленні фіброзного НАСГ був вищим порівняно з порогом FIB-4 1,3, менше за який підвищується ймовірність фіброзу. Отже, у загальній популяції з метаболічними чинниками ризику використання стратифікації ризику FNI на відміну від FIB-4 дає змогу пропустити менше осіб із фіброзним НАСГ [39].

ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ПРОТИДІАБЕТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нині не існує єдиного незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу фармакологічного лікування НАЖХП (МАЖХП), схваленого міжнародними рекомендаціями [7, 37]. Часте співіснування діабету та МАЖХП і комплексний патогенез цих двох метаболічних захворювань зумовлюють зростання інтересу до протидіабетичних препаратів, які використовують у лікуванні МАЖХП. Найкраще задокументований прямий сприятливий ефект піоглітазону [40—42], але інкретинові препарати [42—45], імовірно, мають сприятливішу дію через непряму модифікацію метаболічних чинників ризику та пряму дію із найбільш багатообіцяючою комбінацією агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1 RA) і агоністів глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP) [46].

Згідно із сучасними рекомендаціями, при НАЖХП (МАЖХП) фармакотерапію призначають пацієнтам із НАСГ та особам із високим ризиком прогресування захворювання. Із протидіабетичних препаратів офіційно рекомендовано лише піоглітазон, який використовують для лікування НАСГ з ІР (рівень доказовості А, сила 2) [7, 37]. Це інсуліносенситайзер, що селективно активує PPAR γ (активовані

проліфератором пероксисом агоністи рецепторів). Раніші дослідження показали, що лікування НАСГ за допомогою піоглітазону сприяло поліпшенню стеатозу та фіброзу печінки за даними гістологічного дослідження [42—44]. У рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 2 типу або переддіабетом і НАСГ застосування піоглітазону протягом 18 міс спричинило зниження ступеня фіброзу та вмісту тригліцеридів у печінці, а також поліпшення чутливості жирової тканини, печінки та м'язів до інсуліну [41]. У нещодавньому метааналізі лікування піоглітазоном у пацієнтів із НАЖХП з/без ЦД 2 типу сприяло значному зниженню рівня трансаміназ [42].

Два відносно нові класи протидіабетичних препаратів (SGLT-2i (натрій-глюкозні ко-інгібітори транспортера типу 2) [42, 47, 48] і GLP-1 RA [42—44]) продемонстрували перспективність для лікування пацієнтів із НАЖХП/НАСГ із ЦД 2 типу. Їх внесли до переглянутих рекомендацій 2020 р. (рівень доказовості C, сила 2) [49]. Ці рекомендації вказують на те, що при НАСГ як SGLT-2i, так і GLP-1 RA, поліпшують активність ферментів печінки та гістологічну картину. Останні метааналізи ефектів SGLT-2i та GLP-1 RA у пацієнтів з НАЖХП із ЦД 2 типу показали, що у дослідженнях із SGLT-2i канагліфлозин поліпшував параметри функції печінки, тоді як дапагліфлозин був кращим для поліпшення глікемії та чутливості до інсуліну [42]. У метааналізі, присвяченому GLP-1-RA, отримано переконливі докази того, що вони поліпшують функцію печінки та гістологічні дані [50].

Перспективним препаратом, що викликає величезний інтерес, є подвійний агоніст GIP і GLP-1 RA (тирзепатид). Його клінічні дослідження закінчуються. Препарат призначають 1 раз на тиждень пацієнтам із ЦД 2 типу з НАСГ і фіброзом [46]. Лікування цим препаратом протягом 26 тиж порівняно з дулаглутидом і плацебо сприяло значному зниженню пов'язаних із НАСГ біомаркерів, збільшенню вмісту адипонектину та більшому зниженню рівня АЛТ порівняно з лікуванням дулаглутидом [46]. Нещодавно проведений мережевий метааналіз ефективності протидіабетичних препаратів як потенційних терапевтичних засобів для НАЖХП, що порівнював SGLT-2i, GLP-1 RA, інгібітори PPAR γ , бігуаніди, сульфонілсечовину та інсулін [51], показав, що GLP-1 RA і SGLT-2i спричинили зниження індексу маси тіла, фіброзу та стеатозу, причому застосування SGLT-2i було найкращим методом для зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини і збільшення вмісту ХС ЛПВГ.

ВИСНОВКИ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки — це нове клінічне визначення жирової хвороби печінки, яке змінює дефініцію НАЖХП із хвороби заперечення на хворобу залучення, за якої основні патогенні процеси спричинені метаболічною дисфункцією. Оскільки МАЖХП нині не є широко вживаним терміном у науковій літературі, більшість опублікованих даних пов'язані з НАЖХП, яка останнім часом набула характер епідемії і тісно пов'язана з ЦД 2 типу та суттєвим синергічним підвищенням ризику ССЗ. При веденні хворих на МАЖХП та ЦД 2 типу слід активно виявляти наявність фіброзного НАСГ. Для цього застосовують насамперед неінвазивні показники, такі як FIB-4 та FNI, доступні на етапі первинної медичної допомоги. Модифікація способу життя та дієти рекомендовані як найкращий терапевтичний варіант для МАЖХП при ЦД 2 типу. Втрата маси тіла $\geq 7\%$ значно поліпшує стеатоз, що спричиняє зниження ступеня активності НАСГ та глікемії. З іншого боку, лише 40% пацієнтів досягають цієї мети та зменшується активність стеатогепатиту, що свідчить про труднощі в лікуванні МАЖХП лише зміною способу життя [13]. Однак пацієнтам із МАЖХП все одно слід рекомендувати модифікацію дієти та способу життя, а також протидіабетичні препарати, які можуть знизити активність печінкових ферментів, запалення і фіброз (інгібітори PPAR γ , SGLT-2i, GLP-1 RA, а також подвійні агоністи GIP і GLP-1 RA).

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.
2. Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, Frazzoni M, Grisendi A, Pulvirenti M, Della Casa G. Nonalcoholic steatohepatitis and the «bright liver syndrome»: should a recently expanded clinical entity be further expanded? *Am J Gastroenterol*. 1995 Nov;90(11):2072-4. PMID: 7485040.
3. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;22(6):775-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05002.x. PMID: 17565629.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. 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 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764.

5. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008. Epub 2010 May 7. PMID: 20494470.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.
7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
8. Rinaldi L, Pafundi PC, Galiero R, et al. Mechanisms of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Metabolic Syndrome. A Narrative Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 10;10(2):270. doi: 10.3390/antiox10020270. PMID: 33578702; PMCID: PMC7916383.
9. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1254-1261. doi: 10.1111/liv.14478. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32301554.
10. Drozd 'z, K, Nabrdalik, K, Hajzler W, Kwendacz H, Gumprecht J, Lip GY. H. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes, and Cardiovascular Disease: Associations with Fructose Metabolism and Gut Microbiota. *Nutrients* 2022, 14, 103. <https://doi.org/10.3390/nu14010103>.
11. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2188-95. doi: 10.1002/hep.26986. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24375711.
12. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.
13. Noureddin M, Vipani A, Bresee C, et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol*. 2018 Nov;113(11):1649-1659. doi: 10.1038/s41395-018-0088-6. Epub 2018 Jun 8.
14. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038-48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26823198.
15. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;17(5):279-297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152478.
16. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020 Mar;72(3):558-577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622696.
17. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25461851.
18. Haldar D, Kern B, Hodson J, et al.; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):313-322. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.011. Epub 2019 May 7. PMID: 31071367; PMCID: PMC6656693.
19. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1691-1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321858.
20. Blond E, Disse E, Cuerq C, Drai J, Valette PJ, Laville M, Thivolet C, et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia*. 2017 Jul;60(7):1218-1222. doi: 10.1007/s00125-017-4264-9. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28352941.
21. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021 May;70(5):962-969. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32938692.
22. Dharmalingam M, Yamasandhi PG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 May-Jun;22(3):421-428. doi: 10.4103/ijem.IJEM_585_17. PMID: 30090738; PMCID: PMC6063173.
23. Ahmed MH, Husain NE, Almobarak AO. Nonalcoholic Fatty liver disease and risk of diabetes and cardiovascular disease: what is important for primary care physicians? *J Family Med Prim Care*. 2015 Jan-Mar;4(1):45-52. doi: 10.4103/2249-4863.152252. PMID: 25810989; PMCID: PMC4367006.
24. Lee J, Cho YK, Kang YM, Kim HS, Jung CH, Kim HK, Park JY, Lee WJ. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep*. 2019 Nov 21;9(1):17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z. PMID: 31754157; PMCID: PMC6872574.
25. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):936-44. doi: 10.1111/jgh.13264. PMID: 26667191.
26. Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1359-68. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309265. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25873639.
27. Lonardo A, Lugari S, Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Maurantonio M. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol*. 2019 Apr;56(4):385-396. doi: 10.1007/s00592-018-1266-0. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519965.
28. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):419-430. doi: 10.2337/dc16-1787. PMID: 28223446.
29. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016 Nov;36(11):1563-1579. doi: 10.1111/liv.13185. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27276701.

30. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):372-382. doi: 10.2337/dc17-1902. PMID: 29358469.
31. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, Haupt A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1630-1634. doi: 10.1111/dom.12973. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28417532.
32. Cho HJ, Hwang S, Park JI, et al. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Reduces the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Gut Liver*. 2019 Apr 17;13(4):440-449. doi: 10.5009/gnl18382. PMID: 30970431; PMCID: PMC6622569.
33. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501,022 adult individuals. *Gut*. 2021 May;70(5):962-969. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32938692.
34. Masarone M, Rosato V, Aglitti A, Bucci T, Caruso R, Salvatore T, Sasso FC, Tripodi MF, Persico M. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. *PLoS One*. 2017 Jun 1;12(6):e0178473. doi: 10.1371/journal.pone.0178473. PMID: 28570615; PMCID: PMC5453539.
35. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, et al. Reduced incidence of type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C virus infection cleared by direct-acting antiviral therapy: A prospective study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2408-2416. doi: 10.1111/dom.14168. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32761721.
36. Sasso FC, Pafundi PC, Caturano A, Galiero R, Vetrano E, Nevola R, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Di Marco V, Solano A, Lombardi R, Giordano M, Craxi A, Perrella A, Sardu C, Marfella R, Salvatore T, Adinolfi LE, Rinaldi L. Impact of direct acting antivirals (DAAs) on cardiovascular events in HCV cohort with pre-diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jul 22;31(8):2345-2353. doi: 10.1016/j.numecd.2021.04.016. Epub 2021 May 1. PMID: 34053830.
37. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):1797-1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36727674.
38. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34166721.
39. Tavaglione F, Jamialahmadi O, De Vincentis A, Qadri S, Mowlaei ME, Mancina RM, Ciociola E, Carotti S, Perrone G, Bruni V, Gallo IF, Tuccinardi D, Bianco C, Prati D, Manfrini S, Pozzilli P, Picardi A, Caricato M, Yki-Järvinen H, Valenti L, Vespasiani-Gentilucci U, Romeo S. Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;21(6):1523-1532.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.044. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35421583.
40. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):66-75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22050199; PMCID: PMC3488596.
41. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27322798.
42. Lian J, Fu J. Efficacy of Various Hypoglycemic Agents in the Treatment of Patients With Nonalcoholic Liver Disease With or Without Diabetes. A Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 24;12:649018. doi: 10.3389/fendo.2021.649018. PMID: 33841337; PMCID: PMC8024567.
43. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*. 2021 Jan 27;11(2):73. doi: 10.3390/metabo11020073. PMID: 33513761; PMCID: PMC7911747.
44. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al.; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.
45. Song T, Jia Y, Li Z, Wang F, Ren L, Chen S. Effects of Liraglutide on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2021 Jun;12(6):1735-1749. doi: 10.1007/s13300-021-01072-4. Epub 2021 May 17. PMID: 34002333; PMCID: PMC8179869.
46. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Effects of Novel Dual GLP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1352-1355. doi: 10.2337/dc19-1892. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291277; PMCID: PMC7245348.
47. Aso Y, Kato K, Sakurai S, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract*. 2019 May;73(5):e13335. doi: 10.1111/ijcp.13335. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30810254.
48. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020 Feb;65(2):623-631. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30684076.
49. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res*. 2021 Oct;51(10):1013-1025. doi: 10.1111/hepr.13688. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34533266.
50. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep*. 2021 Nov 11;11(1):22063. doi: 10.1038/s41598-021-01663-y. PMID: 34764398; PMCID: PMC8586228.

51. Ng CH, Lin SY, Chin YH, et al. Antidiabetic Medications for Type 2 Diabetics with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence From a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocr Pract.* 2022 Feb;28(2):223-230. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.013. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34606980.

РЕЗЮМЕ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) — це нове клінічне визначення жирової хвороби печінки, яке змінює дефініцію неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) із хвороби вилучення на хворобу включення, за якої основні патогенні процеси спричинені метаболічною дисфункцією, насамперед при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу та ожирінні. Останнім часом МАЖХП набула характеру епідемії і тісно пов'язана з ЦД 2 типу та значним синергічним підвищенням ризику серцево-судинної патології. Наявність МАЖХП суттєво підвищує ризик захворюваності на ЦД 2 типу, а ризик нового виникнення ЦД 2 типу в пацієнтів із МАЖХП подвоюється. При веденні хворих із МАЖХП та ЦД 2 типу слід активно виявляти наявність фіброзного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Для цього застосовують насамперед неінвазивні показники, такі як FIB-4 та FNI, доступні на етапі первинної медичної допомоги. Попри докази корисності для поліпшення діагностики, ефективність багатьох із неінвазивних тестів щодо виявлення фіброзу, особливо у невідібраних груп населення з поширеним фіброзом на пізній стадії, є низькою, а на рівні первинної допомоги — невизначеною. Модифікація способу життя та дієти рекомендовані як найкращий терапевтичний варіант для МАЖХП при ЦД 2 типу. Втрата вмаси тіла $\geq 7\%$ значно поліпшує стеатоз, що спричиняє зниження ступеня активності НАСГ та глікемії. Водночас лише 40 % пацієнтів досягають цієї мети та зменшується активність стеатогепатиту, що свідчить про труднощі в лікуванні МАЖХП лише зміною способу життя. Однак пацієнтам із МАЖХП все одно слід рекомендувати модифікацію дієти та способу життя, а також протидіабетичні препарати, які можуть знизити активність печінкових ферментів, запалення і фіброз (інгібітори PPAR γ , SGLT-2i, GLP-1 RA, а також подвійні агоністи GIP і GLP-1 RA).

Ключові слова: метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, діагностика та лікування.

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Review

S. M. Tkach

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is a new clinical definition of fatty liver disease that changes the definition of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) from a disease of exclusion to a disease of inclusion, in which the main pathogenic processes originate from metabolic dysfunction, primarily in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. In recent years, MAFLD has become an epidemic and is closely associated with T2DM and a significant synergistic increase in the risk of cardiovascular disease. The presence of MAFLD significantly increases the risk of T2DM development, and the risk of new onset of T2DM in patients with MAFLD doubles. When managing patients with MAFLD and T2DM, the presence of fibrous nonalcoholic steatohepatitis (NASH) should be actively detected, for which non-invasive indicators should first be used, such as FIB-4 and FNI, which are available at the level of primary care. Despite evidence of utility in improving diagnosis, the effectiveness of many of the above non-invasive tests for detecting fibrosis, particularly in unselected populations with advanced fibrosis, is low and generally remains uncertain at the primary care level. Modifications of lifestyle and diet have traditionally been considered the best therapeutic option for MAFLD in T2DM, with weight loss of $\geq 7\%$ significantly improving steatosis, leading to reductions in NASH activity and glycemia. At the same time, only 40 % of patients achieve this goal and reduce the activity of steatohepatitis, emphasizing the difficulty in treating MAFLD only by lifestyle changes. Nevertheless, mandatory dietary and lifestyle modification should still be recommended for patients with MAFLD, along with antidiabetic drugs that can reduce liver enzyme activity, inflammation, and fibrosis, such as PPAR γ inhibitors, SGLT-2i, GLP-1 RA, as well as dual GIP and GLP-1 RA agonists.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, diagnosis and treatment.

Дата надходження до редакції 17.06.2023 р.

Дата рецензування 02.08.2023 р.

Дата підписання статті до друку 25.08.2023 р.