

УДК: 616.36:616.379-008.64

Поражение печени у пациентов с сахарным диабетом

И.Л.Кляритская, Е.В. Максимова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, г.Симферополь

Ключевые слова: сахарный диабет, печень, заболеваемость, смертность

Сахарный диабет (СД)— это тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ, и, в первую очередь, углеводного. Сахарный диабет широко распространен во всех странах мира. Он занимает основное место не только в структуре эндокринных болезней, но и среди заболеваний неинфекционной природы (третье место после сердечно-сосудистой и онкопатологии). Самая ранняя среди всех заболеваний инвалидизация, высокая смертность среди пациентов определили СД в качестве приоритетов в национальных системах здравоохранения всех стран мира, закрепленных Сент-Винсентской декларацией.

Согласно данным ВОЗ, в 1985 году во всем мире насчитывалось около 30 миллионов человек, страдающих диабетом, десять лет спустя — 135 миллионов, в 2000 году — 177 миллионов, к 2025 году (по прогнозам экспертов ВОЗ) эта цифра удвоится. В промышленно развитых странах Америки и Европы распространенность СД составляет 5-6% и имеет прогрессивную тенденцию к дальнейшему повышению, особенно это касается возрастных групп старше 40 лет. Согласно данным за 2002 год, сахарный диабет был отнесен к шести главным причинам смертности в США.

Согласно прогнозу ВОЗ, среди людей старше 20 лет 2030 г. больных сахарным диабетом в мире будет 366 млн чел. (6,4% населения в развивающихся и 8,4% населения в индустриальных странах). При отсутствии революционных изменений в технологиях медицинской помощи и профилактики к 2030 г. смертность от СД достигнет 24,2 млн чел. в год. Кроме того, в 2030 г. вследствие преждевременной смерти или инвалидизации от СД человечество потеряет 187 млн человеко-лет (DALYs).

В Украине на официальном учете, по данным Министерства здравоохранения, состоит более 1,5 миллионов больных диабетом, при этом эпидемиологическими исследованиями показано, что истинная заболеваемость больше в 2-3 раза, чем зарегистрированная. Подсчитано, что среди жителей развитых стран старше 65 лет каждый двенадцатый человек страдает диабетом, причем эта цифра отражает лишь тех, кто знает о своем заболевании и состоит на учете у эндокринолога. Диабет является весьма «дорогостоящим» заболеванием: например, в США средняя стоимость лечения одного больного диабетом составляет 368 долларов в месяц. И куда более внушительны цифры, отражающие стоимость лечения осложнений, развивающихся на фоне диабета.

Сегодня две трети всех диабетиков проживают в развитых странах; в год 4 миллиона смертей во всем мире происходит по причине диабета. Каждые сутки регистрируется 4100 новых случаев СД, ампутируют конечности в 210 случаях, нуждаются в трансплантации и диализе -120 человек, а каждые 10 секунд в мире от причин, связанных с СД, погибает один человек. Таким образом, диабет быстро распространяется, поражая все большее количество людей, увеличивая затраты на здравоохранение.

Кроме того, сахарный диабет (СД) – серьезная медико-социальная проблема, привлекающая внимание врачей различных специальностей не только в связи с высокой распространенностью и хроническим течением заболевания, но и с большим количеством осложнений со стороны многих органов и систем, в частности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С помощью проведенных исследований во многих странах мира было доказано, что СД связан с различными типами заболеваний печени. Взаимосвязь СД и болезней печени можно условно поделить на 3 категории [14]: болезни печени могут являться следствием

СД, диабет может возникнуть как следствие болезни печени и заболевания печени могут развиваться случайно у лиц, страдающих диабетом (табл.1).

Табл. 1

Болезни печени и сахарный диабет

1. Болезни печени, развившиеся в результате сахарного диабета Отложение гликогена Стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) Фиброз и цирроз печени (ЦП) Осложнения терапии сахарного диабета (некровоспалительные и холестатические)
2. Сахарный диабет и нарушение гомеостаза глюкозы как осложнения болезней печени Гепатит Цирроз печени Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) Фульминантная печеночная недостаточность Постортотопическая трансплантация печени
3. Заболевания печени, развившиеся случайно у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями гомеостаза глюкозы Гемохроматоз Болезни отложения гликогена Аутоиммунные заболевания

При этом, отмечено, что риск выше у тех пациентов, у которых СД имеется на протяжении 10 лет и более. Согласно последним оценкам, поражения печени – одна из наиболее частых патологий при СД. У пациентов с СД 2 типа наблюдается практически полный спектр заболеваний печени, включающий отклонения печеночных ферментов, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), ЦП, гепатоцеллюлярную карциному, острую печеночную недостаточность. Кроме того, отмечена ассоциация СД 1 и 2 типов даже с вирусным гепатитом [2,3].

Распространенность повышения уровня печеночных ферментов при сахарном диабете

Salmela и др. изучали распространенность повышения уровня печеночных ферментов у пациентов с сахарным диабетом и их связь с клиническими данными на 175 амбулаторных пациентах в Финляндии, среди которых: 118 пациентов – с СД 2 типа и 57 – с СД 1 типа. Среди пациентов с СД 2 типа 33 пациента применяли инсулин в дополнение к диете и оральным сахароснижающим препаратам, включая сульфонилмочевину и метформин. Ни у одного из пациентов не имелось известного хронического заболевания печени или клинически значимой диабетической нефропатии. Средний уровень гемоглобина A_{1c} (A_{1C}) составил $11,2 \pm 2,4\%$ [9].

Биохимическое исследование крови включало в себя определение уровня альбумина, общего билирубина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также концентраций желчных кислот и ксенодеоксихолевой кислоты в сыворотке крови. У 57% (100 пациентов) из 175 пациентов с СД наблюдалось отклонение, по меньшей мере, хотя бы одного из биохимических показателей; у 27% (48 пациентов) – 2 и более отклонений. У пациентов с СД 2 типа чаще встречалось повышение уровня АЛТ (22,9 против 5,3%) и ГГТП (23,7% против 10,5%) по сравнению с пациентами с СД 1 типа. С другой стороны, у пациентов с СД 1 типа чаще наблюдалось повышение уровня билирубина (21,1 против 10,2%). Однако повышение биохимических показателей редко в 2 раза превышало верхнюю границу нормы.

Многомерный анализ показал, что ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ и плохой контроль СД (глюкоза крови $> 216 \text{ мг/дл}$, или 12 ммоль/л) были наиболее значимыми клиническими переменными, связанными с повышением уровня АЛТ и ГГТП. Также была отмечена связь повышения уровня АЛТ с развитием СД в течение последних 4 лет, поздним началом СД (35-51 лет), а также с использованием диеты или сульфонилмочевины.

Для исследования надежности использования отклонения уровня печеночных ферментов в качестве оценки гистологических изменений, Salmela и др. наблюдали за 72 пациентами с диабетической гепатомегалией и отклонением уровня печеночных ферментов, которые планировалось проведение биопсии печени. Из них шестьдесят восемь больных страдали СД 2 типа, четверо – СД 1 типа.

У всех этих пациентов была выявлена гепатомегалия или отклонение уровня печеночных ферментов. При этом общий анализ крови, электролиты сыворотки крови и функция почек находились в пределах нормы. Ни у одного из них не наблюдалась декомпенсированная сердечная недостаточность. Только 5 пациентов злоупотребляли алкоголем; другие 67 пациентов были классифицированы как воздержавшиеся.

Из 72 пациентов, которым выполнялась биопсия печени, у всех пациентов (100 %) с СД 1 типа отмечалась нормальная гистология печени; что касается пациентов с СД 2 типа, то только у 5 из 68 не было выявлено отклонений при проведении биопсии и гистологическом исследовании печени. Чаще всего в таком

случае наблюдалось повышение уровня билирубина и ЩФ (у 9 пациентов). Повышение уровня АЛТ наблюдалось реже, а ГГТП – вообще не повышалась.

Из 63 пациентов с отклонениями в гистологии печени, у 48 наблюдалась жировая инфильтрация печени или стеатоз с неспецифическими воспалительными изменениями, в то время как у 14 пациентов были признаки фиброза. При этом АЛТ и ГГТП чаще всего были повышены. С ухудшением гистологии печени (переход стеатоза в стеатогепатит и затем в фиброз), не наблюдалось уже никаких существенных различий в средних значениях АЛТ и ГГТП. Поэтому, несмотря на то, что отклонение уровня печеночных ферментов часто встречаются при СД 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, они не доказали свою надежность в предсказании гистологических изменений в печени.

В более масштабном исследовании, Erbey и др. проанализировали 18825 пациентов в Соединенных Штатах, большую часть из них составили афро-американцы и американцы мексиканского происхождения. Из общей выборки, в 4,1% случаев наблюдалось повышение уровня АЛТ, а 6,7% пациентов страдали СД 2 типа. Если сравнивать пациентов с СД 2 типа с пациентами вообще без СД, то частота встречаемости повышения уровня АЛТ составила 7,8% против 3,8%. Распространенность повышения уровня АЛТ более 3 норм существенно не различалась в двух группах (0,7 против 0,4%). Пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м²) и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) с большей вероятностью имели повышение уровня АЛТ. Распространение составило 10,6% для пациентов с избыточной массой тела и ожирением и 6,6% - для пациентов с избыточной массой тела, но без ожирения [18].

В ходе проведенного в Швеции исследования Ohlson и др. обнаружили, что повышение уровня АЛТ у пациентов без СД является фактором риска развития СД 2 типа, независимо от наличия ожирения, распределение жира, уровня глюкозы плазмы, липидов, АСТ, концентрации билирубина и семейной истории диабета. Аналогичные результаты были получены Vozarova и др. после исследования 451 индейца Пима без СД. Целью исследования, которое продолжалось, в среднем, 6,9 лет, было определить, может ли повышение уровня печеночных ферментов быть связано с развитием диабета 2 типа. Исходно уровень АЛТ, АСТ, и ГГТП были связаны с процентом жира. После внесения поправки на возраст, пол, жировую ткань, чувствительность к инсулину всего тела, и острый ответ инсулина, только исходное повышение уровня АЛТ было связано с увеличением выделения глюкозы печенью. Проспективно, повышение концентрации АЛТ было связано со снижением чувствительности печени к инсулину и риском развития СД 2 типа. Авторы пришли к выводу, что более высокий уровень АЛТ является фактором риска развития СД 2 типа и указывает на потенциальную роль усиления печеночного глюконеогенеза и/или воспаления в патогенезе сахарного диабета 2 типа [15].

Теории развития отклонения печеночных ферментов при СД

Печень помогает поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови как натощак, так и после приема пищи. Потеря инсулина оказывает влияние на печень, приводя к гликогенолизу и увеличению продукции глюкозы печенью. Аномалии хранения триглицеридов и липолиз в инсулинчувствительных тканях, таких как печень, являются ранними проявлениями состояний, характеризующихся резистентностью к инсулину, и выявляются раньше, чем гипергликемия натощак. Однако генетические, экологические и метаболические факторы и последовательность событий, которые приводят к развитию инсулинорезистентности, еще до конца не изучены.

Может ли повышение уровня печеночных ферментов являться предиктором развития диабета?

ГГТП является неспецифическим маркером, который, как известно, повышается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В эпидемиологических исследованиях наблюдается также прямая связь с употреблением алкоголя, курением, ишемической болезнью сердца (ИБС), индексом массы тела, систолическим давлением крови, уровнем триглицеридов сыворотки крови, частотой сердечных сокращений (ЧСС), мочевой кислотой и гематокритом, а обратная связь – с уровнем физической активности. Так как наблюдается повышение уровня ГГТП у пациентов с СД, а также дальнейшее повышение ее уровня с увеличением ИМТ, ГГТП была предложена в качестве еще одного маркера инсулинорезистентности [13].

Для определения того, может ли повышение уровня ГГТП прогнозировать развитие СД 2 типа, в течение 12 лет проводилось проспективное исследование когорты 7458 мужчин с или без СД в возрасте 40-59 лет. Средний уровень ГГТП сыворотки крови в начале исследования был значительно выше у 194 мужчин, которые страдали СД 2 типа по сравнению когортой без СД (20,9 против 15,3 ед./л, $P < 0,0001$).

Результаты недавно проведенного канадскими учеными исследования свидетельствуют о том, что пациенты с впервые выявленным СД имеют риск развития серьезного заболевания печени, например, цирроза печени и печеночной недостаточности, на 77 % больше, чем пациенты без СД [7].

В исследовании, опубликованном в Журнале Канадской медицинской ассоциации, изучалась обширная база данных пациентов из Онтарио для оценки связи между СД и риском развития заболеваний печени. Был проведен анализ анонимных файлов почти 2,5 миллиона человек в возрасте от 30 до 75 за период с 1 апреля 1994 года по 31 марта 2006 года. Исследователи сравнили уровень заболеваемости заболеваниями

печени примерно у 440 тыс. чел. с диагностированным за этот период времени СД с 2 млн. чел., у которых не было СД [13].

Болезни печени были выявлены у 2,463 (0,6%) пациентов из группы с СД и у 5,902 (0,3%) из группы без СД. Уровень заболеваемости составил 8,19 на 10000 человеко-лет для пациентов с СД и 4,17 на 10000 человеко-лет для пациентов без СД. Болезни печени развивались у пациентов с СД примерно через 6,5 лет после установления диагноза сахарного диабета.

Также исследователями было отмечено, что пациенты с ожирением и повышенным АД имеют больший риск развития заболеваний печени. Исследователи не уверены, диабет ли вызывает поражение печени или же, наоборот, СД 2 типа развивается как следствие избыточного накопления жира в печени (неалкогольной жировой болезни печени) [16].

У пациентов с СД имеется не только более высокий уровень сахара в крови, но и большая и более длительная инсулинорезистентность и жировая нагрузка на печень, что, в конечном итоге, оказывает влияние на целостность клеток печени. Авторы утверждают, что, с учетом полученных данных, врачи обязательно должны скринировать пациентов с СД на наличие заболеваний печени для выбора оптимальной дальнейшей тактики ведения пациентов [12].

Цирроз печени

Одной из причин смертности, связанной с СД 2 типа, являются заболевания печени. В популяционном исследовании Verona Diabetes Study цирроз печени (ЦП) находится на 4 месте среди причин летальных исходов СД (4,4% от количества смертей). При этом стандартизированное отношение смертности – относительная частота события по сравнению с частотой в общей популяции – для ЦП составило 2,52 по сравнению с 1,34 для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Если пациент получает инсулинотерапию, данный показатель возрастает до 6,84. В другом проспективном когортном исследовании частота ЦП как причины летального исхода больных СД составила 12,5%. У пациентов с СД частота развития тяжелого цирроза печени, по данным аутопсий, более высокая, чем у пациентов без СД. Криптогенный ЦП, в том числе обусловленный СД, стал третьим ведущим показанием к трансплантации печени в развитых странах [17].

Острая печеночная недостаточность

С СД также может быть связана острая печеночная недостаточность. Это быстрое ухудшение функции печени, которое сопровождается или связано с раком печени.

Частота острой печеночной недостаточности у больных СД составляет 2,31 на 10 тыс. человек по сравнению с 1,44 в общей популяции [6]. Возможно, лекарственные препараты или другие факторы приводят к повышению риска острой печеночной недостаточности у данной группы пациентов.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из видов рака печени, развитие которого связано с СД. Исследование, проведенное Американской ассоциацией по изучению болезней печени, показало, что гиперинсулинемия является возможной причиной увеличения частоты встречаемости ГЦК у больных сахарным диабетом.

Согласно результатам многочисленных исследований, распространенность ГЦК среди лиц с СД в 4 раза выше таковой в общей популяции [7].

Патогенетическая последовательность событий, приводящих к ГЦК, включает ИР, повышенный липолиз, накопление липидов в гепатоците, оксидативный стресс и поражение клетки, за которыми следуют фиброз и клеточная пролиферация, являющиеся прокарциногенными процессами.

В исследовании, которая провела Американская ассоциация по изучению болезней печени, участвовали 465 пациентов с ГЦК и 618 пациентов с циррозом печени. Группа контроля составила 490 человек. Распространенность сахарного диабета составила 31,2% в группе пациентов с ГЦК, 23,3% в группе больных с циррозом печени и 12,7% в группе контроля [8]. Это исследование показало, что сахарный диабет 2 типа является независимым фактором риска развития ГЦК и предварительно существует у большинства больных ГЦК.

Таким образом, приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи и большей частоте встречаемости заболеваний печени у пациентов с сахарным диабетом.

Идеальные схемы лечения пациентов при сочетании СД с патологией печени до сих пор не разработаны; отсутствуют и рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, относительно тактики ведения данной группы больных. В связи с этим в повседневной практике врач, прежде всего, должен ориентироваться на причину, лежащую в основе заболевания.

Обязательный перечень обследования пациента с СД 2 при подозрении на развитие цирроза печени должен включать:

- * общий анализ крови (анемия, лимфопения, явления гиперспленизма, ускоренное СОЭ);
- * биохимический анализ крови (цитолитический, мезинхимально-воспалительный, холестатический синдромы, печеночно-клеточная недостаточность),
- * УЗИ ОБП (увеличение в размерах печени, неоднородность эхоструктуры, изменение контура органа, возможен асцит).

К основным принципам терапии относятся [10]:

- * снижение массы тела,
- * коррекция гипергликемии,
- * коррекция гиперлипидемии,
- * отмена потенциально гепатотоксичных препаратов.

При этом диета и физические нагрузки были показаны всем пациентам с какими-либо проявлениями изменений со стороны печени, а медикаментозная терапия – только пациентам с повышением уровня печеночных ферментов [5].

Основные группы препаратов, используемые для лечения данной группы пациентов [4,11]:

- Бигуаниды
- Инсулиновые сенситайзеры (тиазолидиндионы)
- Гепатопротекторы
 - * препараты УДХК
 - * эссенциальные фосфолипиды
 - * препараты биофлавоноидной природы (на основе расторопши пятнистой, артишока посевного)
 - * незаменимые аминокислоты: комбинация аргинина и бетаина (цитраргинин), адеметионин (гептрал), комбинация аргинина и глутаминовой кислоты (глутаргин)
 - * альфа-липоевая кислота
 - * синтетические гепатопротекторы (антраль, тиатриазолин)
- Статины
- Пребиотики

Основные требования к препаратам, улучшающим структурные и функциональные нарушения печени

- Защищать клетки печени от повреждения
- Способствовать восстановлению мембран гепатоцитов
- Сдерживать (устранять) процессы стеатоза
- Препятствовать прогрессированию морфологической деструкции печени
- Не вступать в антагонистические взаимодействия с препаратами базисной терапии
- Рекомендации для пациентов с СД 2 типа и заболеваниями печени

Определение каждые 6 месяцев

- * антропометрических параметров (вес тела, ИМТ, объем талии/объем бедер)
- * биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП)
- * метаболических тестов (инсулин, триглицериды, ЛПВП)

Ежегодно

- * УЗИ печени и поджелудочной железы
- Таким образом, изучение взаимосвязей болезней печени и разработка рекомендаций по тактике ведения таких пациентов является перспективным направлением современной медицины.

Литература

1. Abdelmalek M.F., Angulo P., Jorgensen R.A. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 2711–2717.
2. Bugianesi E. Hepatitis C and Diabetes // *Hot topics in Viral Hepatitis.* – 2006. №2. – P. 7–15.
3. Chan K.A., Truman A., Gurwitz J.H. et al. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 728–734.
4. Comar K.M., Sterling R.K. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 207–215.

5. Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – P. 1647–1654.
6. El-Serag H.B., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P.1822–1828.
7. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. et al. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 460–468.
8. Fujino Y., Mizoue T., Tokui N et al. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan. // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2001. – Vol. 17. – P. 374–379.
9. Goessling W., Friedman L.S. Increased liver chemistry in an asymptomatic patient. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2005. – Vol. 3. – P. 852–858.
10. Hickman I.J., Jonsson J.R., Prins J.B. et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P.413–419.
11. Horlander J., Kwo P., Cummings O. Atorvastatin for the treatment of NASH. // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 5.A. – P. 544.
12. Hui J.M., Farrell G.C. Clear messages from sonographic shadows: links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them. // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2003. – Vol. 18. – P. 1115–1117.
13. Kang H., Greenon J.K., Omo J.T. et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 101. – P. 2247–2253.
14. Kleiner DE et al. // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 1313–1321.
15. Lebovitz H.E., Kreider M., Freed M.I. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 815–821.
16. Lonardo A., Lombardini S., Scaglioni F. et al. Hepatic steatosis and insulin resistanc :
17. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A.H. et. al Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes // *Science*. – 2004. – Vol.306. – P. 457–461.
18. Porepa L, et al “Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease” *CMAJ* 2010.

Ураження печінки у пацієнтів з цукровим діабетом

І. Л. Кляритська, О.В. Максимова

У статті представлені дані статистики по частоті поширеності і смертності від цукрового діабету, розглянуто взаємозв'язок між цукровим діабетом і захворюваннями печінки. Наведено дані досліджень, що підтверджують дану взаємозв'язок. Описана тактика ведення даної категорії пацієнтів.

Liver damage in patients with diabetes mellitus

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova

The article presents statistics on the prevalence and mortality from diabetes. The relationship between diabetes and liver disease is described. The data from studies that confirm this relationship are published. We describe the diagnostics and treatment of these patients.