

Диабет имеет множество осложнений, хорошо известных большинству людей. Одним менее известным и не всегда признаваемым органом, поражаемым диабетом, является печень (1,2). Однако, к счастью, в настоящий момент растет заинтересованность в данном вопросе и активно изучается роль печени при заболевании диабетом.

Что может происходить с печенью при диабете

У диабетиков жир откладывается в органах, следовательно, и в печени тоже. Это может привести к воспалению печени, которое известно как неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), функция печени снижается, но при этом пациент ни на что не жалуется. Функциональные пробы печени, особенно АСТ и АЛТ, ухудшаются, и в итоге печень покрывается рубцами [1-5].

Существуют две формы НЖБП [3-6]:

1.Простой стеатоз. Стеатоз = жировая инфильтрация в >5% гепатоцитах (может развиваться в НАСГ).

2.Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ): НАСГ = стеатоз со смешанным воспалением долей печени и фиброзом.

Эпидемиология/течение заболевания [3,7-9]

Стеатоз представляет собой очень частое явление при диабете (80-85%). Сам по себе стеатоз безвреден, но может развиваться в НАСГ в 15-30% случаев, а НАСГ может перейти в цирроз в 20% случаев менее чем за 10 лет. От двадцати до сорока процентов пациентов, страдающих циррозом, умирают от печеночной карциномы либо от сердечно-сосудистого заболевания (см рис.).

Стеатоз и НАСГ также встречаются среди общей популяции населения, однако процент заболевания там гораздо ниже (20 и 2-6% соответственно). Также стеатоз и НАСГ часто наблюдается у пациентов с ожирением и гиперлипидемией, хотя немного реже, чем при диабете. О распространенности цирроза печени среди общей популяции населения имеются только скудные данные.

НЖБП связана с ожирением, диабетом 2 типа, повышенным давлением, гиперхолестеролемией и повышением уровня триглицеридов (снижение холестерина ЛПВП) (табл.1). Следовательно, можно сказать, что фактически НЖБП является одним из компонентов метаболического синдрома [7,10-12].

Типично диабетическая нефропатия более распространена при НЖБП (13). При хроническом гепатите С, который приводит к инсулиновой резистентности, стеатоз печени наблюдается в 30-70% случаев, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) наблюдается в более 40% случаев, а диабет - в более 17% случаев (14).

Патогенез: курица или яйцо [3,7 ,10-12,15]

Нелегко объяснить связь между НЖБП и диабетом, потому что НЖБП ухудшает метаболическую дисфункцию (увеличение уровня триглицеридов, диабета второго типа, ожирения, инсулиновой резистентности, т.е. наблюдается метаболический синдром), но данная метаболическая дисфункция, в свою очередь, также способствует развитию НЖБП. Это так называемая история про «курицу или яйцо».

Помимо этого существует несколько факторов воздействия, и наиболее важные из них – это те вещества, которые производятся в жировых клетках, особенно в жировых клетках внутренних органов. Вещества, такие как адипокины, провоцируют системное воспаление (включая атеросклероз). Окислительный стресс и ФНО- α вызывают апоптоз и фиброз; также в процесс вовлечены свободные жирные кислоты (СЖК) и триглицериды (ТГ). Важно отметить, что в данном процессе главную роль играют инсулиновая и лептиновая резистентности. Инсулиновая резистентность является прямым следствием нарастанием клеточной массы внутреннего жира, т. к. жировые клетки производят ТГ, которые легко доставляются в кровь. Лептин также производится в жировых клетках, это вещество уменьшает чувство голода. В случае лептиновой резистентности может ожидать прибавка в весе. Помимо этих факторов также важны генетические факторы влияния и факторы окружения (образа жизни). Также может иметь значение чрезмерный рост микрофлоры короткого кишечника (портальные эндотоксины) [8].

Принимая во внимание все вышесказанное, можно ожидать, что прогноз диабета хуже в случае сопутствующей НЖБП, а увеличение АЛТ концентрации в сыворотке прогнозирует диабет в будущем (10).

Как и в случае с диабетом, НЖБП, приводящую к циррозу и, в конечном итоге, к карциноме печени, можно наблюдать у пациентов с ожирением и дислипидемией.

Стеатоз печени имеет три основные причины: увеличение уровня свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают из алиментарного жира, и увеличение уровня липолиза в инсулино-резистентной жировой ткани (60%); увеличение уровня первичного липогенеза в печени (приблизительно 26%) и увеличение уровня расщепления СЖК

(16-18).

Диагноз [1,4]

Диагноз НЖБП ставят особенно часто в возрасте 45-50 лет и обычно тогда, когда индекс массы тела (ИМТ) более 28-30 кг/м². Диагноз ставится чаще мужчинам в сравнении с женщинами, а также пациентам с диабетом 2 типа. Проводимые лабораторные анализы - АЛТ, глюкоза, холестерин и триглицериды. Для отображения печени ультразвуковое исследование является предпочтительным; однако оно не всегда необходимо (главным образом у пациентом с очень высоким показателем АЛТ либо устойчивым высоким показателем АЛТ). Золотым стандартом является биопсия печени, но обычно ее не назначают, только в случае прогрессирования НЖБП (табл. 2).

Гистология НЖБП [1,8]

Стеатоз означает жировую инфильтрацию в более 5% гепатоцитов. НЖБП характеризуется стеатозом, смешанным воспалением в долях печени, ядерной вакуолизацией и раздутыми гепатоцитами, что является признаком распада. В конечном итоге, фиброз и образование рубцов приводят к циррозу печени. В США НЖБП является причиной приблизительно 7-10% пересадок печени.

Терапия [1-6,11,15]

Наиболее важные терапевтические меры представляют собой рекомендации по образу жизни, касающиеся питания и физической нагрузки, которые обычно уже давались в данной группе пациентов. Масса тела должна снижаться минимум на 5%, также рекомендуется снижать количество углеводов в питании с целью уменьшения концентраций СЖК и АЛТ. Следует избегать употребления алкоголя, т. к. лекарственная терапия при употреблении алкоголя не помогает. Были проведены исследования с пиоглитазоном, акарбозой и метформином. Лишь пиоглитазон [18] и, возможно, метформин [19] действительно показал некоторый благоприятный результат. Возможно, данные результаты были вызваны, соответственно, переходом внутреннего жира в подкожный жир, в котором СЖК не так легко абсорбируются в кровь (пиоглитазон) [14], а также уменьшением инсулиновой резистентности (метформин) [19].

Данные результаты недостаточны для обоснования медицинского лечения. Статины и фибраты улучшают показатели липидных концентраций [6]. Также является эффективной бариатрическая хирургия [12,20]. В соответствии с литературным источником, стеатоз, НАСГ и фиброз возникают, соответственно, в 76, 37 и 23 процентах случаев (цирроз в 6%) [8]. В другой статье говорится, что после бариатрического хирургического вмешательства показатели стеатоза улучшились в 92% случаев, НАСГ - в 86% (полное восстановление в 70%) и фиброза - в 66% случаев [20]. Это очень благоприятные результаты, и в данной группе пациентов бариатрическая операция оказалась желанным дополнением к немногочисленным терапевтическим возможностям. Более того, недавняя обзорная статья подтверждает данные положительные результаты [21], (табл. 3). В конечном итоге, пересадка печени может быть необходима лишь меньшинству пациентов.

Последствия лечения диабета [3,11]

Наличие НЖБП предполагает последствия для выбора лекарственного препарата, используемого при диабете. Многие препараты метаболизируются в печени, и это означает, что часто дозировку приходится уменьшать или даже прекращать прием в серьезных случаях. Так или иначе, явное предпочтение отдается препаратам кратковременного действия, а именно гликлазиду, толбутамиду, инсулину аспарт, лизпро или глулизин, а также акарбозе (которая остается в кишечнике и, таким образом, не попадает в организм).

НЖБП на практике

Пациентам с метаболическим синдромом или диабетом 2 типа рекомендуется определить уровень АЛТ в сыворотке, в случае, если показатель превышает 80 Ед/л, имеется вероятность НЖБП. В этот момент следует прекратить любое употребление алкоголя и активно снижать вес. Через 3 месяца следует снова определить уровень АЛТ, и, если показатель (почти) в норме, дальнейший анализ не считается необходимым.

Заключение

НЖБП является распространенным заболеванием, которое связано с метаболическим

синдромом и диабетом 2 типа. Переход стеатоза в НАСГ может прослеживаться в 15-30% случаев, который, в свою очередь, может развиваться в цирроз в 20 % случаев за 10 лет, что в итоге приводит к карциноме печени, печеночной недостаточности и диабету. Предпочтительным скрининг-тестом является показатель АЛТ (если не употребляется алкоголь). Если показатель АЛТ выше 80 Ед/л, имеется вероятность НАСГ. Ультразвуковое исследование печени имеет ограниченные возможности и не может отличить стеатоз от НАСГ. Хотя биопсия печени является золотым стандартом диагностики, ее редко назначают, лишь в случаях подозрения на НАСГ. После улучшения показателей концентрации АЛТ в ходе лечения дальнейший анализ не обязателен. Активные мероприятия по оздоровлению образа жизни являются важной частью лечения; официального лекарственного лечения НАСГ не существует. В отношении лечения диабета предпочтение отдается лекарственным препаратам кратковременного действия. Наиболее эффективным лечением НАСГ, особенно если он наблюдается в сочетании с диабетом и ожирением, вероятно, считается бариатрическая операция.

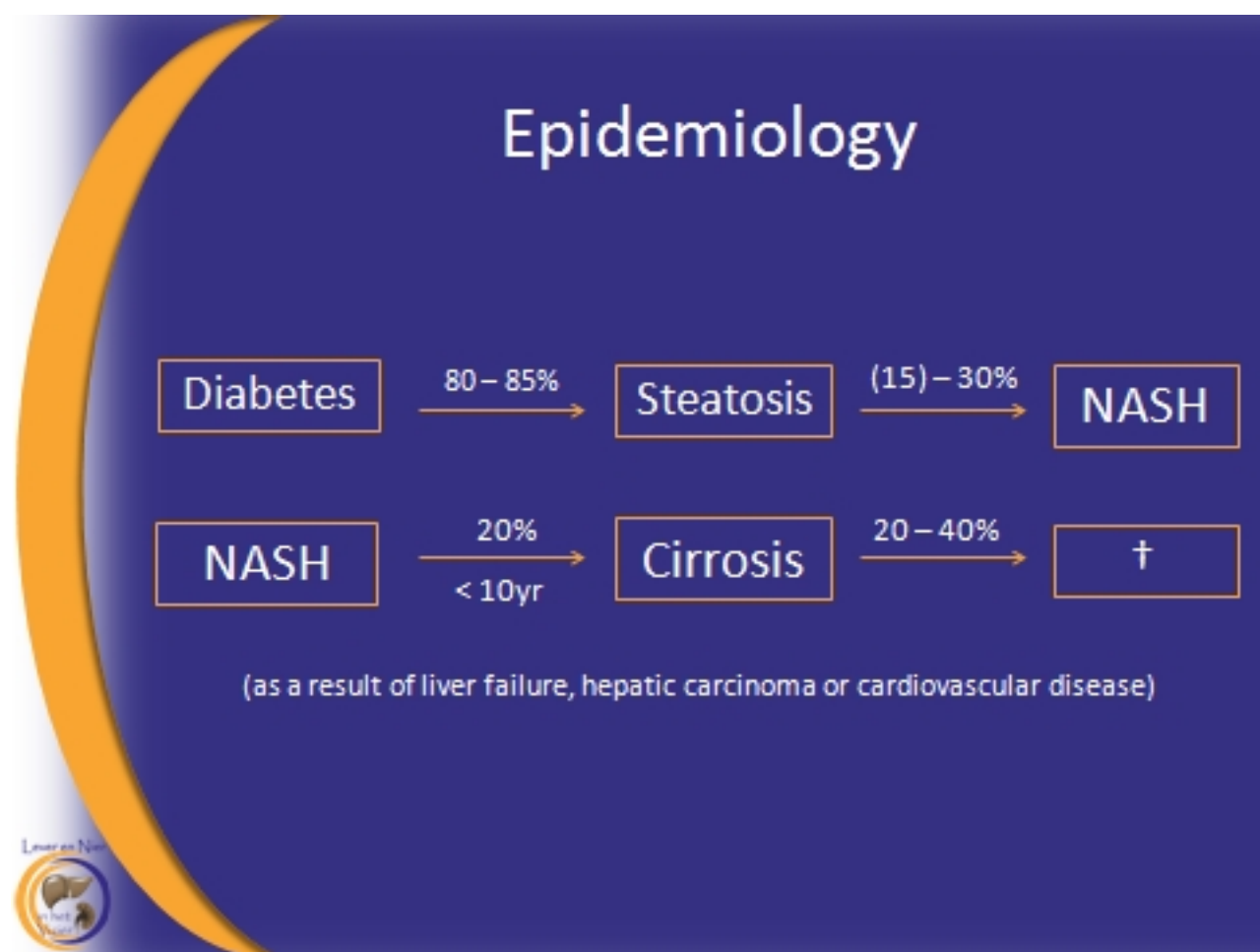


Рисунок. Эпидемиология

Где: Epidemiology - Эпидемиология, Diabetes - диабет, Steatosis - стеатоз, NASH - НАСГ, Cirrosis - цирроз, (as a result of liver failure, hepatic carcinoma or cardiovascular disease) – (в результате печеночной недостаточности, карциномы печени либо сердечнососудистого заболевания).

НЖБП связана с:

- Ожирением
- Диабетом 2-го типа
- Повышением артериального давления
- Гиперхолестеролемией
- ↑ Повышением уровня триглицеридов (↓ Понижением уровня холестерина ЛПВП)
- Или метаболическим синдромом

Диагноз НЖБП

- Возраст > 45-50 лет
- ИМТ > 28-30 кг/м²
- Диабет 2-го типа
- Более подвержены мужчины, нежели женщины
- Лабораторные тесты: Повышение уровня АСТ, АЛТ, глюкозы, холестерина, триглицеридов
- Исследование: ультразвуковое
- Гистология (биопсия печени)

Лечение НЖБП

- Образ жизни (питание и физическая нагрузка)
- ↓ Снижение веса ($\geq 5\%$)
- ↓ Снижение потребления углеводов ($\rightarrow$ ↓ Снижение СЖК, АЛТ)
- Алкогольное воздержание
- Лекарственная терапия не помогает
- Исследования с пиоглитазоном, акарбозой, метформином

- Статин и фибрат улучшают липидные показатели
- Бариатрическая операция
- Пересадка печени

Источник: Евразийский журнал внутренней медицины, 3, 2016

Список литературы:

1. Thewissen CMI, Tiebosch ATM, Kloppenburg WD, Haagsma EB, Hoogenberg K. Levercirrose bij diabetes mellitus, een niet altijd onderkende complicatie. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:2369-74.
2. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:141-9.
3. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol. 2009;15:280-8.
4. Preiss D, Sattar N. Non-alccoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. Clinical Science 2008;115:141-50.
5. Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. Ann NY Acad Sci 2013;1281:106-22.
6. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:2-12.
7. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. Diabetic Medicine 2005;22:1141-5.
8. Levene AP, Goldin D. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. Histopathology 2012;61:141-52.
9. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Diabetes care 2012;35:873-8.
10. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino Sr RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular

disease. *Gastroenterology* 2008;135:1935-44.

11. Wlazlo N, Sauerwein HP, Schoon EJ, Stehouwer CDA, Bravenboer B. Diabetes mellitus en levercirrose: prognostisch ongunstige combinatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2213.

12. Koek GH. Behandeling van niet-alcoholische vetleverziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3181.

13. Targher G, Concholl M, Bertollini L et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1564-70.

14. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis, alcohol or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000;32:209-17.

15. Jansen PLM. Niet-alcoholische steatohepatitis: diagnostiek, pathogenese, behandeling en prognose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:289-94.

16. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4753-61.

17. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007;56:1760-9.

18. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355;2006:2297-307.

19. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:716404. PMID: 22194737.

20. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396-1402.

21. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes* 2013;2013:839275. PMID: 23431426.