

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В исследовании анализируются особенности цирроза печени у больных в сочетании с сахарным диабетом.

Ключевые слова: цирроз печени, сахарный диабет.

N.N. Silivonchik, Ju.H. Marakhovsky

LIVER CIRROSIS AND DIABETES MILLITUS

The aim of this study was to evaluate the clinical records of cirrhosis in patients with diabetes.

Key words: liver cirrhosis, diabetes millitus.

С середины 50-х годов в мировой практике стали уделять большое внимание проблеме сахарного диабета (СД) у больных циррозом печени [4, 6, 17]. В индустриальных странах Европы и Северной Америки СД отмечается у 5-6% населения [1, 23, 24], в то время как у больных циррозом выявлена достоверно более высокая по сравнению с общей популяцией частота различных нарушений углеводного обмена, которые имеются в 11-30% случаев [4, 13, 17, 20]. Нарушение толерантности к глюкозе регистрируются у 80% больных циррозом [8]. Ассоциация цирроза печени и СД представляет интерес, так как может требовать специфических фармакологических препаратов, диетических ограничений, на поздних стадиях - коррекции поступления нутриентов и энергического обеспечения [20].

Цель исследования: определение особенностей цирроза печени у больных в сочетании с СД.

Материалы и методы.

Проспективное исследование. 623 эпизода госпитализации 407 больных циррозом печени. Тяжесть цирроза печени оценивалась по Child-Pugh [22]. Анализовались 62 параметра: демографические (возраст, пол), общие характеристики (этиология, класс тяжести, длительность цирроза и длительность стационарного лечения, летальный исход), клинические данные (статус питания, асцит, гидроторакс, отеки, геморрагический синдром, увеличение печени и селезенки, портосистемная энцефалопатия и ее характеристики, диаметр v. portae и v. lienalis, варикозные вены пищевода и желудка, кровотечения, инфекции, в том числе H. pylori, острый алкогольный гепатит, гепатоцеллюлярный рак), лабораторные тесты (билирубин, альбумин, протромбиновый индекс, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, g-глутамилтранспептидаза, мочевины, креатинин, калий, трансферрин, ферритин), средние молекулы, параметры кислотно-основного состояния артериальной крови, некоторые виды лечения и инвазивных вмешательств (гемотрансфузии, прием фуросемида, верошпирона, абдоминальный парацентез, лапароскопия с внутривенным введением бензодиазепинов), сопутствующая патология.

Результаты обработаны методами статистики: средняя - X, 95% доверительный интервал - ДИ 95%, среднеквадратичное отклонение - s, ошибка - sx, медиана - Me, 25-й и 75-й квартиль - P25 и P75, критерий согласия - c2.

Результаты и обсуждение

Из 407 наблюдавшихся пациентов с циррозом печени СД выявлен у 50 (12,30%), из 602 эпизодов госпитализации - в 57 (9,5%), что выше по сравнению с частотой СД при отсутствии цирроза [1, 23, 24]. В качестве возможных причин частого сочетания заболеваний называют повреждение паренхимы печени, гемосидероз, инсулинорезистентность, семейную предрасположенность, гиперсоматотропизм, портосистемное шунтирование, совместное поражение печени и поджелудочной железы [4, 5, 8, 10, 12, 17]. Печень играет заметную роль в углеводном обмене – как депо гликогена и орган, где происходит инактивация инсулина и глюкагона [8]. Особенности цирроза являются нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинизм [15]. У больных циррозом может быть вторичная резистентность рецепторов к инсулину на фоне базальной гиперинсулинемии [8].

Средний возраст больных циррозом печени с СД составил ($X + s$) 53,82 + 8,01 года (в группе больных циррозом в целом - 50,71 + 11,67 года ($n = 623$, ДИ 95% 0,01 - 6,21 года, $P = 0,049$) (табл. 1). Мужчины заметно преобладали: $s^2 = 16,982$ ($P < 0,001$)

Таблица 1

Общая характеристика больных циррозом печени с сахарным диабетом

Характеристики	% n = 57	X	ДИ 95%	Me	P25	P75	σ	s^2
Возраст, лет		53,82	51,70-55,95	54	47	60	8,01	1,06
Мужчины	70,2							
Женщины	29,8							
Класс, пунктов		8,51	7,91-9,11	8	7	10	2,26	0,30
А	17,5							
В	40,4							
С	42,1							
Длительность цирроза, мес		16,16	8,41-23,91	6	0	14	29,21	3,87

По классу тяжести цирроза пациенты с СД не отличались от общей группы (8,50 + 2,36 года, $P = 0,975$). Цирроз печени у больных СД в большинстве случаев был вирусной этиологии (34,0%, во всех случаях - вирус гепатита С), в том числе у половины - в сочетании с алкоголем (только алкоголь в качестве причины цирроза был определен у 24,0%). Такая высокая доля инфекции HCV у больных СД (в общей группе с циррозом - 22,1%, $s^2 = 2,878$, $P = 0,09$), вероятно, не является случайной. Ассоциация СД и хронической вирусной инфекции С, особенно цирроза, в последние годы считается признанной, и предварительные данные позволяют рассматривать вирус гепатита С в качестве дополнительного фактора риска СД (сводные данные Pham Thi, 2002) [19]. На основании ретроспективного анализа 7234 случаев хронической вирусной инфекции С было установлено, что вирус гепатита С и цирроз печени независимо ассоциируются с СД: СД установлен у 11,51% больных, инфицированных HCV (HBV только у 5,18%), и 36,36% больных СД инфицированы HCV с выраженным преобладанием серотипа 2 [19].

Гемохроматоз диагностирован у одной больной 56 лет, которая страдала СД и циррозом печени, с морфологическим подтверждением диагноза (биопсия печени и кожи). В 3 случаях (6,0%) в качестве причины цирроза можно было считать неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В настоящее время в гепатологии большое значение придается жировой инфильтрации печени и НАСГ – последний рассматривается в качестве одной из причин цирроза печени, а его взаимосвязь с СД считается установленной: после первого описания J. Ludwig в 1980 г. характерных для НАСГ изменений в печени кроме термина «неалкогольный стеатогепатит» [18] для его обозначения предлагался целый ряд других, среди которых был «диабетический гепатит». НАСГ типичен для женщин с избыточной массой тела. СД 2 типа рассматривается в качестве фактора риска НАСГ [2, 3, 16]. Сочетание СД и ожирения увеличивает степень риска развития НАСГ: жировая инфильтрация печени разной степени выраженности отмечается у 100% больных СД с выраженным ожирением, причем 50% из них имеют НАСГ, а 19% - цирроз [21]. Вместе с тем наряду с признанием широкого распространения жировой инфильтрации печени заболевание является сравнительно мягким, и прогрессирование до цирроза на практике наблюдается нечасто [9].

Морфологические признаки и градация состояний, обусловленных жировой инфильтрацией печени (стеатоз – стеатогепатит - фиброз), достаточно разработаны, хотя естественное течение заболевания изучено недостаточно [2, 3]. Снижение массы тела у большинства пациентов сопровождается уменьшением жировой инфильтрации печени, однако исследователи обращают внимание на важность темпов снижения, которые могут играть критическую роль и определять морфологические изменения печени [11, 14]. У больных с выраженной жировой инфильтрацией печени быстрая потеря массы тела может провоцировать некротически-воспалительные изменения печени, прогрессирование холестаза и портального фиброза. Оправданным считается снижение массы тела около 500 г в неделю для детей и 1600 г - для взрослых.

В 34,0% этиология цирроза установлена не была. В настоящее время существует точка зрения, что значительное число случаев криптогенного цирроза (около 70%) является исходом НАСГ [2, 3, 7, 25]. Относительно небольшое (3) число больных СД, у которых в нашем исследовании в качестве этиологического фактора цирроза печени был установлен НАСГ, объясняется тем, что в начале работы (1992-1995 гг.) представления об этом заболевании были недостаточно оформлены.

Группа больных СД была неоднородной и включала пациентов с различными механизмами нарушения углеводного обмена. У 11 больных отмечался СД 1 типа (15 эпизодов госпитализации), у 39 - СД 2 типа (41 эпизод госпитализации), у 1 – на фоне гемохроматоза. У 26 больных СД был выявлен до установления диагноза цирроза, у 12 – на фоне цирроза, у 19 – заболевания диагностированы одновременно. Сравнительная характеристика больных циррозом с СД 1 и 2 типов представлена в табл. 2.

Характеристика больных циррозом печени с сахарным диабетом 1 и 2 типов

Характеристики	Сахарный диабет 1 типа n = 15		Сахарный диабет 2 типа n = 41		P
	%	X ± σ	%	X ± σ	
Возраст, лет		50,23 ± 12,32		54,41 ± 10,36	0,207
Мужчины	73,3		69,0		0,987
Женщины	26,7		31,0		0,987
Класс, пунктов		7,88 ± 9,02		7,68 ± 9,19	0,942
Длительность цирроза, мес		16,07 ± 2,09		15,07 ± 3,11	0,254
Жажда	93,3		26,2		<0,001
Полиурия	80,0		2,4		<0,001
Тошксовая (базальная) глюкоза, ммоль/л		6,82 ± 0,95 (6,1-7,3)		7,02 ± 0,87 (6,4-7,8)	0,459
Глюкоза в течение суток, ммоль/л		8,6 - 10,5		7,8 - 9,8	
Глюкоза в моче, ммоль/л	13,3	0,8 ± 0,3	0		
Ацетонурия, +	13,3		0		
Мочевина, ммоль/л		7,14 ± 5,10		7,42 ± 6,21	0,876
Креатинин, ммоль/л		76,34 ± 32,43		69,54 ± 56,02	0,660
Общий холестерин, ммоль/л		6,01 ± 2,21		6,00 ± 1,89	0,987
Триглицериды, ммоль/л		2,00 ± 1,14		2,23 ± 0,92	0,439
Инсулинотерапия					
Базис-болюсный режим, ЕД/сут	100	60-70 ЕД			
Традиционная (2-крат.), ЕД/сут	0		31,0	24-46 ЕД	
Таблетированные сахароснижающие препараты					
Глибенкламид, мг/сут			35,7	10-15 мг	
Глимепирид, мг/сут			33,3	80-100 мг	

Больные СД 1 и 2 типов не имели достоверных различий в отношении демографических, а также основных характеристик цирроза печени (табл. 2). Не различались пациенты и по большинству критериев компенсации СД, лишь при СД 1 типа достоверно чаще отмечались жажда и полиурия ($P < 0,001$). В связи с этим далее вся группа больных циррозом с СД анализировалась без деления на типы.

Вопреки ожиданиям цирроз печени в сочетании с СД по тяжести и большинству из 62 характеристик не превосходил цирроз без СД. В табл. 3 представлены параметры цирроза печени, по которым имелись статистически значимые различия между группами.

Пациенты с СД по возрасту были старше по сравнению с группой больных без диабета (50,28 + 11,94 года, ДИ 95% 0,36 - 6,72 года, $P = 0,029$) и не отличались по полу и классу тяжести заболевания. Различия в возрасте могут определяться некоторой спецификой этиологических факторов цирроза при СД, которые свойственны более старшим больным (вирус гепатита С, НАСГ). Анамнез цирроза при наличии СД был несколько длиннее (16,16 + 29,21 мес.), хотя

различия были статистически незначимыми ($P = 0,255$ по сравнению с пациентами без СД).

Таблица 3

Сравнение больных циррозом печени с/без сахарного диабета

Характеристики	Сахарный диабет +		Сахарный диабет -		P
	n = 57		n = 545		
	%	$X \pm \sigma$	%	$X \pm \sigma$	
Возраст, лет		53,82 \pm 8,01		50,28 \pm 11,94	0,029
Увеличение селезенки, ст.		1,94 \pm 1,50		1,32 \pm 1,11	<0,001
Желчнокаменная болезнь	26,3		10,3		<0,001

В целом, несмотря на сочетание двух заболеваний, класс тяжести цирроза и основные показатели у больных с СД не отличались от таковых без СД. Больные циррозом печени с СД по параметрам цирроза отличались лишь большими размерами селезенки ($P < 0,001$). Кроме того, у больных циррозом печени с СД обнаружена достоверно большая частота желчнокаменной болезни, что объясняется более старшим возрастом пациентов и ролью СД и цирроза печени как факторов риска желчнокаменной болезни. Между тем можно было рассчитывать на большую выраженность проявлений печеночной патологии при сочетании этих двух заболеваний. Кроме общеизвестной роли СД как причины жировой дистрофии печени, исследованиями было установлено, что нарушение толерантности к глюкозе коррелирует со степенью проявлений портальной гипертензии и портосистемного шунтирования – асцитом, варикозными венами пищевода, гипераммониемией [6, 20].

Об этом же свидетельствуют немногочисленные литературные данные [6, 8, 20]. Относительно влияния цирроза печени на течение СД и СД на проявления цирроза печени имеются единичные факты, которые не свидетельствуют в пользу существенного взаимного отягощения заболеваний. Так, показано, что, хотя толерантность к глюкозе у больных циррозом снижена, корреляция между маркерами повреждения печени (АСТ, АЛТ) и толерантностью к глюкозе отсутствует [6]. Установлено, что выраженность нарушения углеводного обмена зависит от стадии цирроза [6, 8]. Известны результаты исследования прогноза у 382 пациентов с циррозом, из них 100 - с СД (G. Bianchi et al., 1994): авторы пришли к выводу, что такое сочетание не ухудшает краткосрочный прогноз (в течение 20 месяцев), хотя в итоге число летальных исходов в сроки от 20 до 140 месяцев увеличивается [20]. Показано, что СД не влияет на краткосрочный прогноз и достоверно не коррелирует с летальными исходами при долгосрочном наблюдении: больные умирали не от осложнений СД. У больных циррозом печени с СД реже возникали артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена, сердечно-сосудистые заболевания. Однако установлено, что СД у больных циррозом печени увеличивает риск печеночно-клеточной недостаточности, что при долговременном наблюдении ухудшает выживаемость. Не отмечено различий выживаемости у больных в зависимости от типа и времени установления диагноза СД.

Отсутствие эффекта отягощения, обычно свойственного сочетанной патологии у больных циррозом с СД, вероятно, может иметь несколько объяснений, в том числе и отмеченное выше снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Относительно СД самой убедительной из причин относительно мягкого течения представляется сокращение запасов гликогена в печени при циррозе, что уменьшает выраженность гликемии и препятствует прогрессированию проявлений СД. В условиях нашей республики нельзя не учитывать организационные моменты - сложившуюся службу эндокринологии и эффективную систему лечения и диспансерного наблюдения больных СД, которые оказываются в лучшем положении по сравнению с больными циррозом. Отлаженная система ведения больных СД оказывает положительное воздействие на течение не только СД, но и цирроза печени.

Умерли 2 больных: пациентка в возрасте 52 лет с вирусным циррозом (HCV) в сочетании с СД 1 типа (почечная недостаточность, имевшая, вероятно, двойной генез – диабетическая нефроангиопатия + гепаторенальный синдром) и больной 58 лет с алкогольным циррозом в сочетании с СД 2 типа (спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром). Показатели летальности между группами достоверно не отличались ($\chi^2 = 0,338$, $P = 0,501$), что еще раз подчеркивает отсутствие утяжеления течения цирроза печени (в процессе краткосрочного наблюдения) при сочетании с СД и роль некоторых факторов, в том числе организационных.

Таким образом, можно заключить, что в целом, несмотря на сочетание двух заболеваний, класс тяжести цирроза печени и основные показатели у больных при сочетании с СД не отличались от таковых у пациентов без СД: СД не является фактором риска прогрессирования цирроза печени.

Литература

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2001, Preconception Care of Women with Diabetes // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24 (Suppl. 1). - P. 45-62.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1221-1231.
3. Angulo P., Lindor K.D. Non-alcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2002 (Suppl.) - S186-190.
4. Cirrhosis and diabetes. I. Increased incidence of diabetes in patients with Laennec's cirrhosis / H.O. Conn, W. Schreiber, S.G. Elkington et al. // *Amer. J. Dig. Dis.* – 1969. – Vol. 14. – P. 837 – 849.
5. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis / A. Holstein, S. Hinze, E. Thiessen et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2002. - Vol. 17. - P. 677-681.
6. Conn H.O., Schreiber W., Elkington S.G. Cirrhosis and diabetes. II. Association of impaired glucose tolerance with portal-systemic shunting in Laennec's cirrhosis // *Dig. Dis.* – 1971. – Vol. 16. – P. 227-239.
7. Dancygier H. Nonalcoholic fatty liver // *Versicherungsmedizin.* - 2002. - Vol. 54. - P. 11-15.
8. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis / M.E. Kingston, M. Ashraf Ali, M. Atiyeh, R.J. Donnelly // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 87. – P. 688-694.

9. Etiology, biochemical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease / A. Tuzcu, K. Kadim Bayan, Kylync N. et al. // World Congress of Gastroenterology (Bangkok, Thailand, February 24 – March 1, 2002). // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17 (Suppl.). – A508.
10. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis / A.S. Petrides, D. Schulze-Berge, C. Vogt et al. // Hepatology. – 1993. – Vol. 18. – P. 284–291.
11. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects / T. Andersen, C. Glud, M.B. Franzmann, P. Christoffersen // J. Hepatol. – 1991. – Vol. 12. – P. 224–229.
12. Insulin sensitivity, insulin secretion and effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients / Y.T. Kruszynska, D.S. Harry, R.N. Bergman, N. McIntyre // Diabetologia. – 1993. – Vol. 36. – P.121-128.
13. La cirrosi epatica virus-correlata: storia naturale, patogenesi e implicazioni cliniche delle complicanze / P. Gentilini, G. Laffi, G. La Villa et al. // Ann. Ital. Med. Int. – 1996. – Vol. 11 (Suppl. 2). – P. 23S-29S.
14. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty / F.H. Luyckx, C. Desai, A. Thiry et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1998. – Vol. 22. – P. 222-226.
15. Megyesi C., Samols E., Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease // Lancet. – 1967. – Vol. 2. – P. 1051 - 1060.
16. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver / D.G. Fong, V. Nehra, K.D. Lindor, A.L. Buchman // Hepatology. - 2000. - Vol. 32. - P. 3-10.
17. Muting D., Wohlgemuth D., Dorsett R. Liver cirrhosis and diabetes mellitus // Geriatrics. – 1969. – Vol. 24. – P. 91-99.
18. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // J.V. Ludwig, T.R. Viggiano, D.B. McCill, B.J. Oh // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55. – P. 434-438.
19. Pham Thi T. Relation between diabetes and HCV infection / World Congress of Gastroenterology (Bangkok, Thailand, February 24 – March 1, 2002) // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17 (Suppl.). – A138.
20. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis / G. Bianchi, G. Marchesini, M. Zoli et al. // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 119 - 125.
21. Silverman J.E., Pories W.J., Caro J.E. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations // Pathol. Ann. – 1989. – Vol. 24. – P. 275-302.
22. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / R.N.H. Pugh, I.M. Murray-Lyon, S.L. Dawson et al. // Br. J. Surg. - 1973. - Vol. 60. - P. 646-649.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
24. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation / WHO. – Geneva, 1999. - 67 p.
25. Yu A.S., Keeffe E.B. Nonalcoholic fatty liver disease // Rav. Gastroenterol. Disord. - 2002. - Vol. 2. - P. 9-11.