



Настороженность в отношении хронического поражения печени при сахарном диабете 2-го типа вместо обязательного скрининга

Vincent Wai-Sun Wong^{1,*}, Naga Chalasani^{2,*}

¹ Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong Shatin, N.T., Hong Kong;

² Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

См. статью S.H. Wild et al.

Сахарный диабет 2-го типа оказывает многостороннее действие на печень. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которую многие считают проявлением метаболического синдрома, тесно связана с сахарным диабетом и резистентностью к инсулину. Сахарный диабет значительно повышает риск цирроза при НАЖБП [1]. Кроме того, при других заболеваниях печени, в частности вирусных гепатитах, сахарный диабет повышает риск гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [2]. По данным фракционного анализа популяционного риска, приписываемого отдельным факторам, выполненного в США, искоренение сахарного диабета и ожирения оказало бы более значительное влияние на заболеваемость ГЦР, чем искоренение вирусных гепатитов [3]. Кроме того, печень играет важную роль в метаболизме глюкозы, поэтому далеко зашедшие хронические поражения печени нередко сопровождаются высокой резистентностью к инсулину и сахарным диабетом [4].

В этом выпуске журнала Wild et al. убедительно аргументировали необходимость тщательного наблюдения за состоянием печени при сахарном диабете [5]. Они идентифицировали больных сахарным диабетом, используя Шотландский регистр сахарного диабета, в который вносятся данные определения уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в условиях первичного и специализированного звеньев медицинской помощи. Для идентификации случаев госпитализации пациентов с кодами хронических заболеваний печени и ГЦР по МКБ

с 2004 по 2013 г. использовали данные национальных регистров госпитализации, онкологических заболеваний и смертей. Эти регистры содержат данные о большинстве подобных случаев в Шотландии, что позволяет достаточно точно оценить частоту госпитализаций ее жителей, страдающих и не страдающих сахарным диабетом, по поводу хронических заболеваний печени.

За исследуемый период зарегистрировано 40 291 случай первичной госпитализации по поводу хронических заболеваний печени и ГЦР, в т. ч. 6667 госпитализаций больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет повышал частоту госпитализаций по поводу алкогольной болезни печени, НАЖБП, аутоиммунного гепатита, гемохроматоза и ГЦР у мужчин в 1,4–3,4 раза, у женщин в 1,3–5,1 раза (данные скорректированы по возрасту и социально-экономическому статусу). Явного влияния на частоту госпитализации по поводу вирусных гепатитов сахарный диабет не оказывал. Как и следовало ожидать, наиболее тесная связь между частотой госпитализаций и сахарным диабетом имела место при НАЖБП. По поводу ГЦР больные сахарным диабетом госпитализировались в 3 раза чаще, чем не страдающие этим заболеванием.

Как следует интерпретировать результаты указанного исследования? Подобно большинству исследований, опирающихся на данные регистров, шотландское исследование охватывает большие группы и отражает уровень заболеваемости населения. Авторы тщательно проанализировали возможные вмешивающиеся факторы и взаимодействия. Их исследование четко показало, что больные сахарным диабетом госпитализируются по поводу хронических заболеваний печени чаще, чем не страдающие им. Судя по результатам исследования, сахарный диабет сопровождается повышением заболеваемости хроническими заболеваниями печени и учащением их осложнений. Однако важно иметь в виду, что анализ опирается на коды диагнозов при госпитализации, т. е. данные, которые нельзя считать репрезентативными, т. к. в наше время диагностику и терапию хронических заболеваний печени проводят в основном амбулаторно.

Получено 11 февраля 2016 г.; принято в печать 14 февраля 2016 г.

* Авторы, ответственные за переписку. Адрес: Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. Tel.: +852 26323942; fax: +852 26373852 (V.W.-S. Wong), или Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA. Tel.: +1 317 278 0414; fax: +1 317 278 1949 (N. Chalasani). E-mail: wongv@cuhk.edu.hk (V.W.-S.Wong), nchalasa@iu.edu (N. Chalasani).

Сокращения: ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

По поводу связанных с поражениями печени осложнений следует сказать, что они в части случаев, несомненно, внесли свой вклад в общее число госпитализаций. Однако больным сахарным диабетом с хроническими поражениями печени госпитализация могла требоваться и по другим причинам. Даже у больных с НАЖБП преобладающими причинами смерти были не ее осложнения, а сердечно-сосудистые заболевания [6]. Поскольку больные сахарным диабетом относительно часто госпитализируются по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и непеченочных осложнений, неудивительно, что частота госпитализаций при сопутствующем хроническому поражению печени сахарном диабете выше, чем без него. К сожалению, причины госпитализации в регистрах не фиксировались.

С другой стороны, исследователи анализировали частоту такого высокозначимого диагноза, как ГЦР. Большинство госпитализаций больных ГЦР связано именно с этим злокачественным новообразованием. Кроме того, надежность кодирования онкологических заболеваний обычно выше. Следовательно, имеет место истинная связь между сахарным диабетом и ГЦР, что согласуется с данными предшествующих исследований [7]. Объяснений этому несколько. Во-первых, прогрессировать в ГЦР может НАЖБП, связанная с сахарным диабетом. Согласно обзору эпидемиологии и данных регистров исходов, НАЖБП в 2009 г. занимала в США 3-е место среди ведущих причин ГЦР [8]. В странах Азии НАЖБП остается мало распространенной причиной ГЦР, но и в этих странах сахарный диабет — основной фактор риска ГЦР [9]. Во-вторых, патогенез резистентности к инсулину, стеатогепатоз и ГЦР во многом совпадают. Например, как недавно установлено, синтез жирных кислот способствует АКТ-активируемому гепатоканцерогенезу [10]. В-третьих, выявлена связь сахарного диабета с циррозом не только при НАЖБП, но и при вирусных гепатитах [11]. Возможно, соотношение причины и следствия обратное, т. к. цирроз прямо влияет на инсулинорезистентность. Например, при хроническом гепатите В сопутствующий сахарный диабет служит наиболее значимым прогностическим фактором отсутствия регресса цирротических изменений под влиянием тенофовира [12].

Каково практическое значение указанных наблюдений? Мы считаем достаточно обоснованной коррекцию метаболических нарушений у больных с хроническими поражениями печени. Исследования на экспериментальных животных показали, что регулярная физическая нагрузка снижает риск ГЦР [13]. Метформин и статины, основные препараты, используемые при сахарном диабете 2-го типа, снижают не только заболеваемость ГЦР, но и частоту его рецидивов после резекции печени [14, 15]. Эти препараты проверены временем и показали себя безопасными при компенсированных хронических заболеваниях печени.

Более спорна необходимость обязательного скрининга хронических заболеваний печени при сахарном диабете. Теоретически больные сахарным диабетом составляют группу риска, которой показано обследование для выявления хронических поражений печени, в т. ч. прогрессирующих до фиброза или ранней стадии цирроза, и ГЦР. Необходимость скрининга хронических заболеваний печени широко обсуждается в связи с их ролью в разви-

Таблица 1. Классические критерии скрининга по Wilson и Jungner [16]

Фактор	Критерии
Заболевание	Риск тяжелого расстройства здоровья. Необходимость диагностики в латентной или малосимптомной стадии. Достаточное знание естественного течения, в т. ч. прогрессирования из латентной в клинически выраженную стадию
Условия	Доступность средств диагностики и лечения
Диагностика	Наличие тестов или методов обследования, применимых у данного контингента больных. Скрининг должен проводиться на постоянной основе, а не в виде разового проекта
Терапия	Наличие лечения для выявленного заболевания и согласованной стратегии его проведения
Экономическая эффективность	Затраты на диагностику и, в случае выявления заболевания, на лечение должны быть сбалансированы с ожидаемыми затратами на медицинскую помощь в целом

тии ГЦР. Мы отсылаем читателей к классическим критериям скрининга, сформулированным Wilson и Junger (табл. 1) [16]. Несомненно, хронические заболевания печени служат важной причиной тяжелых осложнений и смерти. Естественное течение многих из них относительно хорошо изучено. До развития печеночной недостаточности и ГЦР они, как правило, бессимптомны и остаются недиагностированными. Новые лекарственные средства еще только разрабатываются, но при многих хронических заболеваниях печени медикаментозную терапию уже используют и критерии ее применения установлены. По крайней мере, отвечающие критериям доказательности наблюдательные исследования продемонстрировали при вирусных гепатитах снижение под влиянием антивирусной терапии риска ГЦР, осложнений цирроза и обусловленной ими смерти [17].

Проблематичен выбор методов скрининга. Собирая анамнез, необходимо выяснять, не злоупотребляет ли больной алкоголем, но это следует делать вне зависимости от наличия сахарного диабета. Скрининг на гепатит В и С обязателен согласно современным официальным рекомендациям, но исследование Wild et al. показало, что у больных сахарным диабетом они встречаются не чаще, чем у населения в целом [5]. В США современные рекомендации не поддерживают скрининг НАЖБП даже в группах среднего и высокого риска, т. к. неясно, какими тестами целесообразно пользоваться и насколько скрининг улучшает клинические исходы [18]. В то же время исследование в Гонконге в условиях первичного звена медицинской помощи и в стационарах выявило стеатогепатоз у 73 % больных сахарным диабетом и свидетельствующее о выраженном фиброзе повышение ригидности печени по данным ультразвуковой эластографии — у 18 % [1]. Однако вряд ли использованные в этом исследовании сложные диагностические методы широко применимы, особенно на уровне первичного звена медицинской помощи. К сожалению, исследование в Шотландии показало, что уровни сывороточных маркеров фиброза печени у больных сахарным диабетом мало соответствуют друг другу [19]. Необходима разработка простых в примене-

нии тестов, способных выявить далеко зашедшие поражения печени, сопряженные с риском ГЦР и печеночной недостаточности.

Недавно Corey et al. опубликовали сравнительный анализ экономической эффективности двух стратегий диагностики неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у больных сахарным диабетом среднего возраста на основе модели Маркова. Согласно одной из них, скрининг не используется, хотя впоследствии у больных диагностируют НАСГ по клиническим данным. Согласно другой, обязательно однократное УЗИ печени. Если оно выявило стеатогепатоз, проводят биопсию. При гистологической картине НАСГ назначается медикаментозная терапия. Скрининг снижает заболеваемость циррозом на 12,9 % и связанную с поражением печени смертность на 11,9 %, но из-за побочного действия терапии укорачивает на 0,02 года продолжительность жизни с учетом ее качества. Несмотря на многие недостатки анализа, на его основе авторы пришли к заключению, что скрининг НАСГ улучшает исходы поражений печени при сахарном диабете. Однако скрининг не может быть экономически эффективным, пока нет достаточно действенных и хорошо переносимых средств медикаментозной терапии [20].

Таким образом, исследование Wild et al. расширило наши представления о влиянии сахарного диабета на естественное течение хронических заболеваний печени. Результаты этого и других исследований последнего времени склоняют к признанию целесообразности скрининга хронических заболеваний печени, особенно НАЖБП, при сахарном диабете 2-го типа. При существующих возможностях диагностики и терапии систематический скрининг хронических заболеваний печени, особенно НАЖБП, не оправдан, но настоятельность необходима. При подозрительных в отношении этих заболеваний жалобах и симптомах показано обследование для своевременного начала терапии.

Конфликты интересов

Д-р Chalasani консультирует ряд фармацевтических компаний по вопросам НАСГ и гепатотоксичности лекарственных средств. Д-р Wong — член консультативного совета компаний Gilead и Janssen и получил вознаграждения как лектор от компаний AbbVie, Echosens и Gilead. Ни у того, ни у другого это не влечет за собой прямых значимых конфликтов в связи с данной статьей.

Литература

[1] Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309265>, [Epub ahead of print].

[2] Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008;47:1856–1862.

[3] Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1314–1321.

[4] Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000;32:209–217.

[5] Wild SH, Morling JR, McAllister DA, Kerssens J, Fischbacher C, Parkes J, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol* 2016;64:1358–1364.

[6] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554.

[7] El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460–468.

[8] Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723–1730.

[9] Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, Hosaka T, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012;107:253–261. [10] Li L, Pilo GM, Li X, Cigliano A, Latte G, Che L, et al. Inactivation of fatty acid synthase impairs hepatocarcinogenesis driven by AKT in mice and humans. *J Hepatol* 2016;64:333–341.

[10] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009;58:111–117.

[11] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.

[12] Saran U, Humar B, Kolly P, Dufour JF. Hepatocellular carcinoma and lifestyles. *J Hepatol* 2016;64:203–214.

[13] Hsiang JC, Wong GL, Tse YK, Wong VW, Yip TC, Chan HL. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma and death in a hospital-based hepatitis B-infected population: a propensity score landmark analysis. *J Hepatol* 2015;63:1190–1197.

[14] Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, Hsu YC, Kuo KN, Wu MS, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA* 2012;308:1906–1914.

[15] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization; 1968.

[16] Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537–1547.

[17] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005–2023.

[18] Morling JR, Fallowfield JA, Guha IN, Nee LD, Glancy S, Williamson RM, et al. Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Hepatol* 2014;60:384–391.

[19] Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci* 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4044-2>, [Epub ahead of print].