

УДК: 616.36:616.379-008.64

Коморбидность сахарного диабета и заболеваний печени

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь***Ключевые слова:** сахарный диабет, печень, факторы риска, альфа-липоевая кислота

Актуальность темы

Проблема сахарного диабета (СД) по-прежнему остается одной из наиболее актуальных не только для врачей-эндокринологов, их пациентов, системы здравоохранения, но и для общества в целом. Во всем мире СД признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний. Хроническое пожизненное течение, высокая распространенность, тяжелые осложнения, ранняя инвалидизация и высокий уровень смертности ставят сахарный диабет в один ряд со СПИДом и раком.

Количество больных СД постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизации территории, увеличения распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 1985 году во всем мире насчитывалось около 30 миллионов человек, страдающих диабетом, всего лишь десять лет спустя — 135 миллионов, в 2000 году — 177 миллионов, а к 2025 году, по прогнозам экспертов ВОЗ, эта цифра удвоится. А по последним данным Международной диабетической федерации – IDF (The International Diabetes Federation), число больных СД среди взрослого населения (20–79 лет) в мире к 2030 г. составит 439 млн [1].

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.

Факторами риска в отношении сахарного диабета 1-го типа являются:

1. генетическая предрасположенность к сахарному диабету именно данного типа, что подтверждается обнаружением у них определенных антигенов системы HLA.
2. вирусные инфекции (например, краснуха, вирусный гепатит, эпидемический паротит). Это в большей мере относится к вирус-индуцированной форме СД
3. интоксикации некоторыми химическими веществами и бактериальными токсинами.

Факторы риска возникновения сахарного диабета 2 типа:

1. Абдоминальное ожирение (ожирение по мужскому типу – состояние, которое обеспечивает очень высокую вероятность развития сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, инсульта, ишемической болезни сердца и преждевременной смерти):
 2. Избыток массы тела > 20% от идеального [если индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле > 27 кг/м². Индекс массы тела = масса (кг) / рост (м)²].
 3. Гипергликемия натощак (увеличение глюкозы крови выше 5,6 ммоль/л)
 4. Нарушение толерантности к глюкозе.
 5. Дислипидемия – нарушение показателей липидного (жирового) обмена:
 - * триглицериды > 2,2 ммоль/л;
 - * ЛПВП (липопротеиды высокой плотности – вещества, препятствующие образованию атеросклеротических бляшек в стенке кровеносных сосудов) < 0,8 ммоль/л.
 6. Наследственная отягощенность по сахарному

Поражения органов и систем при сахарном диабете

Органы и системы	Варианты поражения
1 Кожа, подкожная клетчатка и слизистые оболочки	1.1 Диабетическая дермопатия 1.2 Ксантоматоз 1.3 Липоидный некробиоз 1.4 Инсулиновые липодистрофии 1.5 Диспластическое ожирение 1.6 Поражения придатков кожи и слизистых
2 Костно-суставная система	2.1 Системный остеопороз 2.2 Диабетическая остеоартропатия
3 Органы дыхания	
4 Пищеварительная система	4.1 Диабетическая энтеропатия 4.2 Диабетическая гепатопатия 4.3 Диабетический нейрогенный желчный пузырь
5 Мочевыделительная система	5.1 Диабетическая нефропатия 5.2 Неспецифические поражения почек
6 Орган зрения	6.1 Диабетическая ретинопатия 6.2 Диабетическая катаракта

диабету у родственников первой степени родства (когда болеют диабетом родители и дети).

Согласно данным исследований, сахарный диабет первого типа наследуется с вероятностью 3-7% по линии матери и с вероятностью 10% по линии отца. Если же болеют оба родителя, риск заболевания возрастает в несколько раз и составляет до 70%. Диабет второго типа наследуется с вероятностью 80% как по материнской, так и по отцовской линии, а если им болеют оба родителя, вероятность его проявления у детей приближается к 100% [2].

7. Гестационный сахарный диабет (возникает во время беременности).

8. Рождение ребенка весом более 4,5 килограмм.

9. Артериальная гипертензия (трехкратное выявление на приеме у врача цифр артериального давления выше 140/90 мм.рт.ст.).

10. Хронические заболевания печени.

11. Болезни поджелудочной железы — панкреатит, рак поджелудочной железы, заболевания других желез внутренней секреции. Провоцирующим фактором в этом случае может быть травма.

12. Возраст > 65 лет. С возрастом увеличивается риск развития СД: согласно данным исследований, при увеличении возраста на каждые десять лет вероятность заболевания диабетом повышается в два раза.

13. Стрессы. Особенно следует избегать нервного и эмоционального перенапряжения лицам с отягощенной наследственностью и имеющим избыточный вес.

14. Неправильное питание (избыточное потре-

бление углеводов, мучных изделий, продуктов быстрого приготовления и жиров, переизбыток, употребление пищи в вечерне-ночное время).

15. Малоподвижный образ жизни.

16. Афроамериканское, испанское, индейское и азиатское происхождение

У лиц с сахарным диабетом длительная декомпенсация состояния углеводного обмена неизбежно отражается на состоянии других органов и систем организма [3].

В табл.1 представлен спектр поражений органов и систем при сахарном диабете.

Сахарный диабет – 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). Среди поражений, которые наносит организму сахарный диабет, значительная часть патологий приходится на печень. Ведь при нем печень страдает в первую очередь от изменения белкового метаболизма, жиров и аминокислот в клетках, что в свою очередь является причиной тяжелых хронических заболеваний.

Декомпенсированный сахарный диабет приводит к поражению гепатобилиарной системы с нарушением функционального состояния паренхиматозных клеток, желчеобразовательной и желчевыделительной функций. Декомпенсация или по-

Табл. 2

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 •Постортопическая трансплантация печени
3. Заболевания печени, развившиеся случайно у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями гомеостаза глюкозы	•Гемохроматоз •Болезни отложения гликогена •Аутоиммунные заболевания

Распространенность патологии печени у пациентов с сахарным диабетом

Патология печени	Число пациентов (n)	%
Изменения лабораторных показателей		
Изолированное повышение уровня АЛТ	305	27,93
Изолированное повышение уровня АСТ	261	23,81
Повышение уровня АЛТ и АСТ	250	22,99
Изменение сонографических показателей		
Гемангиома печени	26	2,38
Гепатомегалия	293	26,83
Кальцинаты в печени	15	1,37
Киста печени	10	0,91
Метастазы в печени	2	0,18
Повышение эхогенности печени	236	21,61
Доброкачественные опухоли в печени	3	0,27
Заболевания печени		
Неалкогольный стеатогепатит	295	27,15
Цирроз печени	17	1,56
Вирусный гепатит	22	2,15

стоянная субкомпенсация состояния углеводного обмена способствует снижению запасов гликогена в гепатоцитах, а также накоплению в клетках печени липидов, что ведёт к жировому гепатозу и стеатогепатиту [4].

У пациентов с сахарным диабетом 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.

С помощью проведенных исследований во многих странах мира было доказано, что СД связан с различными типами заболеваний печени [5]. Взаимосвязь СД и болезней печени можно условно поделить на 3 категории: болезни печени могут являться следствием СД, диабет может возникнуть как следствие болезни печени и заболевания печени могут развиваться случайно у лиц, страдающих диабетом (табл.2).

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 неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, острую печеночную недостаточность. Кроме того, отмечена ассоциация СД 1 и 2 типов даже с вирусным гепатитом [6].

В связи с высокой частотой встречаемости патологии печени у пациентов с сахарным диабетом нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с сахарным диабетом, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении КРУ «КБ имени Н.А. Семашко» в 2010-2011 году, целью которого было определить

распространенность заболеваний печени у пациентов с сахарным диабетом в Автономной республике Крым. Всего было проанализировано 1092 истории болезни. В таблице 3 представлена частота встречаемости сочетания патологии печени и сахарного диабета в Крыму.

Как видно из таблицы 3, при сахарном диабете наиболее часто наблюдается изменение лабораторных показателей (АЛТ и АСТ), причем изолированное повышение уровня АЛТ встречается чаще (27,93%), чем изолированное повышение уровня АСТ (23,81%) или повышение уровня и АЛТ, и АСТ (22,99%). Из изменений сонографических показателей обращают на себя внимание высокая распространенность гепатомегалии (26,83%) и повышения эхогенности печени (21,61%) у данной категории пациентов. Самым распространенным заболеванием печени, сочетающимся с сахарным диабетом, является неалкогольный стеатогепатит (27,15%), что соотносится с данными мировой статистики [2].

Учитывая высокую распространенность цитолитического синдрома у пациентов с сахарным диабетом в крымской популяции, в 2011 году кафедрой терапии и семейной медицины ФПО КГМУ имени С.И. Георгиевского было проведено исследование, целью которого было оценить возможности коррекции цитолитического синдрома у больных с сахарным диабетом с помощью препарата альфа-липоевой кислоты «Альфа-липон» (Киевский витаминный завод).

Выбор препарата для проведения исследования был обусловлен тем, что препараты альфа-липоевой кислоты (в частности, Альфа-липон) улучшает функцию печени благодаря гепатопротекторному и дезинтоксикационному действию, а также уменьшает перекисное окисление липидов в периферических нервах, улучшает эндоневральный крово-

Сравнительная динамика клинических проявлений в группе Альфа-липона и группе контроля до и после лечения

Клинические симптомы	1 группа (Стандартная терапия + Альфа-липон) n=25						2 группа (группа контроля) n=25					
	0 неделя		4 неделя		8 неделя		0 неделя		4 неделя		8 неделя	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Общая слабость	17	68	9	36	3	12	18	72	15	60	10	40
Повышенная утомляемость	17	68	9	36	2	8	18	72	13	52	9	36
Снижение работоспособности	18	72	10	40	3	12	17	68	12	48	10	40
Снижение аппетита	13	52	10	40	2	8	12	48	10	40	8	32
Тошнота	12	48	8	32	1	4	10	40	8	32	7	28
Боли в правом подреберье	18	72	13	52	3	12	16	64	15	60	13	52
Бледность кожных покровов	7	28	5	20	2	8	6	24	5	20	3	12
Увеличение печени	10	40	6	24	1	4	11	44	10	40	10	40

ток, что приводит к увеличению скорости нервной проводимости, что важно для больных с сахарным диабетом. Кроме того, α -липоевая кислота (α -ЛК) содействует утилизации глюкозы в мышцах независимо от действия инсулина [7].

Более полувека назад альфа-липоевая кислота была впервые выделена в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени американским биохимиком Л. Ридом с группой ученых, а вскоре был осуществлен синтез препарата. Применение α -ЛК при заболеваниях печени началось в 50–60-е годы прошлого столетия [8, 9]. В России первыми о применении липоевой кислоты у больных хроническими диффузными заболеваниями печени сообщили А.С. Логинов и В.Е. Анисимов [10].

Основными биологическими свойствами α -ЛК, обуславливающими её применение в гепатологии являются:

- декарбоксилирование α -кетокислот (энергообеспечение клетки и профилактика развития кетоацидоза);
- снижение концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме;
- антиоксидантный эффект (связывание свободных радикалов, свободного тканевого железа, восстановление глутатиона);
- подавление синтеза оксида азота гепатоцитами (профилактика и купирование реологических расстройств и сосудистых нарушений);
- радиопротекторное действие.

Таким образом, использование «Альфа-липона» может быть показано больным в случае сочетания цитолитического синдрома и сахарного диабета.

Цель исследования:

оценить эффективность и переносимость использования препарата «Альфа-липон» в группе пациентов с сахарным диабетом и цитолитическим синдромом.

Задачи исследования

1. Изучить изменение показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ) у пациентов с сахарным диабетом и цитолитическим синдромом на фоне терапии препаратом «Альфа-липон».
2. Оценить динамику клинических проявлений в исследуемой группе пациентов при использовании в схеме лечения препарата «Альфа-липон».
3. Оценить сопутствующее поражение печени (эхогенность печени по данным УЗИ) и его динамику в ходе лечения препаратом «Альфа-липон».
4. Оценить переносимость применения препарата «Альфа-липон» у пациентов с сочетанием сахарного диабета и цитолитического синдрома.

Материал и методы

В исследование было включено 50 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и цитолитическим синдромом: 27 мужчин (54%) и 23 женщины (46%) – в возрасте от 37 до 72 лет. Пациенты были поделены на 2 группы: в 1 группу вошли 25 человек, получавшие, помимо таблетированных сахароснижающих препаратов, дополнительно Альфа-липон дозе 600 мг в сутки (2 капсулы) утром на протяжении 8 недель, во 2 группу (группа контроля) вошло 25 пациентов, которые получали только стандартную терапию сахарного диабета.

Критериями включения пациентов в исследование были следующие:

* взрослые пациенты (старше 18 лет),

Динамика средних значений биохимических показателей по группам до лечения

Лабораторные показатели	1 группа (Стандартная терапия + + Альфа-липон) n=25			2 группа (группа контроля) n=25		
	0 неделя	4 неделя	8 неделя	0 неделя	4 неделя	8 неделя
АЛТ, ммоль/л	2,34±0,14	1,27±0,15	0,63±0,08	2,25±0,14	1,98±0,13	1,64±0,1
АСТ, ммоль/л	1,28±0,17	0,85±0,14	0,46±0,09	1,32±0,12	1,05±0,07	0,89±0,12
Билирубин, мкмоль/л	25,7±0,09	20,2±0,1	16,8±0,05	24,9±0,13	21,5±0,1	19,4±0,09

* подписанное информированное согласие на участие в исследовании и проведение всех необходимых диагностических и лечебных процедур;

* верифицированный диагноз сахарного диабета;

* повышение уровня АЛТ и/или АСТ более 2 норм.

Критерии исключения из исследования:

* наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;

* беременность, период лактации;

* гиперчувствительность к α -липоевой кислоте.

Во время исследования пациенты прошли комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, определение уровня сахара в крови, биохимическое исследование крови (определение уровня АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, триглицеридов), УЗИ органов брюшной полости. При этом все параметры, кроме УЗИ ОБП, оценивались до начала лечения (на 0 неделе), а затем на 4 и 8 неделе. УЗИ ОБП проводилось исходно на 0 неделе, а затем по окончании лечения – на 8 неделе.

Результаты исследований и их

обсуждение:

До начала лечения в обеих группах примерно с одинаковой частотой встречались астено-вегетативный, диспептический и болевой синдромы (табл.4). Так, на слабость и повышенную утомляемость жаловались 68% пациентов в 1 группе и 72% пациентов в группе контроля. Снижение работоспособности наблюдалось у 72% группы «Альфа-липон» и у 68% группы контроля. Боли в правом подреберье беспокоили пациентов в обеих исследуемых группах (72% в 1 группе против 64% – во 2 группе). Также достаточно частыми жалобами были тошнота и снижение аппетита (табл.4). Также при объективном обследовании обращали на себя внимание бледность кожных покровов (у 28% пациентов 1 группы и у 24% 2 группы) и гепатомегалия (40% в группе «Альфа-липон» против 44% в группе контроля).

Как видно из представленных в таблице 4 данных, симптомы астено-вегетативного синдрома (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности) имели тенденцию к снижению (на 4 неделе) и почти полностью исчезли к окончанию лечения (на 8 неделе) в группе пациентов, принимавших, помимо стандартной тера-

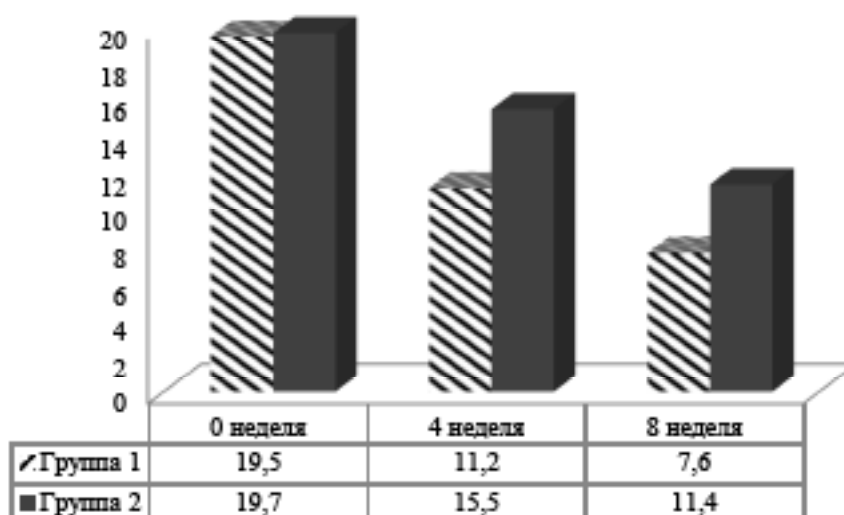


Рис.1 Динамика средних значений сахара крови (ммоль/л) на фоне терапии по группам

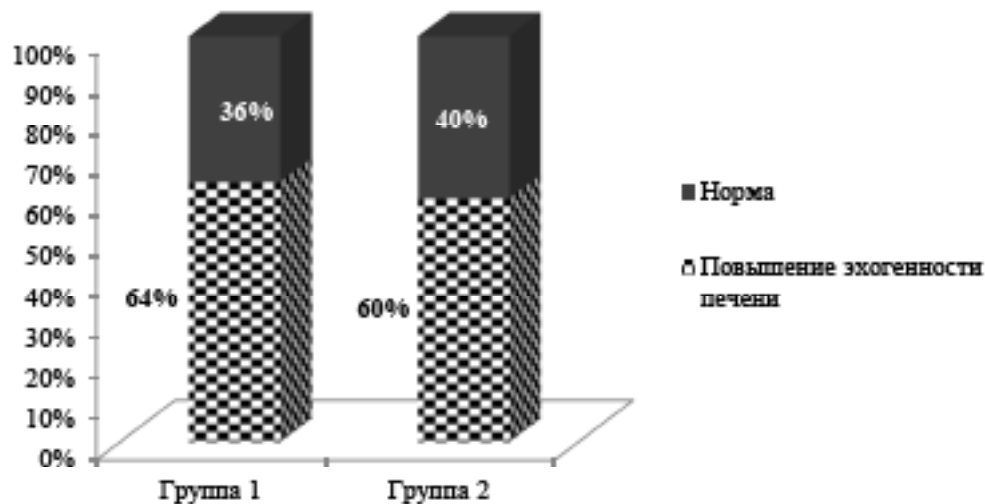


Рис. 2 Частота встречаемости повышения эхогенности печени по группам до лечения

пии, дополнительно Альфа-липон, по сравнению с группой контроля. Схожая тенденция наблюдалась и в отношении диспептического синдрома: у большинства пациентов 1 группы к моменту окончания лечения препаратом Альфа-липон почти не отмечалось жалоб на снижение аппетита и тошноту. Болезненность в правом подреберье была гораздо менее выражена на 4 неделе исследования, а к 8 неделе жалобы на боли в правом подреберье предъявляли всего 12% пациентов в группе «Альфа-липон» против 52% в группе контроля, которые получали только стандартную терапию сахарного диабета. Увеличение размеров печени при объективном исследовании сохранялась у 40% пациентов группы контроля по сравнению с 4% больных 1 группы.

Также во время исследования оценивалась выраженность синдрома цитолиза (по уровню АЛТ и АСТ), а также динамика уровня билирубина.

Как видно из табл.5, у пациентов в двух исследуемых группах до начала лечения наблюдалось повышение уровня АЛТ, АСТ и незначительное повы-

шение уровня билирубина. К моменту окончания клинического исследования (на 8 неделе) была отмечена нормализация уровня всех изучаемых биохимических показателей в группе пациентов, принимавших, помимо стандартной терапии, препарат «Альфа-липон», по сравнению с контрольной группой, где уровни АЛТ, АСТ имели тенденцию к снижению, но нормальных значений не достигли. Что касается уровня билирубина, то на 8 неделе исследования в обеих группах наблюдались нормальные значения этого показателя.

Также в ходе исследования определялась динамика средних значений сахара крови на фоне терапии по группам (рис.1). Как видно из представленного рис.1, при добавлении к стандартной терапии сахарного диабета препарата «Альфа-липон» наблюдалось более выраженное, по сравнению с контрольной группой, снижение уровня сахара крови к 8 неделе наблюдения, что свидетельствует об эффективности препаратов альфа-липоевой кислоты (в частности, препарата «Альфа-липон») у пациен-

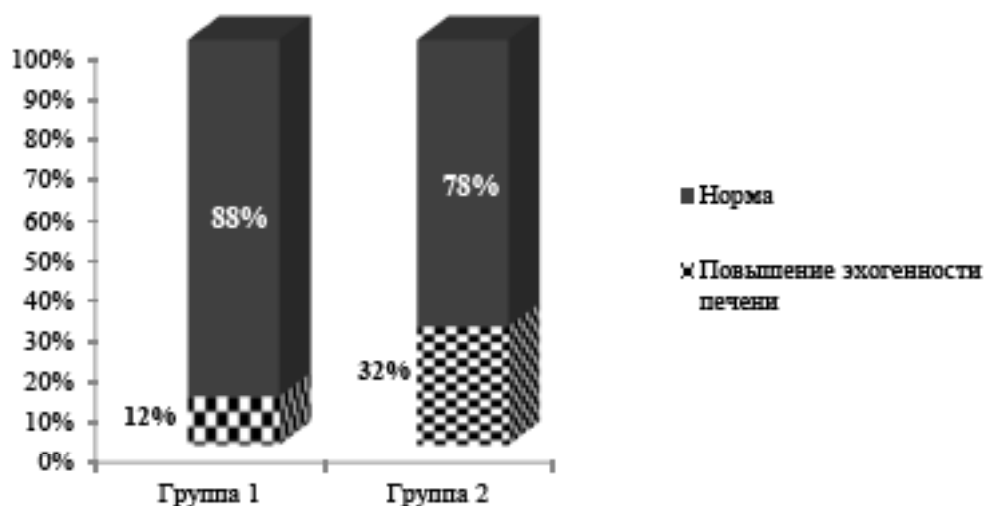


Рис.3 Частота встречаемости повышения эхогенности печени по группам после лечения

тов с сахарным диабетом.

Во время УЗИ органов брюшной полости, которое проводилось на 0 и 8 неделе исследования, оценивалась частота встречаемости повышения эхогенности печени. Так, у большинства пациентов обеих групп (64% пациентов 1 группы и 60% пациентов 2 группы), по данным УЗИ ОБП, до начала лечения наблюдалось повышение эхогенности печени (рис.2).

Во время контрольного ультразвукового исследования на 8 неделе отмечалось значительное снижение числа больных с повышением эхогенности печени в группе «Альфа-липон» (12%) против 32% в контрольной группе (рис.3).

Также в ходе лечения у всех пациентов оценивалась приверженность к лечению переносимость препаратов на основе жалоб и общеклинического обследования. Значимых побочных эффектов, из-за которых пациенты выбыли бы из исследования, отмечено не было. Все побочные эффекты были минимальной степени выраженности и не требовали отмены назначенного лечения. Так, у 2 человек в группе пациентов, принимавших Альфа-липон, наблюдалось кратковременное учащение стула. Все это позволило сделать вывод о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности препарата «Альфа-липон».

Выводы

1. Наиболее распространёнными поражениями печени при сахарном диабете в крымской популяций оказались повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и неалкогольный стеатогепатит.
2. Препарат альфа-липоевой кислоты «Альфа-

липон» оказался эффективным средством для лечения пациентов с сочетанием сахарного диабета и цитолитического синдрома, оказывая положительное влияние на биохимические показатели (уровень АЛТ, АСТ, билирубина), сахар крови и способствуя более быстрому устранению симптомов астено-вегетативного, диспептического и болевого синдромов с хорошим профилем безопасности и переносимости.

Литература

1. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 87. – № 1. – P. 4–14.
2. Gregg E.W., Cadwell B.L., Cheng Y.J. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – № 12. – P. 2806–2812.
3. Клиническая эндокринология. Руководство / Н. Т. Старкова. — издание 3-е переработанное и дополненное. — Санкт-Петербург: Питер, 2002. — 576 с. — («Спутник Врача»).
4. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Е.В. Доскина, Н.А. Черникова // Клинические рекомендации для практикующих врачей. — М., 2007.
5. Звенигородская А.А. Клинико-лабораторные изменения печени у больных с инсулинорезистентностью / А.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // *Рус. мед. журн.* – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 15–22.
6. Porepa L. et al. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease // *CMAJ.* – 2010.
7. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // *Здоров'я України.* – 2009. – № 6/1. – С. 7–10.
8. Logunov A.S., Isakova Z.S., Bakumenko M.S., Iutanova I.I. Treatment of chronic liver disease with lipoic acid. *Klin Med (Mosk).* 1967 Aug; 45(8): 58–61.
9. Möller E., Brinkmann W., Weber O. Treatment of chronic liver diseases with thioctic acid. *Med Klin.* 1967 Mar 10; 62(10): 380–4.
10. Подымова С.А. Современные возможности клинического применения альфа-липоевой кислоты у больных хроническими заболеваниями печени. *Фармацевтический вестник.* 2005. № 11. С. 37–38.

Коморбідність цукрового діабету і захворювань печінки

І.Л.Кляритська, О.В. Максимова

Стаття присвячена питанням поєднання захворювань печінки і цукрового діабету. Оцінена поширеність такої коморбідності в кримській популяції. Наведено результати дослідження з вивчення ефективності та переносимості використання препарату «Альфа-ліпон» в групі пацієнтів з цукровим діабетом та цитолітичним синдромом.

The combination of diabetes and liver disease

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova

The article deals with the combination of liver disease and diabetes. Prevalence of such comorbidity in the Crimean population is estimated. The results of a study on the efficacy and tolerability of the drug "Alpha lipon" in the group of patients with diabetes and cytolytic syndrome are discussed.