



# Поражение печени при сахарном диабете 1-го типа

А.О. Буеверов<sup>1,2,\*</sup>, А.В. Зилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

**Цель обзора.** Представить данные о распространенности, патогенезе, диагностике и лечении гепатологических осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД 1).

**Основные положения.** СД 1 существенно чаще служит причиной поражения печени, чем традиционно считается. На сегодня у больных СД 1 описано три варианта печеночной патологии: стеатоз, гликогеновая гепатопатия и диабетический гепатосклероз, при этом два последних, по-видимому, являются патогномичными для этого типа диабета. Патогенез рассматриваемых заболеваний сложен и не до конца изучен. Важным его звеном выступает нефизиологическое поступление инсулина в ткани, особенно в условиях значительных колебаний гликемии, вероятно наличие определенной генетической предрасположенности. Основным методом профилактики и лечения всех рассматриваемых состояний — адекватный гликемический контроль. Представление практикующих врачей о вариантах поражения печени при СД 1 позволяет избежать назначения неоправданных исследований и неэффективных лекарственных препаратов.

**Заключение.** Как эндокринологи, так и интернисты должны быть осведомлены о возможности вовлечения печени в патологический процесс при СД 1, что позволит улучшить результаты лечения пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, печень, стеатоз, гликогеновая гепатопатия, диабетический гепатосклероз

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Буеверов А.О., Зилов А.В. Поражение печени при сахарном диабете 1-го типа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-7-13>

## Liver Damage in Type 1 Diabetes Mellitus

Aleksey O. Bueverov<sup>1,2,\*</sup>, Aleksey V. Zilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Aim.** An up-to-date review of the prevalence, pathogenesis, diagnosis and management of hepatological complications of type 1 diabetes mellitus (T1D).

**Key points.** Diabetes type 1 causes a markedly more common liver injury than traditionally assumed. Three types of hepatic damage have been described to date in T1D patients, steatosis, glycogen hepatopathy and diabetic hepatosclerosis, with the latter two apparently pathognomonic of this diabetes type. Their pathogenesis is complex and not fully understood. Its important link is a likely inherited non-physiological insulin supply to the tissue, especially at marked glycaemic fluctuations. An adequate glycaemic control is the main prevention and treatment measure in these conditions. The practitioner's understanding of liver damage in T1D is an earnest to avoid unnecessary tests and ineffective medications.

**Conclusion.** Both endocrinologists and internists ought to contemplate the possibility of liver involvement in T1D for improving the patient outcomes.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, liver, steatosis, glycogen hepatopathy, diabetic hepatosclerosis.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Bueverov A.O., Zilov A.V. Liver Damage in Type 1 Diabetes Mellitus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-7-13>

В то время как патология печени при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), представленная преимущественно неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), хорошо изучена, состояние печени

при сахарном диабете 1-го типа (СД 1) остается в тени других органов-мишеней.

Вместе с тем поражение печени при СД 1 нельзя игнорировать ввиду нескольких обстоятельств.

Во-первых, заболевания печени, прежде всего НАЖБП, в условиях хронической гипергликемии могут прогрессировать, что обуславливает развитие таких жизнеугрожающих состояний, как цирроз и гепатоцеллюлярный рак. Значимые патологические изменения печеночной ткани при СД 1 подтверждены на экспериментальных моделях [1]. Во-вторых, отсутствие четких представлений о вариантах поражения печени при СД 1 ведет к назначению неоправданных и часто дорогостоящих исследований и неэффективных лекарственных препаратов. Наконец, отклонения «печеночных» лабораторных показателей могут служить первым сигналом неадекватного гликемического контроля, влияющего на все органы-мишени, в том числе и на структуру и функцию печени. В перекрестном обсервационном исследовании, включившем 45 519 взрослых больных СД 1, отмечено повышение активности печеночных ферментов в 19,8 % случаев, что коррелировало с повышенным сердечно-сосудистым риском и с худшим контролем гликемии [2].

Все вышеупомянутое определяет целесообразность детального рассмотрения нозологических форм, о которых недостаточно осведомлены как эндокринологи, так и гастроэнтерологи.

### Стеатоз печени

Хотя накопление жира в печени у пациентов с СД 1 описано более 80 лет назад [3], роли НАЖБП при этой нозологической форме уделяется несравнимо меньше внимания по сравнению с СД 2. Это обусловлено существенным преобладанием СД 2 в общей структуре больных диабетом, тесной ассоциацией СД 2 с ожирением, а также сосредоточением врачей на «классических», часто наблюдающихся осложнениях СД 1.

Остается открытым вопрос доминирующей причины развития НАЖБП при СД 1. С одной стороны, очевидным представляется влияние неадекватного гликемического контроля. Вероятно, нефизиологическое поступление инсулина у пациента с СД 1 также играет свою роль в развитии структурных и функциональных нарушений. С другой стороны, нельзя исключать определенную генетическую предрасположенность, поскольку стеатоз выявляется и у пациентов с компенсированным диабетом [4]. На момент написания статьи нам не удалось обнаружить публикации, посвященные изучению генетической основы рассматриваемой проблемы.

Инсулинорезистентность (ИР), являющаяся одним из ключевых патогенетических звеньев СД 2, весьма часто встречается и у больных СД 1. У 12–61 % пациентов наблюдается снижение чувствительности тканей к инсулину. Помимо этого, о наличии у этих пациентов ИР косвенно свидетельствует высокая частота выявления компонентом метаболического синдрома при СД 1 — от 20 до 50 % [4–6]. В недавно опубликованной работе M. de Vries et al. констатируется наличие

НАЖБП (по данным как инвазивных, так и неинвазивных методов диагностики) у 19,3 % в общей популяции и у 22,0 % взрослых больных СД 1 [7]. Как наличие НАЖБП усиливает ИР, так и снижение чувствительности тканей к инсулину тесно ассоциировано с НАЖБП [8]. ИР проявляется подавлением синтеза АТФ, активизацией оксидативного стресса, а также нарушениями метаболизма жира и гликогена в печени. Более того, показано, что у пациентов с СД 1 модификация образа жизни или применение метформина повышает чувствительность тканей к инсулину на 20–60 % [9].

Рассматривая физиологические эффекты инсулина, необходимо отметить, что помимо стимуляции синтеза гликогена и подавления глюконеогенеза он увеличивает экспрессию стерол-регулирующих элемент-связывающих протеинов (SREBPs) в гепатоцитах. SREBPs представляют собой семейство транскрипционных факторов, вовлеченных в синтез и захват холестерина, жирных кислот, триглицеридов и фосфолипидов. Высокая концентрация глюкозы, независимо от инсулина, стимулирует SREBP-1с, необходимого для экспрессии глюкокиназы и пируваткиназы печеночного типа, синтазы жирных кислот и ацетил-СоА-гидролазы. Инсулин также индуцирует экспрессию изоформы печеночного X-рецептора LXR $\alpha$ , играющей важную роль в активации генов липогенеза. С практической позиции необходимо представлять, что любые отклонения от физиологического соотношения, будь то гипо- или гиперинсулинемия, ведут к активации накопления триглицеридов в печени [4, 9].

Большинство исследований, оценивающих накопление жира в печени у взрослых и детей с СД 1, основано на данных УЗИ, не позволяющего определить стеатоз количественно [10–12]. Кроме того, надежные УЗ-признаки жировой инфильтрации печени проявляются при ее наличии как минимум в 1/3 гепатоцитов, тогда как патологическим считается отложение жира более чем в 5 % клеток [4, 13]. Более того, были опубликованы данные о сниженном накоплении липидов в печени у этих пациентов [14]. Гистологическое исследование выраженности стеатоза и сопутствующего ему воспаления выполнено на небольших выборках [4]. Магнитно-резонансное определение протонной плотности фракции жира дает возможность количественной оценки, но характеризуется высокой стоимостью и доступно лишь в немногих медицинских учреждениях [8, 15].

У детей и подростков печеночный стеатоз наблюдается относительно редко (4,5–11,3 %) и ассоциирован с более высокими значениями HbA1c [11]. У взрослых частота обнаружения НАЖБП на фоне СД 1 значительно более высока. Так, по данным S. Gaiani et al., сочетание этих нозологических форм отмечено в 24 % случаев, при этом у пациентов с НАЖБП был более высокий индекс массы тела [12]. G. Targher et al. выявили стеатоз у 44,4 % пациентов, которые характеризовались

преобладанием мужского пола, большей длительностью диабета, более высоким HbA1c, более низкой клубочковой фильтрацией, а также повышенной частотой альбуминурии. Эти больные были старше (47 и 37 лет соответственно), чаще имели ожирение и метаболический синдром [16]. В следующей работе той же группы авторов констатирована еще большая частота НАЖБП – 53,1 % при практически аналогичной совокупности ассоциированных состояний [17]. Таким образом, можно утверждать, что частота выявления НАЖБП при СД 1 не ниже, чем в общей популяции, но, видимо, и не выше [18].

В клинической практике в качестве простого, но довольно надежного индикатора гепатоцеллюлярного повреждения при НАЖБП рассматривается повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), хотя корреляция между наличием стеатогепатита и сывороточными маркерами цитолиза наблюдается не всегда [13, 19, 20]. Повышенная активность АлАТ отмечается у 10–35 % больных СД 1, но, помимо стеатогепатита, она может быть обусловлена и другими причинами [21, 22]. Для косвенной оценки прогрессирования фиброза печени весьма ценным оказывается определение соотношения аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы (АсАТ/АлАТ). Активность АсАТ, превышающая таковую АлАТ более чем в 1,3 раза при условии исключения злоупотребления алкоголем, с высокой степенью достоверности позволяет предположить наличие септального фиброза или цирроза печени. К другим часто выявляемым отклонениям относятся повышенные уровни  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, ферритина, триглицеридов [23, 24]. Тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия могут указывать на прогрессирование портальной гипертензии и декомпенсацию цирроза.

Помимо риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, НАЖБП у больных СД 1 сопряжена с повышенной частотой сердечно-сосудистых осложнений. Многофакторный анализ подтвердил роль НАЖБП в отсутствие зависимости от других факторов, таких как возраст, пол, курение, длительность диабета, уровень HbA1c и холестерина липопротеинов низкой плотности, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации и наличие метаболического синдрома [17]. Следовательно, можно предположить, что НАЖБП способствует прогрессированию атеросклероза. По-видимому, основная роль в патогенезе принадлежит гиперпродукции при стеатогепатите провоспалительных и протромбогенных факторов с последующим их выходом в системную циркуляцию и повреждением сосудистого эндотелия. В качестве дополнительного механизма может рассматриваться усиленная экскреция из печени в кровотоки липопротеинов очень низкой плотности, обусловленная необходимостью элиминации избытка печеночных триглицеридов [23, 24]. Помимо сердечно-сосудистой патологии, НАЖБП независимо повышала

вероятность таких осложнений СД 1, как ретинопатия и хроническая болезнь почек [18].

Принципы лечения НАЖБП при СД 1 аналогичны таковым у пациентов без диабета. Рекомендуются модификация образа жизни путем снижения потребления насыщенных жиров и быстросусвояемой фруктозы в сочетании с физической активностью. Эти меры ведут к уменьшению пула висцерального жира даже в отсутствие снижения массы тела [13, 23, 24]. Что касается фармакотерапии, то ее возможности ограничены. Систематический обзор лекарственных средств при НАЖБП продемонстрировал весьма неоднозначные результаты для практически всех основных препаратов (сахароснижающих, антиоксидантных, гиполипидемических и т.д.) [25]. В то же время, как указывалось выше, лечение метформином, наряду с модификацией образа жизни, значимо уменьшает инсулинорезистентность, являющуюся важнейшим патогенетическим звеном НАЖБП [10]. В качестве весьма перспективного класса лекарственных средств рассматриваются агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа, однако при СД 1 они противопоказаны.

#### Гликогеновая гепатопатия

Под термином «гликогеновая гепатопатия» (ГГ) обычно понимается сочетание плохо контролируемого СД 1, значительного подъема сывороточных аминотрансфераз и инфильтрации печени гликогеном по данным гистологического исследования [26–29]. Подобное состояние у детей, сочетающееся с задержкой роста, гепатомегалией, гиперкортицизмом и задержкой полового созревания впервые было описано Р. Маугиас в 1930 г. [30]. В настоящее время классический синдром Мориака практически не встречается благодаря ранней диагностике и своевременному началу лечения СД 1 у детей. Однако дальнейшие наблюдения показали, что лежащая в основе синдрома Мориака ГГ может развиваться также у подростков и взрослых, при этом в отсутствие яркой клинической симптоматики своевременная диагностика вызывает затруднения [31, 32].

Накопленные данные позволяют констатировать, что чем лучше осуществляется гликемический контроль, тем меньше вероятность развития ГГ. Характерно, что суточные дозы инсулина, получаемые пациентами с ГГ, значительно превышают таковые у лиц с отсутствием этого осложнения (в среднем 1,33 Ед/кг) [28, 33, 34]. Риск перегрузки печени гликогеном существенно возрастает при повторных эпизодах кетоацидоза, поскольку лечение последнего предусматривает внутривенное введение высоких доз инсулина [35].

В качестве основного патогенетического механизма ГГ рассматриваются значительные колебания уровней инсулина и глюкозы, ведущие к избыточному захвату последней гепатоцитами и последующему ее фосфорилированию [33]. В цитоплазме гепатоцитов глюкоза под действием глюкокиназы

необратимо превращается в глюкозо-6-фосфат. Далее глюкозо-6-фосфат полимеризуется с помощью гликогенсинтазы с формированием и аккумуляцией в печени гликогена. При этом гиперпродукция гликогена некоторое время сохраняется после снижения сывороточной концентрации инсулина. Неактивная форма гликогенсинтазы конвертируется в активную под действием фосфатазы, активность которой зависит от уровня глюкозы, а концентрация — от уровня инсулина. Таким образом, синтез гликогена в печени определяется как гипергликемией, так и гиперинсулинемией, что часто наблюдается у пациентов с нестабильным течением диабета, получающими высокие дозы инсулина [26, 32, 34]. Упрощенная схема, отражающая эффекты инсулина и глюкозы на накопление гликогена и жира в печени, представлена на рисунке 1.

Явные клинические проявления ГГ могут отсутствовать, а могут маскироваться симптомами диабетического кетоацидоза: слабостью, абдоминальной болью, рвотой, одышкой. При объективном исследовании нередко обнаруживается значительно увеличенная, чувствительная при пальпации печень. Лабораторные данные, как правило, отражают декомпенсацию СД: выраженная гипергликемия,

повышение гликозилированного гемоглобина, метаболический ацидоз и др. Поражение печени демонстрируют умеренно или значительно повышенная активность АлАТ и АсАТ (45–4000 ед/л), часто наряду с  $\gamma$ -глутамилтранспептидазой; активность щелочной фосфатазы остается в пределах нормы или незначительно превышает ее [31]. В ряде случаев ГГ сопровождается дислипидемией с преобладанием атерогенных фракций липидов.

УЗИ и КТ подтверждают наличие гепатомегалии, при этом другие патологические изменения, такие как признаки фиброза, цирроза, портальной гипертензии, очаговые образования, отсутствуют. Вместе с тем выраженное увеличение печени в сочетании с повышенной экзогенностью паренхимы при УЗИ не позволяет надежно отличить гликогенотоз от стеатоза [35]. КТ в венозную фазу определяет симметричную гепатомегалию, по показателям плотности отличную от стеатоза, сосудистых поражений и злокачественной инфильтрации. Так, при ГГ плотность печеночной ткани, как правило, повышена, тогда как при НАЖБП — понижена [36]. М. Saikusa et al. в качестве надежного метода дифференциальной диагностики ГГ от стеатоза печени предлагают магнитно-резонансную

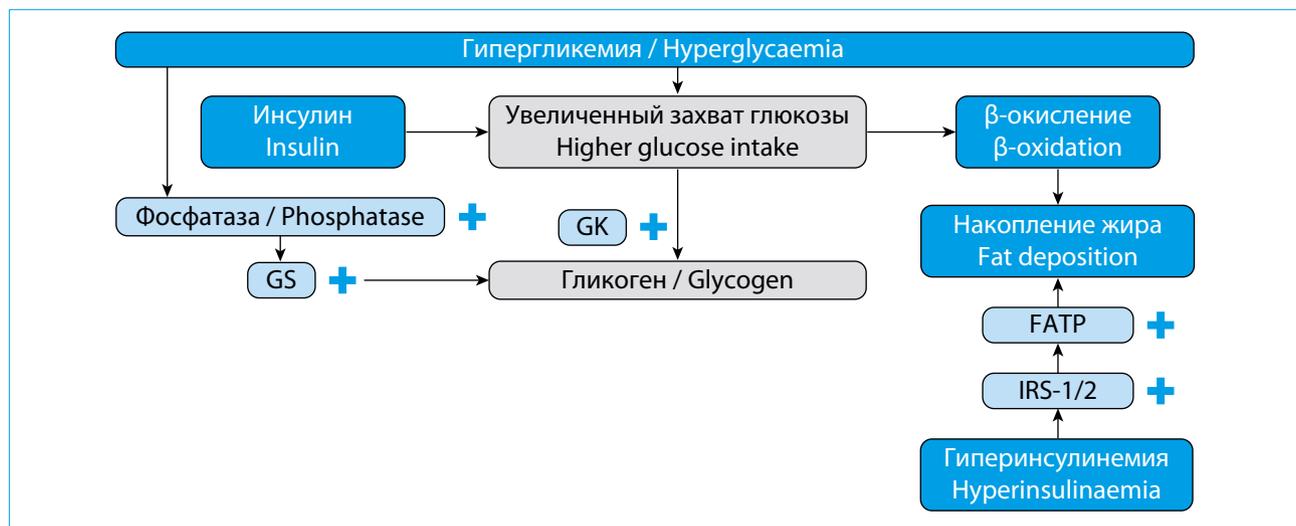


Рис. 1. Влияние инсулина и гипергликемии на накопление гликогена и жира в печени

Под воздействием инсулина глюкоза более активно проникает в клетки печени и под действием гликогенсинтазы запасается в виде гликогена. Инсулин также активирует фосфопротеинфосфатазу, которая в дальнейшем дефосфорилирует гликогенфосфорилазу и делает ее неактивной. Таким образом блокируется распад гликогена. Параллельно с вышеуказанным процессом накопления гликогена гиперинсулинемия, блокируя гормонзависимые липазы, приводит к накоплению жира в ткани печени.

Сокращения: GK — глюкокиназа, GS — гликогенсинтаза, IRS — субстрат инсулинового рецептора, FATP — транспортные белки жирных кислот

Fig. 1. Effect of insulin and hyperglycaemia on hepatic glycogen and fat accumulation

Insulin facilitates a higher glucose intake by liver cells, where it transforms to glycogen deposits with glycogen synthase. Insulin also activates phosphoprotein phosphatase that dephosphorylates and inhibits glycogen phosphorylase, thus breaking the glycogen catabolism. Hyperinsulinaemia induces fat deposition in liver by inhibiting hormone-dependent lipases, which parallels the glycogen accumulation process.

Abbreviations: GK, glucokinase; GS, glycogen synthase; IRS, insulin receptor substrate; FATP, fatty acid transport protein

томографию с градиентным двойным эхо-изображением [37]. Содержание гликогена в печени может быть также оценено магнитно-резонансным методом с  $^{13}\text{C}$  глюкозой [38].

В биоптатах печени значимые стромально-паренхиматозные патологические изменения не выявляются. Видны увеличенные гепатоциты с четко отграниченной бледной цитоплазмой. Единичные клетки находятся в разных стадиях апоптоза. Основной характеристикой служит диффузная гликогеновая инфильтрация, подтверждаемая окраской Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция). Кроме гликогена положительную реакцию могут давать такие ШИК-положительные вещества, как кислые и нейтральные мукополисахариды, мукопротеины, гликопротеины и др. После обработки амилазой окрашивание препаратов не происходит, что позволяет идентифицировать гликоген в качестве инфильтрирующей субстанции. Незначительное число гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии (5–10 %) в отсутствие воспаления не исключает диагноз ГГ [26, 31, 35].

Дифференцировать ГГ приходится в первую очередь с НАЖБП. Если для первой типичны аминотрансферазные «вспышки», вторая характеризуется персистирующим, как правило, незначительным или умеренным цитолизом. Проявления ГГ, в отличие от стеатоза печени, довольно быстро редуцируют после нормализации гликемии. Кроме того, даже многократно рецидивирующая ГГ, по видимому, не приводит к фиброзу и тем более циррозу печени. Значительно повышенная активность аминотрансфераз требует исключения вирусного, аутоиммунного, лекарственного гепатита, а также наследственных гликогенозов, протекающих с поражением печени [35]. Во всех неясных диагностических ситуациях целесообразно выполнение пункционной биопсии печени.

Для ГГ характерно острое рецидивирующее течение, быстро — в течение дней-недель — разрешающееся на фоне адекватной инсулинотерапии, но с тенденцией к возобновлению при нарушении гликемического контроля. К.Е. Imtiaz et al. указывают, что установка инсулиновой помпы является оптимальным методом лечения у детей и подростков, ведущим к предотвращению не только резких колебаний сывороточного уровня глюкозы, но и рецидивов ГГ [26].

В отличие от НАЖБП, ГГ — полностью обратимое состояние при условии проведения адекватной инсулинотерапии. Редукция клинической симптоматики и лабораторных показателей, как правило, наблюдается в течение нескольких дней после нормализации гликемии [26, 35, 39]. Описаны случаи успешной трансплантации поджелудочной железы при рецидивирующем течении ГГ [40].

### Диабетический гепатосклероз

Идентификация новой формы поражения печени при СД была осуществлена на основании

аутопсийных данных [41–44]. Гистологически диабетический гепатосклероз (ДГ) представлен отложениями коллагена в синусоидах и формированием базальной мембраны, отсутствующей в норме. При этом признаки стеатоза и других характерных для СД патологических изменений печени отсутствуют. ДГ описан как при СД 1, так и при СД 2 с длительным анамнезом и наличием других патологических микрососудистых изменений, преимущественно нефропатии [42–44]. Последнее позволяет рассматривать ДГ в качестве печеночной диабетической микроангиопатии. Из лабораторных показателей наиболее типично персистирующее повышение активности щелочной фосфатазы (до 83 % случаев), дающее основание предположить данный диагноз при исключении причин внутрипеченочного холестаза — лекарственного, аутоиммунного, алкогольного и т.д. Наряду с щелочной фосфатазой отмечается повышение  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, умеренно — АлАТ и АсАТ. Возможно незначительное увеличение сывороточной концентрации билирубина [43, 45].

Поскольку подтверждение ДГ требует обязательного гистологического исследования, его истинная распространенность, клиническое течение и прогностическое значение остаются плохо изученными. Наблюдение R.J. King et al., основанное на парных биопсиях печени с разницей в 10 лет у 50-летней женщины, страдающей СД 1 в течение 24 лет, продемонстрировало медленную прогрессию синусоидального склероза без формирования фиброзных септ [43]. Пациенты с ДГ тем не менее требуют наблюдения. Во-первых, при многолетнем течении болезни нельзя исключить риск развития портальной гипертензии, во-вторых, его развитие в определенной степени отражает динамику других микрососудистых осложнений. Первое обстоятельство определяет целесообразность выполнения общего анализа крови и УЗИ органов брюшной полости с интервалом в 1 год. При обнаружении тромбоцитопении, спленомегалии, расширения воротной и/или селезеночной вены показано проведение ЭГДС для исключения варикозного расширения вен пищевода [45].

Подходы к лечению ДГ не имеют принципиальных отличий от таковых при других сосудистых осложнениях СД и включают контроль гликемии и артериального давления, прекращение курения, а также назначение гиполипидемических препаратов.

### Закключение

СД 1 непосредственно может приводить к развитию как минимум трех заболеваний печени: НАЖБП, ГГ и ДГ. Хотя чаще всего жизненный прогноз больных определяется «классическими» осложнениями, роль поражения печени, видимо, остается недооцененной. Так, в лонгитудинальном исследовании D.J. Harman et al. из 4644 больных

СД 1 у 57 (1,2 %) была выполнена биопсия печени. У последних в 53,1 % случаев обнаружен стеатоз, у 20,4 % — стеатогепатит; в 73,5 % биоптатов выявлен фиброз, а у 14 пациентов (24,5 %) — цирроз печени. Частота неблагоприятных исходов, опосредованных наличием патологии печени, была сопоставима в группах СД 1 и СД 2 [46].

В настоящем обзоре мы рассмотрели только болезни, имеющие четкую патогенетическую ассоциацию с СД 1. При этом следует помнить о возможности наличия у пациента самостоятельных нозологических форм, находящихся

во взаимоотношениях с диабетом, таких как хронический гепатит С, алкогольная болезнь печени, наследственный гемохроматоз, аутоиммунный и лекарственный гепатит. Выявление этих заболеваний обуславливает необходимость внесения соответствующих корректив в программу лечения. На сегодня можно констатировать, что патология печени при СД 1 весьма разнообразна и требует своевременной диагностики. Многие вопросы остаются открытыми, следовательно, проблема оставляет поле деятельности для дальнейших исследований.

### Литература / References

- Jiang S., Tang X., Wang K., Liang Y., Yan Qian Y., Lu C., et al. Hepatic functional and pathological changes of type 1 diabetic mice in growing and maturation time. *J Cell Mol Med.* 2019;23(8):5794–807. DOI: 10.1111/jcmm.14504
- Stadler M., Bollow E., Fritsch M., Kerner W., Schuetz-Fuhrmann I., Krakow D., et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: a multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(8):1171–8. DOI: 10.1111/dom.12929
- Connor C.L. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol.* 1938;14(3):347–64.
- Regnell S.E., Lernmark Å. Hepatic steatosis in type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2011 Winter;8(4):454–67. DOI: 10.1900/RDS.2011.8.454
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23:469–80. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Cusi K., Sanyal A.J., Zhang S., Hartman M.L., Bue-Valleskey J.M., Hoogwerf B.J., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1630–4. DOI: 10.1111/dom.12973
- de Vries M., Westerink J., Kaasjager K.H.A.H., de Valk H.W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3842–53. DOI: 10.1210/clinem/dgaa575
- Sviklāne L., Olmane E., Dzērve Z., Kupčs K., Pīrāgs V., Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index predict non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;33(1):270–6. DOI: 10.1111/jgh.13814
- Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(12):1629–39. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.09.002
- Rashid M., Roberts E.A. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):48–53. DOI: 10.1097/00005176-200001000-00017
- Al-Hussaini A.A., Sulaiman N., Al-Zahrani M., Alenzi A.S., Khan M. Prevalence of liver disease among type 1 diabetic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Oct;12:160. DOI: 10.1186/1471-2431-12-160
- Gaiani S., Avogaro A., Bombonato G.C., Bolognesi M., Amor F., de Kreutzenberg S.V., et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *J Ultrasound.* 2009;12(1):1–5. DOI: 10.1016/j.jus.2008.12.002
- Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B.C., Mostafa I., Bugianesi E., et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251
- Wolf P., Fellingner P., Pflieger L., Smajis S., Beiglböck H., Gajdošik M., et al. Reduced hepatocellular lipid accumulation and energy metabolism in patients with long standing type 1 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2019;9(1):2576. DOI: 10.1038/s41598-019-39362-4
- Llauradó G., Sevastianova K., Sädevirta S., Hakkarainen A., Lundbom N., Marju Orho-Melander M., et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):607–16. DOI: 10.1210/jc.2014-3050
- Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Zoppini G., Pichiri I., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol.* 2010;53(4):713–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.030
- Targher G., Pichiri I., Zoppini G., Trombetta M., Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med.* 2012;29(2):220–6. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03427.x
- Petit J.M., Pedro L., Guiu B., Duvillard L., Bouillet B., Jooste V., et al. Type 1 diabetes is not associated with an increased prevalence of hepatic steatosis. *Diabet Med.* 2015;32(12):1648–51. DOI: 10.1111/dme.12805
- Mofrad P., Contos M.J., Haqwa M., et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37(6):1286–92. DOI: 10.1053/jhep.2003.50229
- West J., Brousil J., Gazis A., Jackson L., Mansell P., Bennett A., et al. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM.* 2006;99(12):871–6. DOI: 10.1093/qjmed/hcl116
- Leeds J.S., Forman E.M., Morely S., Scott A.R., Tesfaye S., Sanders D.S. Abnormal liver function tests in patients with type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. *Diabet Med.* 2009;26:1235–41. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02839.x
- Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330–44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
- Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32–42. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.147
- Wong V.W., Chan R.S., Wong G.L., Cheung B.H., Chu W.C., Yeung D.K., et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2013;59:536–42.
- Lombardi R., Onali S., Thorburn D., Davidson B.R., Gurusamy K.S., Tsochatzis E., et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011640. DOI: 10.1002/14651858.CD011640.pub2
- Imtiaz K.E., Healy C., Sharif S., Drake I., Awan F., Riley J., et al. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes: an

- underrecognized condition. *Diabetes Care*. 2013;36(1):e6–7. DOI: 10.2337/dc12-1134
27. *Elzubeir A., Alam S., Sington J.* Image of the month: Mauriac variant: a rare complication of poorly controlled diabetes. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):76–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0826
  28. *Khoury J., Zohar Y., Shehadeh N., Saadi T.* Glycogenic hepatopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(2):113–8. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.02.006
  29. *Fujisaki N., Kosaki Y., Nojima T., Higaki T., Yamada T., Koga H., et al.* Glycogenic hepatopathy following attempted suicide by long-acting insulin overdose in patient with type 1 diabetes. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(5):1097–100. DOI: 10.1002/emp2.12093
  30. *Mauriac P.* Grosventre, hepatomegalie, trouble de la croissance chez les enfants diabetiques: traits depuis plusieurs années parl'insuline. *Gaz Hebl Sci Med Bordeaux*. 1930;26:402–10.
  31. *Torbenson M., Chen Y.Y., Brunt E., Gottfried M., Jakate S., Liu Y.-C., et al.* Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:508–13. DOI: 10.1097/00000478-200604000-00012
  32. *Giordano S., Martocchia A., Toussan L., Stefanelli M., Pastore F., Devito A., et al.* Diagnosis of hepatic glycogenosis in poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(6):882–8. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.882
  33. *Ferrer J.C., Favre C., Gomis R.R., Fernández-Novell J.M., Mar García-Rocha M., de la Iglesia N., et al.* Control of glycogen deposition. *FEBS Lett*. 2003;546(1):127–32. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00565-9
  34. *Murata F., Horie I., Ando T., Isomoto E., Hayashi H., Akazawa S., et al.* A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI. *Endocr J*. 2012;59:669–76. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0081
  35. *Irani N.R., Venugopal K., Kontorinis N., Lee M., Sinitah R., Bates T.R., et al.* Glycogenic hepatopathy is an under-recognized cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. *Int Med J*. 2015;45(7):777–9. DOI: 10.1111/imj.12807
  36. *Julián M.T., Alonso N., Ojanguren I., Pizarro E., Ballstar E., Puig-Domingo M., et al.* Hepatic glycogenosis: an underdiagnosed complication of diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015;6(2):321–5. DOI: 10.4239/wjd.v6.i2.321
  37. *Saikusa M., Yatsuga S., Tonan T., Koga Y.* Glycogenic hepatopathy and non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes patients. *Pediatr Int*. 2013;55:806–7. DOI: 10.1111/ped.12235
  38. *Petersen K.F., Price T.B., Bergeron R.* Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4656–64. DOI: 10.1210/jc.2004-0408
  39. *Abaci A., Bekem O., Unuvar T., Ozer E., Bober E., Arslan N., et al.* Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:325–8. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.002
  40. *Fridell J.A., Saxena R., Chalasani N.P., Goggins W.C., Powelson J.A., Cummings O.W., et al.* Complete reversal of glycogen hepatopathy with pancreas transplantation: two cases. *Transplantation*. 2007; 83:84–6. DOI: 10.1097/01.tp.0000239510.27872.07
  41. *Mendoza M., Younossi Z.* Diabetic hepatosclerosis: a novel entity or a rare form of nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatology* 2006;44:1362–3. DOI: 10.1002/hep.21349
  42. *Chen G., Brunt E.M.* Diabetic hepatosclerosis: a 10-year autopsy series. *Liver Int*. 2009;29:1044–50. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01956.x
  43. *King R.J., Harrison L., Gilbey S.G., Santhakumar A., Wyatt J., Jones R., et al.* Diabetic hepatosclerosis: another diabetes microvascular complication? *Diabet Med*. 2016;33:e5–7. DOI: 10.1111/dme.12898
  44. *Hamed A.E., Elwan N., Naquib M., Elwakil R., Gamal Esmat G., Kassas M.E., et al.* Diabetes association with liver diseases: an overview for clinicians. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(3):274–80. DOI: 10.2174/1871530318666181116111945
  45. *Nazzari E., Grillo F., Celiento T., Picciotto A., Ferone D., Murialdo M., et al.* Diabetic hepatosclerosis presenting with severe cholestasis. *Diabetes Care*. 2013;36(12):e206. DOI: 10.2337/dc13-1762
  46. *Harman D.J., Kaye P.V., Harris R., Ayako Suzuki A., Anastasios Gazis A., Aithal G.P.* Prevalence and natural history of histologically proven chronic liver disease in a longitudinal cohort of patients with type 1 diabetes. *Hepatology*. 2014;60(1):158–68. DOI: 10.1002/hep.27098

### Сведения об авторах

**Буверов Алексей Олегович\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

**Зилов Алексей Вадимович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: avzilov@hotmail.com; 119435, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>

### Information about the authors

**Aleksey O. Bueverov\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Contact information: bcl72@yandex.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

**Aleksey V. Zilov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: avzilov@hotmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>

Поступила: 02.02.2021 Принята: 03.03.2021 Опубликована: 30.04.2021  
Submitted: 02.02.2021 Accepted: 03.03.2021 Published: 30.04.2021

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author