

ლევან ბენაშვილი, თამარ თურმანიძე, ევგენი ასათიანი
შაქრიანი დიაბეტის და ღვიძლის არალკოჰოლური ცხიმოვანი დაზიანების როლი
ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებაში
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკური ანატომიისა და ოპერაციული
ქირურგიის დეპარტამენტი, საქართველო

LEVAN BENASHVILI, TAMAR TURMANIDZE, EVGENI ASATIANI

ROLE OF DIABETES AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE FOR HCC DEVELOPMENT

Tbilisi State Medical University, Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Georgia

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and is a leading cause of cancer-related death worldwide. Despite advances in prevention techniques, screening, and new technologies in both diagnosis and treatment, incidence and mortality continue to rise. Cirrhosis remains the most important risk factor for the development of HCC regardless of etiology. Chronic medical conditions such as diabetes mellitus and obesity increase the risk of HCC. Diabetes mellitus directly affects the liver because of the essential role the liver plays in glucose metabolism. It can lead to chronic hepatitis, fatty liver, liver failure, and cirrhosis.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Cirrhosis, α -fetoprotein, Diabetes mellitus.

ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC) არის ღვიძლის ყველაზე გავრცელებული პირველადი ავთვისებიანი სიმსივნე და არის კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილის წამყვანი მიზეზი მთელ მსოფლიოში [1]. საერთო სტატისტიკა გამოიყურება შემდეგნაირად [2,26,28]:

- მსოფლიოში 800,000-ზე მეტი ადამიანი ყოველწლიურად ავადდება HCC-ით და დაახლოებით 700,000 იღუპება ამ დაავადებით.
- HCC არის მე-6 ყველაზე გავრცელებული კიბო მსოფლიოში.
- HCC არის კიბოს სიკვდილიანობის მე-3 წამყვანი მიზეზი მსოფლიოში.
- HCC-ის საერთო სიხშირე დაახლოებით სამჯერ უფრო მაღალია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში.

პრევენციის, სკრინინგისა და ღიაგნოზისა და მკურნალობის ახალი ტექნოლოგიების მიღწევების მიუხედავად, შემთხვევების და სიკვდილიანობის რაოდენობა კვლავ იზრდება. ციროზი რჩება ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკის ფაქტორი HCC-ს განვითარებისათვის ეტიოლოგიის მიუხედავად. B და C ჰეპატიტი ციროზის განვითარებისათვის არის დამოუკიდებელი რისკ ფაქტორები, ხოლო ალკოჰოლის მოხმარება რჩება მნიშვნელოვან დამატებით რისკ-ფაქტორად მრავალ ქვეყანაში [27], რადგან ალკოჰოლის ბოროტად გამოყენება ხუთჯერ მეტია ვიდრე B და C ჰეპატიტის ვირუსის გავრცელება. ბევრ მსხვილ ევროპულ ქალაქში OLT (ღვიძლის ორტოტოპიული გადანერგვა) ხელმისაწვდომია პაციენტებისთვის, როგორც ქვეყანაში ჩამოსული, ასევე მკვიდრი მოსახლეობისთვის [4]. მკურნალობის დამატებითი მეთოდები მოიცავს ტრანსარტერიულ ლოკალურ ქიმიოემბოლიზაციას, რადიაციულ, მიკროტალღოვან აბლაციას, კანქვეშა ეთანოლის ინექციას, კრიოაბლაციას, რადიაციულ თერაპიას, სისტემურ ქიმიოთერაპიას და მოლეკულურ მიზნობრივ თერაპიას. მკურნალობის მეთოდის შერჩევა ემყარება სიმსივნის ზომას, ადგილმდებარეობას, ექსტრაჰეპატურ გავრცელებას და ღვიძლის ძირითადი ფუნქციების მდგომარეობას [31,32]. HCC არის აგრესიული კიბო, რომელიც ჩნდება ციროზის ფონზე და ჩვეულებრივ ვლინდება პირველ ეტაპებზე. HCC შეიძლება თავიდან იქნას აცილებული, თუ მიიღება შესაბამისი ზომები, მათ შორის B ჰეპატიტის ვირუსის სანინააღმდეგო ვაქცინაცია, სისხლის პროდუქტების უნივერსალური სკრინინგი, უსაფრთხო ინექციის პრაქტიკის გამოყენება და ალკოჰოლისა და ნარკოტიკების ინტრავენური მოხმარებლების მკურნალობა, განათლება და ანტივირუსული თერაპიის დანერგვა. მიუხედავად იმისა, რომ OLT რჩება ერთადერთ სამკურნალო ქირურგიულ პროცედურად, ორგანოთა დეფიციტი გამორიცხავს მის ხელმისაწვდომობას HCC-ით დაავადებული მრავალი პაციენტისთვის. დღესდღეისობით სამეცნიერო შრომებში აღნიშნულია HCC გამომწვევი რისკის ფაქტორები როგორცაა: ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტი B (HBV); ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტი C (HCV); ციროზი (ზოგჯერ ცხოვრების წესის არჩევის გამო); ტიპი 2 დიაბეტი; უალკოჰოლო ცხიმოვანი ღვიძლის დაავადება (NAFLD); უალკოჰოლო სტეატოჰეპატიტი (NASH); პირველადი ბილიარული ციროზი (PBC); თამბაქოს მოხმარება [6,7].

ამასთანავე აღინიშნება, რომ 50 წელზე მეტი ასაკის პაციენტთა 60 პროცენტი ღიაბეტით დაავადებულია ან ითვლება, რომ სიმსუქნეს აქვს NASH (nonalcoholic steatohepatitis) ადგილი [16,30]. ქრონიკული პათოლოგიის პირობები, როგორცაა შაქრიანი ღიაბეტი და სიმსუქნე, ზრდის HCC-ის რისკს, უშუალოდ შაქრიანი ღიაბეტი გავლენას ახდენს ღვიძლზე, რადგან ღვიძლი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს გლუკოზის მეტაბოლიზმში. ამან შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული ჰეპატიტი, ღვიძლის ცხიმოვანი დაზიანება, ღვიძლის უკმარისობა და ციროზი. ღიაბეტი არის დამოუკიდებელი HCC-ის რისკის ფაქტორი [8,19].

HCV (C ვირუსული ჰეპატიტი) და NASH-თან დაკავშირებული HCC გამო ღვიძლის გადანერგვა გაიზარდა თითქმის ოთხჯერ 2002 წლიდან 2012 წლამდე [9,10,11,12]. 2006 წელს El-Serag და თანაავტ. [10] განიხილეს რამდენიმე ჯგუფური და შემთხვევითი კონტროლის კვლევები რამაც აჩვენა, რომ შაქრიანი ღიაბეტი მნიშვნელოვნად ასოცირდება HCC-თან. ჰიპერინსულინემია ასოცირდება HCC-ის სამჯერ გაზრდილ რისკთან. ითვლება, რომ ინსულინის პლეოტროპული ეფექტები, რომელიც არეგულირებს ანთების სანინალმდეგო კასკადს და უჯრედის პროლიფერაციის გამომწვევს სხვა გზებს, თამაშობენ გარკვეულ როლს კანცეროგენეზში. ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი და ინსულინის რეცეპტორი სუბსტრატი-1 ხელს უწყობს უჯრედების გამრავლებას და აფერხებს აპოპტოზს [11,12]. ცნობილია, რომ სიმსუქნესთან ასოცირდება მრავალი ჰეპატობილიარული დაავადება, მათ შორის ღვიძლის უალკოჰოლო ცხიმოვანი დაზიანება (NAFLD), სტეატოზი და კრაპტოგენური ციროზი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს HCC-ის განვითარება [36,37]. სიმსუქნე თავად ზრდის HCC-ის რისკს 1.5-4-ჯერ. HCC-ს შედარებითი რისკია 117% ჭარბი წონის მქონე პირებისთვის და 189% სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებისთვის [15]. HCC-NAFLD-ის უმეტესობა ხდება მამაკაცებში. ქალებთან შედარებით, მამაკაცებს განუვითარდათ HCC ნაკლები ფიბროზით და ციროზით [16,28]. პრევენციის საშუალო ასაკი 70 წელია. NAFLD-თან დაკავშირებული HCC-ის შემთხვევების 50% შეიძლება მოხდეს ციროზის არარსებობის დროს [6]. ამ სიმსივნეებს აქვთ უფრო დაბალი α -ფეტოპროტეინის (AFP) სინთეზი, მაგრამ უფრო სავარაუდოა, რომ ამალღებული des- γ -კარბოქსი პროთრომბინი (DCP), ვიდრე HCV-სთან დაკავშირებული HCC დროს [17,18]. აქედან გამომდინარე, მსოფლიოს წამყვანი ჰეპატოლოგები ასკვნია - HCC არის აგრესიული კიბო, მას ხშირად წინ უძღვის ისეთი ქრონიკული დაავადება, როგორცაა შაქრიანი ღიაბეტი და ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების ისეთი მძიმე გართულება, როგორცაა ციროზი, რომელიც ხშირად გვხვდება კიბოს პირველ ეტაპებზე. თანხლები ღვიძლის დისფუნქცია კიდევ უფრო აფერხებს თერაპიას [23]. HCC ისევე როგორც სხვა კიბო, შეიძლება თავიდან იქნას აცილებული, ისეთი ღონისძიებებით, როგორცაა HBV ვაქცინაცია, უნივერსალური სისხლის პროდუქტების სკრინინგი, უსაფრთხო ინექციის პრაქტიკის გამოყენება, ალკოჰოლიკებისა და ინტრავენური ნარკოტიკების მომხმარებლების მკურნალობა და განათლება [21,25]. როგორც ქირურგიული [23] ასევე არაქირურგიული მიდგომების [32] უწყვეტმა გაუმჯობესებამ აჩვენა მნიშვნელოვანი სარგებელი მთლიანობაში. მიუხედავად იმისა, რომ OLT რჩება ერთადერთ სამკურნალო ქირურგიულ პროცედურად, არსებული ორგანოების დეფიციტი გამორიცხავს მას როგორც მკურნალობის მეთოდს მრავალი პაციენტისთვის [25]. სორათენიბმა აჩვენა [20], რომ შესაძლოა იყოს უნიკალური ნეოანტიგენური სამიზნე აგენტი საიმედო შედეგებით. კვლევები საჭიროებს სხვა ბიომარკერების სამომავლო გამოკვლევებს, როგორც ცალკე, ასევე სხვა პირობებთან ერთობლიობაში სიცოცხლის გადასარჩენად და სიმსივნის რეგრესის მისაღწევად.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma-United States 2001–2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59(17):517–520.
2. Crissien AM, Frenette C. Current Management of hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Hepatol. 2014;10(3):153–161.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893–2971.
4. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and survival trends in the United States from 1975 to 2005. J Clin Oncol. 2009;27:1485–1491.

5. Gao C, Fang L, Zhao HC, Li JT, Yao SK. Potential role of diabetes mellitus in the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a cross-sectional case-control study from Chinese patients with HBV infection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(4):385–393.
6. Turati F, Galeone C, Rota M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2014; 25(8):1526–1535.
7. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(22):2263–2273.
8. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2012;130(7):1639–1648.
9. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014;59(6): 2188–2195.
10. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systemic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:369–380.
11. Moore MA, Park CB, Tsuda H. Implications of the hyperinsulinaemia-diabetes-cancer link for preventive efforts. *Eur J Cancer Prev.* 1998;7(2):89–107.
12. Balkau B, Kahn H, Courbon D, Eschwege E, Ducimetiere P; Paris Prospective Study. Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: the Paris Prospective Study. *Diabetes Care.* 2001;24(5):843–849.
13. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospective studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–1638.
14. Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G852–G858.
15. Larson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007;97:1005–1008.
16. Monsour HP, Asham E, McFadden RS, Victor DW, Muthuswamy B, Zaheer I. Hepatocellular carcinoma: the rising tide from east to west – a review of epidemiology, screening and tumor markers. *Transl Cancer Res.* 2013;2(6):492–506.
17. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Korita PV, Ajioka Y, Hatakeyama, K. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(8):1450–1458.
18. Tokushige K, Hashimoto E, Yatsuji S, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2010;45(9):960–967.
19. Toso C, Trotter J, Wei A, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;7:1107–1115.
20. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(6):739–745.
21. Hagiwara S, Kudo M, Nagai T, et al. Activation of JNK and high expression level of CD133 predict a poor response to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2012;106:1997–2003.
22. Au JS, Frenette CT. (2015). Management of hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Gut Liver.* 2015;9(4):437–448.
23. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatology.* 2003;38:200–207.
24. Vivarelli M, Montalti R, Risaliti A. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: an update. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7316–7326.
25. Sohal DP, Sun W. Hepatocellular carcinoma: prevention and therapy. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(3):186–194.
26. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. international trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer* 2019 Oct 9. <https://doi.org/10.1002/ijc.32723>. [Epub ahead of print]
27. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2018;118:1005-1012.
28. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia* 2018;61:2140-2154.

30. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-1837.
31. 2018;155:1828-1837.
32. Dai G, Liu P, Li X, Zhou X, He S. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14324.
33. Kudo M. Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma in an aging society: 2020 update. *Liver Cancer*. 2020;9 (6):640–662. doi:10.1159/000511001
34. Tsang J, Wong JSL, Kwok GGW, et al. Nivolumab + ipilimumab for patients with hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;1–10. Doi:10.1080/17474124.2021.1899808

ЛЕВАН БЕНАШВИЛИ, ТАМАР ТУРМАНИДZE, ЕВГЕНИЙ АСАТИАНИ
**РОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В
 РАЗВИТИИ ГЕПТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ**

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра клинической анатомии и
 оперативной хирургии, Грузия

РЕЗЮМЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее частым первичным злокачественным новообразованием печени и ведущей причиной смерти от рака во всем мире. Несмотря на достижения в методах профилактики, скрининга и новых технологий как в диагностике, так и в лечении, заболеваемость и смертность продолжают расти. Цирроз остается наиболее важным фактором риска развития ГЦК независимо от этиологии. Хронические заболевания, такие как сахарный диабет и ожирение, повышают риск ГЦК. Сахарный диабет напрямую влияет на печень, поскольку печень играет важную роль в метаболизме глюкозы. Это может привести к хроническому гепатиту, ожирению печени, печеночной недостаточности и циррозу.

ლევან ბენაშვილი, თამარ თურმანიძე, ევგენი ასათიანი

შაქრიანი დიაბეტის და ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაზიანების როლი

ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარებაში

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკური ანატომიისა და ოპერაციული
 ქირურგიის დეპარტამენტი, საქართველო

რეზიუმე

ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC) არის ღვიძლის ყველაზე გავრცელებული პირველადი ავთვისებიანი სიმსივნე და არის კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილის წამყვანი მიზეზი მთელ მსოფლიოში. მიუხედავად პრევენციის ტექნიკის მიღწევისა, სკრინინგისა და ახალი ტექნოლოგიებისა დიაგნოზისა და მკურნალობაში, სიხშირე და სიკვდილიანობა კვლავ იზრდება. ციროზი რჩება ყველაზე მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორად HCC-ის განვითარებისთვის ეტიოლოგიის მიუხედავად. ქრონიკული მდგომარეობები, როგორცაა შაქრიანი დიაბეტი და სიმსუქნე, ზრდის HCC-ის რისკს. შაქრიანი დიაბეტი პირდაპირ გავლენას ახდენს ღვიძლზე, რადგან ღვიძლი ასრულებს გლუკოზის მეტაბოლიზმში მნიშვნელოვან როლს. ამან შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული ჰეპატიტი, ღვიძლის გაცხიმოვნება, ღვიძლის უკმარისობა და ციროზი.

