

УДК: 616.633.455.623:616.36-002.2-036.1-085

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

О.В. Гулинская, В.М. Цыркунов

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

Целью обзора явилось изучение литературных источников о наличии, методах оценки инсулинорезистентности и её влиянии на течение и лечение хронического гепатита С. Данные литературы свидетельствуют о том, что гепатит С на фоне сахарного диабета способен отягощать течение и влиять на эффективность сахароснижающей терапии, а инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа могут оказывать негативное действие на противовирусную терапию гепатита С.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, хронический гепатит С.

Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. Частота возникновения этого заболевания значительно превышает ожидаемые параметры. В 2011 году в мире уже насчитывалось 366 млн пациентов СД, к 2030 году, по прогнозам Международной диабетической федерации (IDF) их число возрастет до 522 млн человек. Около 90-95% составляют пациенты с СД 2 типа. Еще больше пациентов (308 миллионов) имеют ранние нарушения углеводного обмена: нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). При этом эксперты указывают, что количество не выявленного СД может превышать зарегистрированный уровень в 2-3 раза [38].

В Республике Беларусь на начало 2012 года зарегистрировано 223 тыс. 955 пациентов с СД, среди которых у 5% установлен СД 1 типа, у 93% - СД 2 типа, у остальных имеются другие специфические типы диабета [9].

СД 2 типа представляет собой группу гетерогенных нарушений углеводного обмена. Во многом этим объясняется отсутствие общепринятых теорий этиологии и патогенеза данного заболевания. Известно, что при СД 2 типа одновременно имеется два основных дефекта: инсулинорезистентность (ИР) и нарушение функции β -клеток [1].

У большинства пациентов СД 2 типа ухудшение тканевой чувствительности к инсулину представляет собой первичный (наследуемый) дефект. Если β -клетки не способны поддерживать достаточно высокий уровень секреции инсулина для преодоления ИР, развивается гипергликемия. Такая последовательность событий характерна как для пациентов с метаболическим синдромом, так и для людей с нормальной массой тела [33]. Но у некоторых пациентов с СД 2 типа первичный дефект может возникать на уровне β -клеток и манифестировать в виде нарушения секреции инсулина. ИР у таких лиц формируется сочетанно или вслед за нарушением секреции инсулина.

Выраженность метаболических расстройств у пациентов с СД зависит, по мнению ряда авторов, в том числе и от функционального состояния печени [23]. Не вызывает сомнений факт возможного поражения печени непосредственно за счет хронической гипергликемии [29].

НСV-инфекция является одной из самых распространенных у человека. В мире насчитывается от 100 до 200 миллионов пациентов и 350 миллионов "носителей" НСV. Вирусом гепатита С (ВГС, НСV) инфицированы до 3% населения планеты и около 1,44% населения Беларуси. В Республике Беларусь отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости хронической НСV-инфек-

цией при выраженном снижении заболеваемости острым гепатитом С [12]. Хорошо известно, что НСV-инфекция отличается 70-80% частотой хронизации [10]. В связи с этим к 2015 году ожидается 4-кратное увеличение числа лиц с хронической НСV-инфекцией. Пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) представляют собой группу высокого риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, что определяет экономическую и социальную значимость проблемы. Ожидается, что в результате распространения этой формы гепатита может на 60% увеличиться количество пациентов с циррозом печени, на 68% - гепатокарциномой, на 28% - пациентов с печеночной декомпенсацией. Это неизбежно повлечет за собой рост смертности от заболеваний печени приблизительно в два раза [32].

У пациентов с НСV-инфекцией отмечена ассоциация с СД. Распространенность СД 2 типа у пациентов с ХГС без цирроза колеблется от 4,9 до 33% по разным данным. Распространенность ХГС среди пациентов с СД как 1, так и 2 типа выше по сравнению с общей популяцией [31].

В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих прямое действие НСV на метаболизм глюкозы [36]. Так, СД 2 типа чаще наблюдается среди пациентов с НСV-ассоциированным циррозом печени по сравнению с популяцией пациентов, имеющих цирроз печени иной этиологии. Ретроспективный анализ исследования 1117 пациентов с ХГС продемонстрировал, что частота встречаемости СД 2 типа при НСV-инфекции составила 22%, в то время как при НСV-инфекции только 12% [21]. Мультивариантный анализ показал, что НСV-инфекция может рассматриваться как независимый предиктор развития СД 2 типа, а во многих нормативных документах национальных гепатологических ассоциаций СД 2 типа рассматривается как одно из внепеченочных проявлений ХГС. Эти данные могут свидетельствовать о тесной взаимосвязи НСV-инфекции и частоты развития СД 2 типа [8].

Проведенное нами исследование показало, что среди 3209 пациентов с СД, находящихся на лечении в отделении эндокринологии в течение 4-х лет (2006-2009 гг.) на анти-НСV был обследован только 201 человек. Результаты анализа показали, что основной маркер ХГС (анти-НСV) был выявлен у 32 пациентов, что составило 16%. Такая высокая частота выявления маркера гепатита С еще раз подтверждает, что пациенты с СД являются группой риска и требуют постоянного мониторинга за маркерами хронических вирусных гепатитов [19].

При обследовании 594 пациентов с СД 2 типа и 377 пациентов с различного рода патологией щитовидной

железы было показано, что 5% пациентов с СД 2 типа были инфицированы HCV, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышал 1,3%. Эти данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи HCV-инфекции и СД 2 типа [20].

Было установлено, что 2a генотип HCV выявлялся у 21% пациентов с СД 2 типа и HCV-инфекцией и только в 3% случаев в контрольной группе, что может свидетельствовать в пользу диабетогенного действия специфических сиквенсов HCV. Подобные результаты получены другими исследователями на материале с трансплантированной печенью [28].

Исследование, проведенное III Национальным обществом по изучению здоровья и питания в США (NANHES III), продемонстрировало, что среди пациентов после 40 лет с HCV-инфекцией СД 2 типа встречается в три раза чаще, чем в аналогичной категории населения без HCV-инфекции [25]. Поскольку у пациентов ХГС повышен риск развития резистентности к инсулину, они могут сталкиваться с отдаленными последствиями ХГС (цирроз, печеночноклеточный рак, смерть) и СД (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, смерть) [39].

На современном этапе большое внимание уделяется различным методам количественной оценки действия инсулина: гиперинсулинемический эугликемический клэмп и структурные математические модели на основе внутривенного и перорального глюкозотолерантного теста или определения глюкозы и инсулина нагошак с вычислением целого ряда индексов. Наиболее простым методом оценки резистентности к инсулину является индекс инсулинорезистентности НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [13]. В связи с этим интересными оказались данные по исследованию метаболизма глюкозы у пациентов с ХГС на ранних стадиях заболевания. Было показано, что пациенты с HCV-инфекцией и степенью фиброза от 0 до I стадии имели достоверно более высокие показатели значений НОМА-теста по сравнению с добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту, индексу массы тела и толщине жировой складки [22].

Частота ИР у пациентов ХГС с 1 генотипом HCV является у 30-70% пациентов [26]. При диагностике ИР у пациентов с ХГС при наличии и отсутствии СД было установлено, что при НОМА-IR более 2,16 был выявлен у 85,7% пациентов с СД и ХГС и у 90% пациентов с ХГС без СД. Это подтверждает не только наличие ИР у пациентов с ХГС, но и предполагает то, что HCV может индуцировать развитие ИР уже на ранних сроках болезни [5].

До последнего времени не было достаточных сведений о взаимосвязи между ИР и уровнем вирусной нагрузки HCV (РНК HCV). До сих пор не установлено влияние интенсивности репликации HCV на ИР и, наоборот, гиперинсулинемии в усилении репликации вируса. В одной из экспериментальных работ было продемонстрировано, что сам факт гиперинсулинемии приводит к усилению репликации HCV *in vitro* [27]. Такая взаимосвязь между степенью ИР и интенсивностью вирусной репликации отчасти может объясняться тем, что жировая подкожная ткань и скелетные мышцы, являющиеся основным патогенетическим субстратом реализации ИР, не инфицируются HCV или, во всяком случае, значительно менее инфицируются, нежели печень [14].

Выбор метода лечения СД может определяться степенью нарушения инсулинсекреторной функции поджелудочной железы. С развитием новых методов количественной оценки чувствительности к инсулину внимание привлекает нарушение действия инсулина на уровне

тканей. Задача лечения HCV-инфицированных пациентов сводится преимущественно к решению вопросов терапии ХГС. Разработана этиотропная терапия препаратами интерферона и рибавирина, позволяющая добиться элиминации вируса, нормализации функции печени, прекращения прогрессирования гистологических изменений и даже улучшения морфологической картины печени и регресса внепеченочных проявлений заболевания [11]. Однако часть пациентов с ХГС не отвечает на данную терапию или результаты лечения оказываются нестойкими. Наличие ожирения, гипергликемии и НОМА-IR > 4, наряду со стадией цирроза печени, являются независимыми кофакторами, определяющими отсутствие ответа на противовирусную терапию (ПВТ) [2].

В последние годы установлена взаимосвязь между СД и эффективностью лечения HCV-инфекции пегилированным интерфероном- α (Пег-ИФН- α). Показано, что СД чаще возникал у пациентов, которым по поводу ХГС проводилось лечение интерфероном [18]. На сегодня взаимодействие между ХГС, СД и интерфероном является предметом интенсивного изучения [24].

В настоящее время имеются сведения о получении более устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с ХГС после проведения терапии, направленной на улучшение чувствительности к инсулину. Было проанализировано 114 пациентов с ХГС, впервые проходивших ПВТ Пег-ИФН- α и рибавирином. Установлено, что коррекция ИР, проводимая метформином, оправдана, начиная со значения НОМА-IR 2, при любом генотипе HCV, что значительно улучшает результаты терапии, особенно у пациентов с низкой или нормальной массой тела [4].

В проспективном, многоцентровом рандомизированном исследовании в 19 испанских больницах на 123 пациентах с генотипом 1 вируса гепатита С (HCV-1) и ИР (НОМА-IR более 2,16) было установлено увеличение частоты УВО у женщин, получающих метформин. Авторы заключили, что применение схемы ПегИнтерферон- α + рибавирин + метформин должно быть стандартом лечения у женщин с ХГС и ИР, так как это значительно увеличит частоту достижения УВО. Кроме того, авторы сообщили о хорошей переносимости пациентами этой трехкомпонентной терапии [30].

Среди предикторов неэффективности лечения в различных исследованиях упоминаются 1b генотип HCV, высокая концентрация HCV в крови, а также наличие выраженного фиброза печени, ожирение и нарушения углеводного обмена. С другой стороны, инфицирование 3 генотипом HCV способствует развитию стеатоза печени вне зависимости от массы тела и возраста пациента [37]. Стеатоз печени различной степени выраженности встречается более чем у 50% пациентов ХГС, что в 2-3 раза превышает частоту стеатоза печени в популяции неинфицированных вирусом HCV [3]. Установлено, что стеатоз печени у пациентов с ХГС носит многофакторный генез. Большой интерес имеют исследования о предположении самостоятельной роли HCV (преимущественно 1 генотипа) в развитии ИР, СД 2 типа и стеатоза печени [17].

Развитию и ускоренному прогрессированию фиброза помимо HCV-инфекции могут способствовать ряд других факторов, среди которых неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) [15, 34]. Можно предположить, что именно увеличение частоты НЖБП с возрастом во многом объясняет тот факт, что по мере увеличения возраста пациента в момент инфицирования ухудшается прогноз HCV-инфекции. НЖБП часто ассоциируется с ожи-

рением и ИР и является следствием нарушений метаболизма липидов. НЖБП нередко встречается среди взрослого населения, что обусловлено большой распространенностью ожирения и СД 2 типа. ИР и стеатоз при ХГС рассматриваются как факторы, снижающие эффективность противовирусной терапии [35]. Эти данные явились толчком к интенсивному изучению влияния на прогноз и эффективность терапии ХГС таких факторов, как снижение массы тела, применение антиоксидантов, статинов, а также препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину [16].

Проведенное нами исследование частоты гиперферментемии показало, что среди 807 пациентов с СД у 181 (22,4%) показатели цитолиза гепатоцитов (АсАТ, АлАТ) были выше нормы, причем 31 пациент (17,1%) был с впервые выявленным СД [6]. С учетом имеющихся признаков поражения печени (гиперферментемия, изменения при УЗИ, наличие маркеров вирусных гепатитов) у пациентов с СД были установлены следующие диагнозы: хронический стеатогепатит - 35 пациентам (19,3%), стеатоз - 74 (40,9%), хронический гепатит - 16 (8,8%), фиброз печени - 5 (2,8%), цирроз печени - 3 (1,7%). В то же время, несмотря на косвенные признаки гепатопатологии, у 48 пациентов с СД (26,5%), диагноз патологии печени не был выставлен. Значительная частота выявления маркеров HCV-инфекции, гиперферментемий, особенно среди пациентов с впервые выявленным СД, предполагает активное участие HCV в манифестации нарушений углеводного обмена [7].

Таким образом, является актуальным внедрение новых подходов в оценке ИР как для прогнозирования риска развития СД, так и для поиска терапевтических методов, направленных на снижение ИР периферических тканей. Немаловажным моментом является оценка влияния на чувствительность к инсулину не только сахароснижающих (в том числе инсулинотерапии), но и других препаратов, применяемых у пациентов с СД 2 типа. Поскольку у пациентов с ХГС повышен риск развития резистентности к инсулину, необходимо уделить более пристальное внимание данной категории пациентов, поскольку ИР может оказывать негативное действие на противовирусную терапию ХГС. Высокая частота и рост показателя инфицирования HCV пациентов с СД, требует принятия дополнительных мер по профилактике и лечению хронической вирусной инфекции на фоне СД, способной отягощать течение и влиять на эффективность сахароснижающей терапии СД.

Литература

1. Аметов, А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Аметов // Проблемы эндокринологии. - 2002. - Т.48, №3. - С.31-36.
2. Байжанова, Ж.Ж. Метаболический синдром у пациентов с хроническим гепатитом С / Ж.Ж.Байжанова, Т.М.Игнатова, Т.П.Некрасова // Клиническая гепатология. - 2010. - №1. - С.17-23.
3. Богомолов, П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П.О.Богомолов, О.Ю.Шульпекова // Клиническая перспектива гастроэнтерологии, гепатологии. - 2004. - №3. - С.20-27.
4. Влияние Метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа / О.О. Хафисова [и др.] // Вестник РУДН. - 2011. - №2. - С.48-57.
5. Гулинская, О.В. Инсулинорезистентность у пациентов с хроническим гепатитом С / О.В. Гулинская, В.М. Цыркунов // Современные проблемы инфекционной патологии человека. - Минск. - 2012. - С.175-178.
6. Гулинская, О.В. Инфицированность и роль HCV у пациентов с сахарным диабетом / О.В. Гулинская // Тезисы докладов

конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И.П. Протасевича. - Гродно. - 2010. - С.127-128.

7. Гулинская, О.В. Роль вируса С (HCV) в развитии нарушения углеводного обмена / О.В. Гулинская // Актуальные вопросы медицины (материалы, посвященные 50-летию УО "ГрГМУ"). - Гродно. - 2008. - С. 90-91.
8. Игнатова, Т. М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // Рос. мед. журнал. - 2001. - №2. - С.13-18.
9. Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Пресс-релиз МЗ РБ 14 ноября - Всемирный день диабета. - Минск, 2012. - Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by>. - Дата доступа: 05.11.2012.
10. Онищенко, Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации. / Г.Г.Онищенко, И.В. Шахильдяев // Журн. микробиол. - 2000. - №1. - С.50-54.
11. Стельмах, В. В. Рациональная терапия хронического гепатита С. / В.В. Стельмах, В.Г. Радченко, В.К. Козлов // Врач. - 2006. - №2. - С.57-62.
12. Цыркунов, В.М. HCV-инфекция: монография / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, С.П. Лукашик; под ред. В.М. Цыркунова. - Минск: Асар, 2012. - 480с.
13. Bortoletto, G. Insulin resistance (IR) defined by the homeostasis model of assessment insulin resistance (HOMA-IR) index has a direct effect on early viral kinetics during pegylated-interferon therapy for chronic hepatitis C / G. Bortoletto, S. Realdon, F. Dal Pero // Hepatology. - 2007. - Vol.46. - P.361.
14. Community-based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatitis severity status / C.S. Wang [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 2003. - Vol.158. - P.1154-1160.
15. D'Souza, R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy / R. D'Souza, C.A. Sabin, G.R. Foster // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol.100. - P.1509-1515.
16. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C / S.A. Harrison [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2005. - Vol.3. - P.604-609.
17. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease / F.Roudot-Thoraval [et al.] // Hepatology. - 1997. - Vol.26, №2. - P.485-490.
18. Fried, M. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M. Fried, M. Shiftman // New Engl. J. - Med. - 2002. - Vol.347. - P.975-982.
19. Gulinskaya, O.V. A revalence of chronic virus hepatitis C in patients with diabetes / O.V. Gulinskaya // International Congress of Young Medical Scientists. - May 11-12th 2012, Poznan, Poland. - 2012. - P.54
20. Harrison, S.A. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load / S.A. Harrison // Hepatology. - 2006. - Vol.43. - P.1168.
21. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication / J.F. Huang [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2007. - Vol.102. - P.1237-1243.
22. Hui, J.M. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression / J.M. Hui, A.Sud, G.C. Farrell // Gastroenterology. - 2003. - Vol.125. - P.1695-1704.
23. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection / H. Knobler [et al.] // Mayo. Clin. Proc. - 2000. - Vol.75. - P.355-359.
24. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients / Romero-Gomez M. [et al.] // Gastroenterology. - 2006. - Vol.128. - №3. - P.636-641.
25. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection / R.Narita [et al.] // J. Hepatol. - 2004. - Vol.41. - P.132-138.

26. Insulin resistance is associated with steatosis in non-diabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C / C. Camma [et al.] // *Hepatology*. - 2006. - Vol.43. - P.64-71.
27. Kawaguchi, T. Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area: a pilot study / T.Kawaguchi, Y.Nagao, K.Tanaka // *Int. J. Mol. Med.* - 2005. - Vol.16. - P.109-114.
28. Khalili M., Lim J.W., Bass N. et al. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection / *Liver Transplant.* - 2004. - №10. - P.349-355.
29. Mehta, S.H. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes / S.H. Mehta, F.L. Brancati, S.A. Strathdee // *Hepatology*. - 2003. - Vol.38. - P.50-56.
30. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S. Hadziyannis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2004. - Vol.140. - P.346-355.
31. Petit, J-M. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C / J-M. Petit, J-B. Bour, C. Galland-Jos // *J. Hepatol.* - 2001. - Vol.35. - P.279-283.
32. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States / S.H. Mehta [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 133. -P.592-599.
33. Reaven, G. Role of insulin resistance in human disease / G.Reaven // *Diabetes*. - 1988. -Vol.37, №12. - P. 1595-1607.
34. Sanyal, A.J. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C / A.J. Sanyal // *Journal Article Liver Int.* - 2009. - Jan. - P.23-28.
35. Sanyal, A.J. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of hepatitis C virus (HCV) replication by interferon: a potential mechanism for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic fatty liver disease / A.J Sanyal, N.Chand, K Comar // *Hepatology*.- 2004.- Vol.40.- P.179-186.
36. Shintani, Y. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance / Y.Shintani, H.Fujie, H.Miyoshi // *Gastroenterology* - 2004. - Vol.126. - P.840-848.
37. Steatosis and steatohepatitis in patients with chronic hepatitis C / D.Kleiner [et al.] // *Hepatology*. - 2002. - Vol.36, № 4. - P.411.
38. World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva, World Health Organization, 1999.
39. Yazicioglu, G. Insulin resistance in chronic hepatitis C / G. Yazicioglu, F.Isitan, H.Altunbas // *Int. J. Clin. Pract.* - 2004. - Vol.58. - P.1020-1022.

INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 ON THE COURSE AND EFFICIENCY OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

O.V. Gulinskaya, V.M. Tsyrukunov

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The purpose of the review was to study literature sources about existence, methods of assessment of insulin resistance and its influence on the course and treatment of chronic hepatitis C. These literature data evidence that hepatitis C associated with diabetes mellitus is capable to aggravate the course and influence efficiency of diabetes therapy, while insulin resistance and diabetes type 2 can have negative effect on antiviral therapy of hepatitis C.

Key words: *diabetes mellitus, insulin resistance, chronic hepatitis C.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: gulinskaya@gmail.com

Поступила 12.12..2012