

VIRUSINĖS C HEPATITO INFEKCIJOS IR 2 TIPO CUKRINIO DIABETO KOMORBIDIŠKUMAS

Tomas Masilionis, Paulius Vargalis, Raimondas Kiltinavičius

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: CD, cukrinis diabetas, C hepatitas, infekcija.

Santrauka

C hepatitas yra virusinė infekcija, kuri sukelia kepenų pažeidimą. Šios ligos eiga pradžioje besimptomė, tad žmogus, nesijausdamas sergantis, gali ja užkrėsti kitus. Jei užsikrėtus šiuo virusu sergama besimptomė ligos forma daugiau nei 6 mėnesius, ji dažniausiai pereina į lėtinę, kuri gali iš lėto progresuoti į kepenų cirozę ir sukelti hepatocitų karcinogenozę. Taip gali susiformuoti hepatoceliulinė karcinoma (HCC). Progresuodama C hepatito viruso (HCV) infekcija gali paveikti kitas gretutines ligas, ar netgi sukelti naujų. Viena iš tokių ligų yra 2 tipo cukrinis diabetas (CD2). Darbo tikslas – išsiaiškinti C hepatito viruso sukeltos infekcijos ir 2 tipo cukrinio diabeto sąsajas. Straipsnių paieška atlikta PubMed, BioMed Central duomenų bazėse. Naudotos raktažodžių kombinacijos: diabetes mellitus, hepatitis C virus extrahepatic manifestations. Rezultatai atskleidė, kad sergantiems HCV sukelta ciroze ir hepatoceliuline karcinoma, CD2 rizika didesnė. HCV labiau paplitęs tarp sergančiųjų CD2. Manoma, kad CD2 išsivystymas HCV sergantiems pacientams siejamas su β ląstelių disfunkcija arba autoimuniniu kasos pažeidimu. Rezistentiškumas insulinui skatina sergančiųjų HCV infekcija kepenų pažeidimo bei HCC karcinomos vystymąsi, nepriklausomai, išsivystęs CD2 ar ne. Sergantiems cukriniu diabetu ir HCV turintiems pacientams ženkliai didėja HCC progresavimo rizika, kuri blogina gyvenimo kokybę. Svarbi kuo ankstyvesnė šių ligų diagnostika ir profilaktika, nutukimo, dislipidemijos korekcija bei alkoholio vartojimo ribojimas. Į prevencinius patikrinimus turėtų būti dažniau įtrauktas gliukozės kiekio matavimas kraujyje bei periodinis gliukozės tolerancijos mėginys. Tai sumažintų ne tik CD2, bet ir HCC išsivystymo riziką. Nustatyta, kad sėkmingas HCV gydymas gali sumažinti susirgimo cukriniu diabetu riziką. Ilgą laiką sėkmingai gydant interferonu ar tiesiogiai veikian-

čiais priešvirusiniais preparatais, pastebėta CD2 regresija. Lyginant HCV gydymą interferonais ir tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais preparatais, geresnė CD2 kontrolė gauta, kuomet pacientai buvo gydomi tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais preparatais.

Įvadas

C hepatito viruso (HCV) infekcijos reikšmė kepenų pažeidimams žinoma seniai. Šio viruso sukelta infekcija dažniausiai pasižymi lėtine, silpnai išreikšta eiga, o ūmus C hepatitas yra retesnis [1,2]. Dažniausiai lėtinė HCV infekcija nustatoma tiriant profilaktiškai pacientus, esančius rizikos grupėse, kraujo donorus arba jau pasireiškus komplikacijoms [3,4]. Seniai išnagrinėtas ir patvirtintas HCV infekcijos ir kepenų cirozės bei hepatoceliulinės karcinomos (HCC) ryšys [5,6], tačiau atsiranda duomenų, jog šiam virusui būdinga ir ekstrahepatinių organų pažeidimai bei ryšys su kitų organų sistemų ligomis [7]. Viena iš tokių ligų yra 2 tipo cukrinis diabetas (CD2).

Darbo tikslas – išsiaiškinti C hepatito viruso sukeltos infekcijos ir 2 tipo cukrinio diabeto sąsajas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Buvo ieškoma straipsnių moksliniuose žurnaluose, mokslinių darbų, atliktų tyrimų rezultatų šiose duomenų bazėse: PubMed, BioMed Central. Naudotos raktažodžių kombinacijos: diabetes mellitus, hepatitis C virus extrahepatic manifestations.

Tyrimo rezultatai

HCV ir CD2 ryšys. Literatūroje teigiama, kad HCV infekcija susijusi su padidėjusia CD2 išsivystymo rizika, nepriklausomai nuo susijusios kepenų ligos ir jos sunkumo – tiek sergantiems hepatoceliuline karcinoma (HCC), tiek HCV sukelta ciroze [1,2]. Teigiama, kad CD2 rizika didesnė pacientams, sergantiems HCV sukelta ciroze, nei HCV sukelta hepatoceliuline karcinoma. Be to, pats HCV labiau paplitęs tarp sergančiųjų CD2, o HBV infekcijos paplitimas yra tolygus tarp sergančiųjų ir nesergančiųjų CD2. Rezul-

tatai rodo statistiškai reikšmingą HCV lėtinės infekcijos ir CD2 ryšį [9].

Literatūroje nurodoma, kad CD2 pasireiškimo virusiniai veiksniai nėra absoliutūs. CD2 pasireiškimą lemia virusinių veiksnių ir jau esamų būklių (tokių, kaip pirminis ar antrinis imunodeficitas, genetinė predispozicija, gyven-sena, gretutinės ligos derinys [10]. Pacientams, kuriems dėl HCV persodintos kepenys, didesnė cukrinio diabeto rizika po transplantacijos, palyginti su tais, kuriems transplantacija atliekama dėl kitų būklių [9]. Daugelis tyrimų, įvertinusių HCV ir CD2 ryšį, rodo, kad rezistentiškumas insulinui vaidina labai svarbų vaidmenį [11], tačiau konkretaus patofiziologinio mechanizmo nėra išaiškinta, o kitų tyrimų metu nustatyta, jog CD2 išsivystymas HCV pacientams siejamas su β ląstelių disfunkcija arba autoimuniniu kasos pažeidimu [3,5]. Patofiziologinio mechanizmo išaiškinimas leistų suprasti CD2 išsivystymo kelią ir padėtų atrinkti išskirtinio dėmesio ir profilaktinių patikrų reikalingas pacientų grupes ir turėtų svarbios reikšmės, pasirenkant gydymo taktiką.

Autorių teigimu, egzistuoja ir atgalinis ryšys. Rezistentiškumas insulinui skatina sergančiųjų HCV infekcija kepenų pažeidimo bei HCC karcinomos vystymąsi, nepriklausomai, CD2 jau išsivystęs ar ne, o sergantiems cukriniu diabetu ir turintiems HCV, HCC progresavimo rizika kur kas didesnė, nei nesergančių cukriniu diabetu HCV pacientų [10]. Šių abiejų ligų komirbidiškumas sudaro ydingą ratą, nes jos viena kitą skatina. Nurodoma, kad cukrinis diabetas turi selektyvų poveikį HCC raidai [2,7,8]. Ryšys tarp HCV infekcijos ir CD2 išsivystymo didina prevencinių priemonių kūrimo poreikį. Antrinė prevencija turėtų būti skiriama sergantiesiems HCV, siekiant keisti jų gyvenimo būdą, taip mažinant rezistentiškumą insulinui ir CD2 išsivystymo riziką [9,10]. Į profilaktinius tikrinimus turėtų būti įtrauktas gliukozės kiekio matavimas kraujyje bei periodinis gliukozės tolerancijos mėginys. Nutukimo, dislipidemijos korekcija bei alkoholio vartojimo ribojimas sumažintų CD2 ir HCC išsivystymo riziką [17].

Priešinga nuomonė teigia, kad HCV ir CD2 ryšys pastebėtas dėl to, kad CD2 pacientams daug dažniau atliekamos įvairios manipuliacijos, pažeidžiančios odos barjerą, nei bendroje populiacijoje [10]. Daugumoje šių ryšių nagrinėjusių tyrimų nebuvo atsižvelgta, ar HCV pacientai jau serga kepenų ciroze, kuri pati gali sukelti rezistentiškumą insulinui bei paskatinti CD2 vystymąsi [18].

HCV gydymo įtaka CD2. Sėkmingas HCV gydymas gali sumažinti cukrinio diabeto riziką. Ilgą laiką sėkmingai gydant interferonu, ar tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais preparatais, pastebėta CD2 regresija [11,12]. Nors ši koreliacija galima ir dėl gerėjančios kepenų būklės, CD2 regresija įvyksta ne dėl virusinių veiksnių, o dėl kepenų

būklės. S. Fabiani ir kt. [21] atliktoje metaanalizėje gauta, kad CD2 daug dažniau pasireiškė tiems HCV pacientams, kuriems jau buvo prasidėjusi cirozė. Teigiama, kad dauguma autorių, nagrinėdami šį ryšį, neįtraukė tokių svarbių veiksnių, kaip gyven-sena, nutukimas, gliukozės kiekis ir rezistencija insulinui iki HCV infekcijos, šeiminė CD2 anamnezė. Dėl šios priežasties mažėja patikimų straipsnių ir tyrimų, todėl šio ryšio buvimui patvirtinti reikalingi tolimesni tyrimai.

Buvo tirtas HCV ir CD2 sergančių pacientų atsakas į tam tikrus gydymo režimus. C. Carnovale ir kt. [22] atliktoje metaanalizėje tirta, kaip kinta šių pacientų glikeminiai rodikliai, taikant įvairius gydymo metodus ir esant skirtingam atsakai į juos. Pacientams, kurių diabetas buvo koreguojamas tiek insulinu, tiek hipoglikemizuojančiais vaistais, tačiau jų HCV gydymas nebuvo sėkmingas, serumo gliukozės ir HbA1c korekcija buvo sudėtinga. Nurodoma, kad daugumai pacientų šių rodiklių tinkamai pakoreguoti nepavyko. Atvejais, kai HCV gydymas buvo sėkmingas, CD2 kontrolė taip pat buvo pasiekta. Lyginant HCV gydymą interferonais ir tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais preparatais, geresnė CD2 kontrolė gauta gydant tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais preparatais. Esant šiai teigiamai CD2 dinamikai, gydant tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais preparatais, būtinas kruopštus paciento stebėjimas, nes mažėjant bendram organizmo rezistentiškumui insulinui, galimos hipoglikeminės būklės.

Išvados

HCV virusinė infekcija turi įtakos rezistentiškumo insulinui ir CD2 pasireiškimui. Dėl tyrimų stokos ir neatsižvelgimo į jau esamus CD2 rizikos veiksnius HCV infekuotiems pacientams, būtinas nuodugnesnis šio ryšio ištyrimas. CD2 pasireiškimas statistiškai reikšmingai dažnesnis HCV pacientams, nei bendroje populiacijoje. Sėkmingas HCV infekcijos gydymas turi teigiamą efektą CD2 eigai. Geriausias efektas gaunamas HCV gydant tiesiogiai veikiančiais priešvirusiniais preparatais.

Literatūra

1. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastr* 2008;103:1283-1297.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01825.x>
2. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatol* 2008; 48:418-431.
<https://doi.org/10.1002/hep.22375>
3. Coward S, Leggett L, Kaplan GG, et al. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open* 2016;6(9):e011821.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011821>

4. Tang W, Chen W, Amini A, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl 1):695.
<https://doi.org/10.1186/s12879-017-2773-2>
5. Walker AJ, Peacock CJ, Pedergnana V, et al. Host genetic factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: a systematic review. *J Viral Hepat* 2018;25:442-456.
<https://doi.org/10.1111/jvh.12871>
6. de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepat* 2015;62:1190-1200.
<https://doi.org/10.1002/hep.27969>
7. Younossi Z, Park H, Henry L, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterol* 2016;150:1599-1608.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.039>
8. Wang P, Kang D, Cao W, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:109-122.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.1291>
9. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, De Biase D, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:12896-12953.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12896>
10. Guo X, Jin M, Yang M, et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Sci Rep* 2013;3:2981.
<https://doi.org/10.1038/srep02981>
11. Hung CH, Lee CM, Lu SN. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:525-533.
<https://doi.org/10.1586/eri.11.33>
12. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *J Gastroenterol* 2007;102:570-576.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01038.x>
13. Saran U, Humar B, Kolly P, et al. Hepatocellular carcinoma and lifestyles. *J Hepatol* 2016;64:203-214.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.028>
14. Wang YG, Wang P, Wang B, et al. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(5): e95485.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095485>
15. Guo X, Jin M, Yang M, et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Sci Rep* 2013;3:2981.
<https://doi.org/10.1038/srep02981>
16. Basseri B, Yamini D, Chee G, et al. Comorbidities associated with the increasing burden of hepatitis C infection. *Liver Int* 2010;30:1012-1018.
<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02235.x>
17. 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;130:1639-1648.
<https://doi.org/10.1002/ijc.26165>
18. Manne V, Akhtar E, Saab S. Cirrhosis regression in patients with viral hepatitis B and C a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:e76-e84.
<https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000162>
19. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140:1042-1049.
<https://doi.org/10.1002/ijc.30521>
20. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:1-19.
<https://doi.org/10.1186/s12876-017-0606-9>
21. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19:405-420.
<https://doi.org/10.1007/s11154-017-9440-1>
22. Carnovale C, Pozzi M, Dassano A, et al. The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glyco-metabolic control in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2019;56:341-354.
<https://doi.org/10.1007/s00592-018-1257-1>

COMORBIDITY OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND TYPE 2 DIABETES

T. Masionis, P. Vargalis, R. Kiltinavičius

Keywords: diabetes mellitus; diabetes; hepatitis C; infection.

Summary

Hepatitis C is a viral infection that causes liver damage. This disease is asymptomatic at first and a person may not know or feel that they are infected and infect others. If person becomes infected with this virus and suffer from an asymptomatic form of the disease for more than 6 months, then the disease usually progresses to a chronic form. Untreated chronic hepatitis C infection usually slowly progresses to cirrhosis of the liver and may induce carcinogenesis of hepatocytes which leads to development of hepatocellular carcinoma. As the disease progresses, it may affect other comorbidities or even induce some. One such disease is type 2 diabetes mellitus. The risk of type 2 diabetes mellitus is thought to be higher in patients with HCV-induced cirrhosis and HCV-induced hepatocellular carcinoma. In addition, HCV itself is more common among patients with diabetes mellitus. Type 2 diabetes mel-

litus development in HCV patients is also thought to be associated with β -cell dysfunction or autoimmune pancreatic injury. Insulin resistance promotes the development of liver damage and hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection, whether or not they have already developed type 2 diabetes mellitus, and patients with diabetes and HCV have a significantly increased risk of hepatocellular carcinoma to progress, which impairs quality of life. Therefore, it is important to diagnose and prevent these diseases as early as possible. Preventive tests should include more frequent blood glucose measurements and periodic glucose tolerance testing. Also correction of obesity, dyslipidemia and restriction of alcohol consumption. This would not only reduce the risk of type 2 diabetes mellitus development but also reduce the risk of development of hepatocellular carcinoma. It is found that successful HCV treatment can reduce the risk of diabetes. Type 2 diabetes mellitus regression has been observed with long-term successful treatment of HCV with interferon or direct-acting antiviral agents. Compa-

ring HCV treatment with interferons and direct-acting antivirals, better glycemic control was obtained when patients were treated with direct-acting antivirals.

Conclusions. HCV viral infection affects the development of insulin resistance and diabetes mellitus type 2. Due to the lack of studies and the lack of consideration of pre-existing diabetes mellitus type 2 risk factors in HCV-infected patients, further investigation of this relationship is required. However, the incidence of diabetes mellitus type 2 is statistically significantly higher in HCV patients than in the general population. Successful treatment of HCV infection has a positive effect on the course of diabetes. The best effect is obtained by treating HCV with direct-acting antiviral drugs.

Correspondence to: tomas.masilionis95@gmail.com

Gauta 2020-05-25

KVIEČIAME PRENUMERUOTI „SVEIKATOS MOKSLŲ“ ŽURNALĄ 2021 METAIS!

Žurnalas „Sveikatos mokslai“ (Index Copernicus, EBSCO host (Academic Search Complete), Gale (Academic OneFile), ProQuest (Ulrich's, Summon), Australia (ERA) 2012 Journal List (ERA ID 34962) skirtas visų specialybių gydytojams, slaugytojams ir kitiems specialistams, spausdina mokslinius straipsnius lietuvių, anglų kalbomis. Reikalavimai straipsniams atitinka mokslo leidiniams keliamus reikalavimus. **Žurnalas kioskuose neparduodamas. Žurnalą, kuris leidžiamas kartą per du mėnesius, galima užsiprenumeruoti visuose Lietuvos pašto skyriuose, taip pat internetu:**

www.prenumeruok.lt

Prenumeratos kaina nesikeičia: visiems metams – 36 EUR, šešiams mėnesiams – 18 EUR, keturiems mėnesiams – 12 EUR, dviem mėnesiams – 6 EUR. Prenumeratos kodas: 5348.

Žurnalo autoriams straipsnių spausdinimas mokamas.

Redakcija