

УДК: 616.379-008.64:616.36-002.2

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

О. В. Гулинская (gulinskaya@gmail.com)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Внепеченочным проявлением хронического гепатита С (ХГС) является сахарный диабет (СД) 2-го типа, своевременная диагностика которого имеет важное прогностическое значение для обеих патологий.

Цель исследования: разработать метод прогнозирования развития СД 2-го типа при ХГС.

Материалы и методы. Объектом исследования были 65 пациентов с ХГС, стажем болезни до 15 лет, без признаков цирроза печени. Определение в сыворотке крови пациентов уровня С-пептида проводили фотометрическим методом (набор DRG® C-Peptide EIA-1293, США), содержание специфических аутоантител к антигенам инсулина (IAA) методом ИФА (набор DRG® IAA EIA-1593, США).

Результаты. У пациентов с ХГС повышение уровня IAA более 1,41 с одновременным увеличением содержания С-пептида в сыворотке крови больше 2,21 нг/мл позволяет прогнозировать развитие СД 2-го типа.

Выводы. Мониторинг показателя С-пептида и уровня специфических IAA у пациентов с ХГС позволяет прогнозировать развитие СД 2-го типа на ранних стадиях.

Ключевые слова: хронический гепатит С, сахарный диабет, прогнозирование

PREDICTING OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

O. V. Gulinskaya

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

Background. One of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C (CHC) is type 2 diabetes mellitus (DM), the timely diagnosis of which has important prognostic significance for both these pathologies.

Objective. To develop a method for predicting the development of type 2 diabetes in CHC.

Materials and methods. The subjects of the study were 65 patients with CHC of up to 15 years duration, without signs of liver cirrhosis. The C-peptide serum level of the patients was determined by the photometric method (the DRG® C-Peptide EIA-1293 Kit, USA), the content of specific autoantibodies to insulin antigens (IAA) was assessed by ELISA (the DRG® IAA EIA-1593 Kit, USA).

Results. An increase in IAA level of more than 1.41 with a simultaneous increase in the serum C-peptide content greater than 2.21 ng/ml in patients with CHC makes it possible to predict the development of type 2 diabetes.

Conclusion. Monitoring of the C-peptide index and the level of specific IAA in patients with CHC allows predicting the development of type 2 diabetes in the early stages.

Keywords: chronic hepatitis C, diabetes mellitus, prognosis

Введение

Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. По прогнозам Международной диабетической федерации, при нынешних темпах роста к 2035 г. количество пациентов с СД увеличится на 55% и достигнет 592 млн человек, то есть 9,9% населения планеты. Среди пациентов с СД 90-95% составляют пациенты с СД 2-го типа [8].

В настоящее время HCV-инфекция считается одной из самых распространенных инфекций у

человека. В мире насчитывается от 100 до 200 млн пациентов и 500 млн так называемых «носителей» основного маркера вируса гепатита С – anti-HCV [2].

Распространенность СД 2-го типа у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) без цирроза колеблется от 4,9 до 33% [5, 7].

Как показали наши исследования, у пациентов с ХГС существует высокий риск развития СД 2-го типа, при этом выраженность инсулинорезистентности (ИР) сопряжена с активностью инфекционного процесса [1].

Самым эффективным и экономичным направлением в диабетологии считают профилактику заболевания. Первичная профилактика предполагает формирование групп риска СД с использованием молекулярно-генетических маркеров заболевания и меры предупреждения развития болезни. В связи с этим разработка методов ранней диагностики СД при ХГС является актуальным направлением, так как позволит выявить лиц с высоким риском развития СД и осуществить мероприятия по его профилактике.

Известны многочисленные рандомизированные клинические исследования, которые доказали клиническую и экономическую эффективность скрининга СД [9, 12, 13].

В настоящее время к основным факторам риска развития СД 2-го типа относятся лица старше 45 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², диабет у родственников 1 степени родства, низкая физическая активность, рождение ребенка весом более 4 кг или гестационный СД, уровень артериального давления (АД) свыше 140/90 мм рт. ст., уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 0,9 ммоль/л и уровень триглицеридов (ТГ) более 2,82 ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе или нарушенная гликемия натощак, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям [6].

Однако несмотря на достаточно четко очерченные факторы риска, у 35% пациентов СД 2-го типа остается не диагностированным, а приведенные факторы риска требуют коррекции в разных группах населения и у пациентов с разными нозологическими формами заболеваний (ожирение, метаболический синдром, поражения печени и другие) [10, 11].

К патологии, имеющей наиболее высокий риск развития СД 2-го типа, относятся хронические диффузные поражения печени, в частности ХГС, прогрессирование которого предопределяет нарушения углеводного обмена, особенно при развитии фиброза/цирроза печени.

В связи с изменением при ХГС всех показателей, характеризующих ИР, закономерным является поиск методов по прогнозированию развития СД 2-го типа у пациентов с ХГС.

Известен способ неинвазивного определения нарушений углеводного обмена, включающий измерение систолического и диастолического АД последовательно на левой и правой руках пациента, отличающийся тем, что систолическое и диастолическое АД многократно измеряют натощак и после приема пищи, рассчитывают содержание глюкозы в крови в ммоль/л натощак (Р) и после приема пищи (Р1) по формулам: $P=0,37 \cdot E + 1,65 \cdot K$, где E – постоянная, E=2,71828, $P1=0,65 \cdot E + 1,5 \cdot K1$, где E – постоянная, E=2,71828, K и K1 – коэффициенты корреляции, которые определяют как отношение среднеарифмети-

ческого значения систолического АД к среднеарифметическому значению диастолического АД, измеренных на обеих руках пациента натощак (K) и после приема пищи (K1), а нарушение углеводного обмена определяют по данным сравнения полученных показателей Р и Р1 с критериями компенсации СД [4].

Однако для реализации данного метода необходимо большое количество измерений АД, затрудняет его интерпретацию отсутствие четких указаний на дифференцировку пациентов с учетом стадии артериальной гипертензии, отсутствие специфичности и возможного влияния сопутствующих болезней на показатели АД.

Известен способ прогнозирования развития СД 2-го типа у пациентов с метаболическим синдромом, у которых рассчитывают коэффициент метаболической дислипидемии в виде отношения $(ТГ+ХС\ ЛПНП)/ХС\ ЛПВП$ и антропометрический коэффициент в виде отношения индекса массы тела (ИМТ)/объем талии (ОТ)/объем бедер (ОБ). При значении антропометрического коэффициента менее 37,9 кг/м² и коэффициента метаболической дислипидемии более 9,2 у.е. прогнозируют максимальный риск развития СД 2-го типа [3].

Недостатком данного способа является низкая специфичность предложенного теста, основанного только на показателях, отвечающих за нарушение жирового обмена, но не учитывающих нарушения углеводного обмена, что более характерно для прогнозирования СД 2-го типа.

Цель исследования – разработать метод прогнозирования развития СД 2-го типа при ХГС.

Материалы и методы

Для реализации задачи по прогнозированию СД 2-го типа у пациентов с ХГС были обследованы 65 пациентов с документально подтвержденным диагнозом ХГС, стажем болезни не более 15 лет, без признаков цирроза печени, в возрасте от 25 до 70 лет. Контрольная группа была представлена 20 здоровыми лицами, не имеющими в анамнезе маркеров вирусных гепатитов и признаков поражения печени и поджелудочной железы.

Поставленная задача решена путём количественного определения уровня С-пептида, позволяющего оценить функционирование β-клеток, а также специфических IAA в крови пациентов. Поскольку выраженность ИР прямо пропорциональна количеству антител к гормону, определение их титра позволяет своевременно выявлять причину ИР, а при необходимости провести коррекцию терапии.

Обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы STATISTICA 11.0. Соответствие распределения

количественных данных закону нормального распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки различий между двумя независимыми группами применялся непараметрический U-тест Манна-Уитни. Значения приведены как среднее значение $M \pm$ стандартное отклонение (SD). Все соотношения и коэффициенты определяли расчетным путем. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты исследования показателей углеводного обмена у пациентов с ХГС с исходным нормальным уровнем гликемии натощак в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Основные показатели углеводного обмена у пациентов в исследуемых группах ($M \pm SD$)

Показатели	ХГС, n=65	Контроль, n=20
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9±0,5	4,4±0,4
С-пептид, нг/мл	1,1±0,8	1,1±0,3
IAA	1,0±0,5*	0,6±0,2

Примечание – IAA – аутоантитела к антигенам инсулина; * – достоверные различия между группами, $p < 0,05$

Как видно из таблицы 1, уровень IAA у пациентов с ХГС, несмотря на отсутствие изменений уровня глюкозы, был достоверно выше, чем в группе контроля.

Анализ характеристической кривой (ROC – curve, receiver–operating characteristic curve) показал, что у пациентов с ХГС уровень IAA более 1,41 является точкой разделения. Площадь под ROC–кривой = 0,8046. Прогностическая ценность теста выявления СД 2-го типа у пациентов с ХГС по уровню IAA более 1,41 составляет 80% и чувствительность теста по характеристической кривой – 55% (рисунок 1).

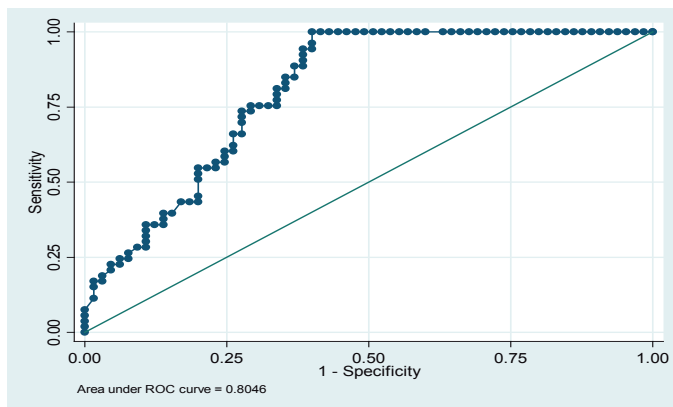


Рисунок 1. – ROC-кривая, характеризующая чувствительность и специфичность при прогнозировании сахарного диабета в зависимости от уровня IAA

Как показали исследования, у 13 из 65 пациентов с ХГС установлено увеличение IAA более 1,41. При определении уровня С-пептида у этих же 13 пациентов с повышенным уровнем IAA более 1,41 установлено следующее:

- у 8 пациентов с показателем IAA более 1,41 уровень С-пептида был $\leq 2,20$ нг/мл. Эти пациенты нами наблюдаются более 5 лет и ни у кого из них до сих пор не диагностирован СД 2-го типа;
- у 5 пациентов с показателем IAA более 1,41 уровень С-пептида был более 2,21 нг/мл, что свидетельствовало о гиперинсулинизме и ИР. При динамическом наблюдении за данными пациентами в течение 5 лет у всех у них установлен диагноз СД 2-го типа.

Для более убедительной доказательности применения способа в клинической практике приводим абсолютные данные по содержанию IAA и С-пептида у каждого конкретного пациента с ХГС (таблица 2).

Таблица 2. – Показатели уровня IAA более 1,41 и уровень С-пептида в сыворотке крови у пациентов с ХГС

Пациент	IAA, абс. вел.	С-пептид, нг/мл	Прогноз СД
1	1,492	2,85	положительный
2	1,540	0,21	отсутствует
3	1,555	0,44	отсутствует
4	1,561	1,24	отсутствует
5	1,622	2,38	положительный
6	1,631	1,28	отсутствует
7	1,964	0,24	отсутствует
8	2,010	0,67	отсутствует
9	2,071	2,47	положительный
10	2,113	2,22	положительный
11	2,152	0,43	отсутствует
12	2,280	2,66	положительный
13	2,662	0,32	отсутствует

Результаты, представленные в таблице 2, позволяют заключить, что у пациентов с ХГС (со стажем заболевания до 15 лет без наличия признаков цирроза) повышение уровня IAA более 1,41 и одновременно увеличение содержания С-пептида в сыворотке крови больше 2,21 нг/мл позволяет прогнозировать развитие СД 2-го типа.

Приводим примеры конкретных наблюдений:

Пример 1. Пациентка Д., жен., 57 лет, РНК HCV (+), стаж ХГС – 2 года. Показатели АсАТ 175 ммоль/ч·л, АлАТ 144 ммоль/ч·л, глюкоза крови натощак 5,1

ммоль/л, С-пептид 2,66 нг/мл, уровень IAA 2,280. Заключение: прогнозируется СД. При динамическом наблюдении через 5 лет (при стаже ХГС 7 лет) установлен диагноз СД 2-го типа.

Пример 2. Пациент Щ., муж., 44 года, РНК HCV (+), стаж ХГС – 2 года. Показатели АсАТ 126 ммоль/ч-л, АлАТ 167 ммоль/ч-л, глюкоза крови натощак 5,2 ммоль/л, С-пептид 2,85 нг/мл, уровень IAA 1,492. Заключение: прогнозируется развитие СД 2-го типа. При динамическом наблюдении через 4 года (при стаже ХГС 6 лет) развился СД 2-го типа.

Пример 3. Пациентка Б., жен., 44 года, РНК HCV (+), стаж ХГС – 4 года. Показатели АсАТ 100 ммоль/ч-л, АлАТ 127 ммоль/ч-л, глюкоза крови натощак 4,8 ммоль/л, С-пептид 1,01 нг/мл, уровень IAA 1,313. Заключение: развития СД 2-го

типа не прогнозируется. В настоящий момент (стаж ХГС – 8 лет) нет данных за диабет.

Выводы

Контроль за диагностическим уровнем специфических IAA у пациентов с ХГС в процессе их диспансерного наблюдения позволяет прогнозировать развитие СД 2-го типа на ранних стадиях.

При постановке на диспансерный учет пациентов с ХГС с нормальным исходным уровнем гликемии натощак (и далее 2 раза в год) в сыворотке крови методом ИФА определяют уровень IAA и концентрацию С-пептида, независимо от уровня гликемии. При выявлении IAA в сыворотке крови более 1,41 и С-пептида выше 2,21 нг/мл прогнозируют развитие СД 2-го типа у данного пациента.

References

1. Gulinskaja, O. V. Vlijanije HCV-infekcii na razvitije saharnogo diabeta 1-go tipa [The effect of HCV infection on the development of type 1 diabetes mellitus] / O. V. Gulinskaja, V. M. Tsyrukunov // Actual infectology. – 2014. – № 1 (2). – P. 52-56. (Russian)
2. Mayer, K.-P. Gepatit i posledstviya gepatita [Hepatitis and the effects of hepatitis] / K. P. Mayer. – 2-e izd., pererab. i dop. – Moskva : GJeOTAR-Medicina, 2004. – 720 s. (Russian)
3. Sposob opredelenija sodержanija gljukozy v krovi : pat. 2198586 Ros. Federatsija : MPK A 61 B 5/00 / A. D. El'bagev, S. A. Akajeva, H. A. Kurdanov ; zajavitel' i patentoobladatel' Kabardino-Balkarskij gosudarstvennyj universitet. – № 2000129186/14 ; zajavl. 21.11.2000 ; opubl. 20.09.03, Bjul. № 32 – 6 s. (Russian)
4. Sposob prognozirovanija razvitija saharnogo diabeta 2 tipa u bol'nyh smeshannym sindromom : pat. 2264170 Ros. Federatsija : MPK7 A 61 B 10/00, G 01 N 33/92 / A. I. Kuzin, M. A. Cherednikova, A. A. Vasil'jev, O. V. Kamerer ; patentoobladatel' Ural'skaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija dopolnitel'nogo obrazovanija. – № 2003137274/14 ; zajavl. 24.12.03 ; opubl. 20.11.05, Bjul. № 32. – 8 s. (Russian)
5. Alexander, G. J. An association between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: what is the connection? / G. J. Alexander // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133, № 8. – P. 650-652.
6. Screening for Diabetes / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, suppl. 1. – P. 21-24. – DOI: 10.2337/diacare.25.2007.S21.

7. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study / C. O. Zein [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, № 1. – P. 48-55.

8. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource] / International Diabetes Federation. – 6th ed. – 160 p. – Mode of access: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf. – Date of access: 19.03.2017.

9. Gerstein, H. Preventive medicine in people at high risk for chronic disease: the value of identifying and treating diabetes / H. Gerstein, S. Meltzer // CMAJ. – 1999. – Vol. 160. – P. 1593-1595.

10. Diabetes Screening in Canada (DIASCAN) Study. Prevalence of undiagnosed diabetes and glucose intolerance in family physician offices / Lawrence A. Leiter [et al.] // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 1038-1043. – DOI: 10.2337/diacare.24.6.1038.

11. The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes / C. Lorenzo [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, № 11. – P. 3153-3159. – DOI: 10.2337/diacare.26.11.3153.

12. Mahon, J. Direct and indirect randomized trials of screening: the A's and D's of evidence-based clinical practice guidelines / J. Mahon // CMAJ. – 2000. – Vol. 162, № 7. – P. 1002-1004.

13. Marshall, K. The folly of population screening for type 2 diabetes / K. Marshall // CMAJ. – 1999. – Vol. 160, № 11. – P. 1592-1593.

Поступила: 02.05.2017

Принята к печати: 13.05.2017

КАЛЕНДАРЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ

ОРГАНИЗАЦИЯ	НАЗВАНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ	СТРАНА	ГОРОД	ДАТА
Czech Society of Gastroenterology	6th Congress of the Czech Society of Gastroenterology	Czech Republic	Ostrava	30.11-02.12. 2017
Prof. Ibrahim Mostafa	20th International Workshop on Therapeutic Endoscopy and the 10th Hepatology and Gastroenterology Post Graduate Course	Egypt	Cairo	07-10.12. 2017
European Association for the Study of the Liver	EASL - AASLD Masterclass	France	Paris	14-16.12. 2017