

Получена: 24 Января 2024 / Принята: 21 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.018

УДК 616.379-008.64; 616.36-002.2

HCV -ИНФЕКЦИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Манзура С. Баймуханова¹, <https://orcid.org/0009-0008-7546-1190>

Гаухар М. Курманова², <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

Жанай А. Аканов³, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>

¹ Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Клиника «ААА», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Вирус гепатита С (ВГС) и сахарный диабет (СД) одни из основных проблем общественного здравоохранения, которые являются тяжелым бременем для здоровья человека и материально затратны во всем мире [21,44,62,70]. HCV-инфекция вызывает такие проявления со стороны печени, как гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, также участвуют в патогенезе внепеченочных проявлений, среди которых метаболические нарушения, такие как СД. Множественные продольные и поперечные исследования показали более высокую заболеваемость и распространенность гипергликемии у серопозитивных к ВГС, чем в группе контроля без инфекции ВГС. [41,55]

Диабетогенный потенциал печени известен давно, и в 1906 году [38] для определения этого состояния было предложено название «гепатогенный диабет» (ГД). В настоящее время СД2 и ГД лечат аналогичным образом, потому что нет стандартизированных рекомендаций. Различные патофизиологические основы ГД могут влиять на варианты лечения. В одной из обзорных статей обсуждается существование ГД как отдельного заболевания с высокими показателями распространенности, сильной патофизиологической основой, клиническими и терапевтическими последствиями, а также широко распространенным скептицизмом и пробелами в знаниях. Тем не менее, это все еще недооцененная проблема, и научные организации не признают ее как отдельный тип диабета. [2]

Цель: обобщение сведений литературы о коморбидности сахарного диабета 2 типа и вирусного гепатита С.

Стратегия поиска. Проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из научных баз данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-Library за последние 20 лет (2003-2023 гг.). Для поиска были использованы ключевые слова: сахарный диабет, гепатогенный диабет, HCV-инфекция, вирусный гепатит «С», инкретины, инсулинорезистентность, НАЖБП. Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на русском и английском языках. Всего было проанализировано 143, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 70.

Результаты. В обзорном материале представлены возможные патогенетические механизмы влияния HCV инфекции на развитие и течение сахарного диабета.

Заключение. На основании проведенного обзора литературы установлено, что основной задачей для проведения мероприятий по профилактике, раннему выявлению и снижению риска развития осложнения при сахарным диабетом и вирусном гепатите С, являются сочетание просветительской, профилактической, скрининговой и лечебной работы.

Ключевые слова: сахарный диабет, гепатогенный диабет, HCV-инфекция, вирусный гепатит «С», инкретины, инсулинорезистентность, НАЖБП.

Abstract

HCV INFECTION AND DIABETES MELLITUS. LITERATURE REVIEW.

Manzura S. Baimukhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

Gaukhar M. Kurmanova², <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

Zhanay A. Akanov³, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>

¹ Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ «ААА» Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Hepatitis C virus (HCV) and diabetes mellitus (DM) are among the major public health problems that are a heavy burden on health and costly around the world [21,44,62,70]. HCV infection causes liver manifestations such as hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, and is also involved in the pathogenesis of extrahepatic manifestations, including metabolic disorders such as diabetes. Multiple longitudinal and cross-sectional studies have shown a higher incidence and prevalence of hyperglycemia in HCV seropositive than in controls without HCV infection. [41,55].

The diabetogenic potential of the liver has long been known, and in 1906 [38] the name "hepatogenic diabetes" (HD) was proposed to define this condition. Currently, DM2 and HD are treated similarly because there are no standardized

recommendations. Various pathophysiological underpinnings of HD may influence treatment options. One review article discusses the existence of HD as a distinct disease with high prevalence rates, a strong pathophysiological basis, clinical and therapeutic implications, and widespread skepticism and knowledge gaps. However, it is still an underestimated problem and scientific organizations do not recognize it as a separate type of diabetes. [2]

Aim: to summarize the literature on the comorbidity of type 2 diabetes mellitus and viral hepatitis C.

Search strategy. We have conducted an analytical review of open access sources from scientific databases Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library over the past 20 years (2003-2023). Key words were used for the search: diabetes mellitus, hepatogenic diabetes, HCV infection, viral hepatitis C, incretins, insulin resistance, NAFLD. The publications included in the literature review were full-text articles in Russian and English. A total of 143 were analyzed, of which 70 met the study objectives and inclusion criteria.

Results. The review material presents possible pathogenetic mechanisms of the influence of HCV infection on the development and course of diabetes mellitus.

Conclusion. Based on the literature review, it was found that the main task for carrying out measures for the prevention, early detection and reduction of the risk of developing complications in diabetes mellitus and viral hepatitis C is a combination of educational, preventive, screening and therapeutic work.

Keywords: *diabetes mellitus, hepatogenic diabetes, HCV infection, viral hepatitis C, incretins, insulin resistance, NAFLD.*

Түйіндеме

НСV ИНФЕКЦИЯСЫ ЖӘНЕ ҚАНТ ДИАБЕТИ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Манзура С. Баймуханова¹, <https://orcid.org/0009-0008-7546-1190>

Гаухар М. Курманова², <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

Жанай А. Аканов³, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>

¹ "Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі" Қазақстан медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ «ААА» клиникасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. С гепатиті вирусы (ГСВ) және қант диабеті (ҚД) бүкіл әлемде денсаулыққа ауыр салмақ түсіретін және қымбат тұратын қоғамдық денсаулық сақтаудың негізгі проблемаларының бірі болып табылады [19,43,61,73].

ГСВ инфекциясы гепатит, цирроз және гепатоцеллюлярлық карцинома сияқты бауыр көріністерін тудырады, сонымен қатар бауырдан тыс көріністердің, соның ішінде қант диабеті сияқты метаболикалық бұзылулардың патогенезіне қатысады. Көптеген бойлық және көлденең зерттеулер ГСВ инфекциясы жоқ бақылау тобына қарағанда, ГСВ серопозитивті науқастарда гипергликемияның жоғары жиілігі мен таралуын көрсетті. [40,54].

Бауырдың диабетогендік потенциалы бұрыннан белгілі және 1906 жылы [37] бұл жағдайды анықтау үшін «гепатогенді қант диабеті» (ГҚД) атауы ұсынылды. Қазіргі уақытта стандартталған ұсыныстар жоқ болғандықтан, ҚД және ГҚД ұқсас емделуде. ГҚД-тің әртүрлі патофизиологиялық негіздері емдеу нұсқаларына әсер етуі мүмкін. Бір шолу мақаласында жоғары таралу деңгейі, күшті патофизиологиялық негізі, клиникалық және терапевтік салдары, кең таралған скептицизм мен білім алшақтығы бар ерекше ауру ретінде HD бар екендігі талқыланады. Дегенмен, бұл әлі де бағаланбаған мәселе және ғылыми ұйымдар оны қант диабетінің жеке түрі ретінде мойындамайды. [2]

Мақсаты - 2 типті қант диабеті мен вирустық гепатит С ілеспелі аурулары туралы әдебиеттерді қорытындылау.

Іздеу стратегиясы. Біз соңғы 20 жылда (2003-2023) Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library ғылыми деректер қорларынан ашық қолжетімділік көздеріне аналитикалық шолу жасадық. Іздеу үшін негізгі сөздер қолданылды: қант диабеті, гепатогенді қант диабеті, HCV инфекциясы, вирустық гепатит С, инкретин, инсулинге төзімділік, NAFLD. Әдеби шолуға енгізілген басылымдар орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтінді мақалалар болды. Барлығы 143 талдау жасалды, оның 70-і зерттеу мақсаттары мен қосу критерийлеріне сәйкес келді.

Нәтижелер. Шолу материалында HCV инфекциясының қант диабетінің дамуы мен ағымына әсер етуінің ықтимал патогенетикалық механизмдері көрсетілген.

Қорытынды. Әдебиеттерге шолу негізінде қант диабеті мен вирусты С гепатиті асқинуларының алдын алу, ерте анықтау және даму қаупін төмендету бойынша іс-шараларды жүргізудің негізгі міндеті білім беру, профилактикалық, скринингтік және емдік жұмыстарды біріктіру болып табылатыны анықталды.

Түйінді сөздер: *қант диабеті, гепатогенді қант диабеті, HCV инфекциясы, вирустық гепатит С, инкретин, инсулинге төзімділік, алкогольсіз майлы бауыр ауруы.*

Для цитирования:

Баймуханова М.С., Курманова Г.М., Аканов Ж.А. HCV -инфекция и сахарный диабет. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 155-163. doi 10.34689/SH.2024.26.3.018

Baimukhanova M.S., Kurmanova G.M., Akanov Zh.A. HCV infection and diabetes mellitus. A review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 155-163. doi 10.34689/SH.2024.26.3.018

Баймуханова М.С., Курманова Г.М., Аканов Ж.А. HCV инфекциясы және қант диабеті. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 155-163. doi 10.34689/SH.2024.26.3.018

Введение

Основной характеристикой пациентов с сахарным диабетом 2 типа является инсулинорезистентность, которая имеет большую роль в прогрессировании фиброза и оказывает негативное влияние на терапевтический ответ при проведении противовирусной терапии у пациентов с ХГС [18,20,32,59]. Известно, что ВГС ассоциирован с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности (ИР) и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы [5]. Механизмы, с помощью которых ВГС вызывает ИР и СД, включают прямые вирусные эффекты, провоспалительные цитокины и другие иммуноопосредованные процессы.

Нормогликемия же требует скоординированного ответа секреции инсулина, печеночного и периферического поглощения глюкозы, подавления синтеза глюкозы в печени. То же самое достигается с помощью сложного процесса контроля, включающего несколько тканей и межорганные перекрестные влияния, включая печень, поджелудочную железу, мышцы и жировые ткани, а также ряд циркулирующих факторов [12]. Печень играет ключевую роль в гомеостазе глюкозы, регулируя несколько путей метаболизма глюкозы, таких как гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и гликогенез.

Таким образом, дисфункция печени, влияет на метаболизм глюкозы. На самом деле связь между циррозом печени (ЦП) и сахарным диабетом (СД) известна давно [35,53]. Распространенность СД у пациентов с НАЖБП колеблется от 20 до 70%, что значительно превышает распространенность СД 2 типа (СД2) в общей популяции, составляющую 6,28% [39,54].

Цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [8], вызванные вирусами гепатита С (ВГС) могут считаться диабетогенными состояниями. Новые данные говорят, что у пациентов с «гепатогенным диабетом» сложное взаимодействие между печенью, поджелудочной железой, скелетными мышцами, кишечником и жировой тканью, которые участвуют в патогенезе нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), нарушении гликемии натощак (НГН) и сахарного диабета 2 типа [7,69].

Цель: обобщение сведений литературы о коморбидности сахарного диабета 2 типа и вирусного гепатита С.

Стратегия поиска. В данное исследование включены публикации, взятые для анализа из наиболее актуальных баз данных: Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library за последние 20 лет (2003-2023 гг.). Критериями включения статей были: оригинальные научные труды, такие как мета-анализы, систематические обзоры, статьи, книги, патенты на английском и русском, казахском языках. Критериями исключения являлись: статьи на других иностранных языках кроме русского, казахского и английского, абстракты (резюме), газетные статьи. Для поиска были использованы ключевые слова: сахарный диабет, гепатогенный диабет, HCV-инфекция, вирусный гепатит «С», инкретины, инсулинорезистентность, НАЖБП. Изначально согласно поисковым запросам и ключевым словам, было найдено 143 статьи, затем было исключено 13 дубликата статей, преимущественно на английском языке, исключены 28 работ, опубликованных в зарубежных базах данных,

требующих платного доступа, исключено 32 научных труда не соответствующих теме обзора. Итого из 143 статей для обзора было выбрано 70 литературы. Алгоритм отбора источников представлен на рис.1.



Рисунок 1. Схема отбора статей.

(Figure 1. Flow diagram of materials extraction)

Статистические данные.

По данным на 2021г около 58 миллионов человек во всем мире живут с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). [66]. Первичным местом репликации ВГС являются гепатоциты в печени, но также были задокументированы другие органы-мишени репликации, включая островковые клетки поджелудочной железы. [13,57,24,59].

Распространенность ВГ «С» в Казахстане составляет- 23233 пациента, а с сахарным диабетом 382000 пациентов, из них 352000 с сахарным диабетом 2 типа. (Национальный регистр СД РК, 2021 г.) [1]. Следовательно, имеется гипо-диагностика HCV-инфекции, и позднее выявлении СД 2 типа.

За последние годы в терапии вирусного гепатита С был достигнут прогресс благодаря внедрению противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), которые к тому же и улучшают гликемический контроль у коморбидных пациентов [33].

Роль печени и HCV инфекции в развитии СД.

В опубликованном систематическом обзоре, в который входило 58 исследований с количеством пациентов 9705, общая распространенность СД у взрослых пациентов с циррозом печени составила 31%. У пациентов с НАЖБП-циррозом была самая высокая распространенность диабета (56%), за которым следовал криптогенный цирроз (51%), а у пациентов с циррозом ВГС и ВГВ - 32,2% и 22,2% соответственно [19]. Из-за множества общих факторов риска распространенность СД выше при метаболическом циррозе, чем при вирусном циррозе.

Однако, поскольку печеночный диабет в своем истинном смысле относится к диабету, вызванному дисфункцией печени как таковой, этиология цирроза печени может иметь значительное влияние на его возникновение. Во многих исследованиях не сообщалось о дифференциальной распространенности СД2 и вирус-ассоциированного диабета. В исследованиях, где распространенность гепатогенного диабета целенаправленно рассматривалась с помощью ОГТТ (орального глюкозотолератного теста), показатели варьировались от 21% до 57%. Wang X. et al. [30,66] и Ramachandran T.M. et al. [56] сообщили о

распространенности ГД в 15,9% и 29,2%, соответственно, на основании только клинического анамнеза, т.е. дебюта СД после постановки диагноза цирроз печени (ЦП). Относительно более низкие показатели распространенности ГД в их исследованиях означают актуальность проведения ОГТТ. Для выявления СД у пациентов с ЦП требуется ОГТТ, так как уровни FBG (фибриногена) и гликолизированного гемоглобина (HbA1c) могут быть ошибочно низкими [57,36,51]. Пациенты с ЦП, у которых нормальные значения FBG и HbA1c, но патологический ОГТТ, вероятно, имеют гепатогенный диабет. Из-за патофизиологических различий, а также клинических и терапевтических разветвлений ГД следует отличать от СД 2 типа.

Влияние инкретинов на гликемию.

Инкретины также выполняют важную функцию в поддержании гомеостаза глюкозы. Энтероэндокринные клетки продуцируют два встречающихся в природе инкретина, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, которые регулируют гликемический контроль, повышая секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона в постпрандиальный период. Дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4) представляет собой ассоциированную с мембраной пептидазу, которая имеет широкий диапазон распределения в органах и проявляет плейотропные эффекты благодаря своей пептидазной активности. ДПП4 инактивирует ГПП-1, что приводит к развитию гипергликемии [36,51]. У пациентов с гепатитами и циррозом более высокая активность ДПП-4 в сыворотке и экспрессия ДПП-4 в печени, что снижает инкретиновые эффекты [17]. Таким образом, снижение инкретиновых эффектов может играть роль в развитии гепатит-ассоциированного диабета.

Гепатокины, адипокины, резистин, и их роль в формировании инсулинорезистентности.

Это белки, которые регулируют системный метаболизм и энергетический гомеостаз, секретируются соответственно печенью и жировой тканью. Взаимодействие между гепатокинами, адипокинами и миокинами влияет на воспаление и метаболизм жиров в жировой ткани и скелетных мышцах, что может способствовать развитию ИР. Кроме того, некоторые гепатокины влияют на секрецию инсулина поджелудочной железой, что может независимо влиять на поглощение и метаболизм глюкозы в периферических тканях. Известно, что гепатокины вносят вклад в патогенез метаболического синдрома, НАЖБП и СД 2 типа. Кроме того, несколько гепатокинов контролируют секрецию инсулина поджелудочной железой, что может независимо влиять на поглощение глюкозы и метаболизм в периферических тканях. Многие гепатокины, в том числе фетуин А, фетуин В, ретинол-связывающий белок 4 и селенопротеин Р, связаны с индукцией метаболической дисфункции [64]. Следовательно, их значение в метаболических нарушениях при гепатитах заслуживает изучения.

Резистин представляет собой адипокин, который снижает чувствительность к инсулину в адипоцитах, скелетных мышцах и гепатоцитах. Было обнаружено, что уровень резистина в сыворотке значительно повышен у пациентов с гепатитами и циррозами, что может способствовать развитию ИР [16,24,37,48,62,69].

В проспективном исследовании из 96 пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью, у 51 (53,1%) из которых впервые развился сахарный диабет, скорее всего гепатогенного диабета, гликемические показатели улучшились у одной трети пациентов после улучшения функции печени без приема антигипергликемических препаратов [31].

По определению, гепатогенный диабет должен быть обратимым после трансплантации печени (ТП), потому что он вызван повреждением печени. Имеются данные об обратимости ГД при ТП, однако это происходит не у всех пациентов [61]. В одном из исследований СД регрессировал у 63,9% пациентов после ТП, в то время как СД не регрессировал у 36,1% пациентов после двух лет наблюдения. Обратимость хронической гипергликемии, по-видимому, определяется уровнем повреждения β -клеток поджелудочной железы до ТП и его улучшением после ТП. *Grancini V. и соавторы* [22,25] обнаружили, что улучшение функции β -клеток играет важную роль в регрессии диабета после ТП при наличии устойчивого снижения ИР. При прогрессировании цирроза происходит продолжающееся накопление токсических продуктов, что может привести к тяжелому неизлечимому повреждению β -клеток и снижает вероятность обратимости диабета. Диабетогенный потенциал иммуносупрессивной терапии возможная причина необратимости диабета после ТП.

Внепеченочные проявления характерные для хронического гепатита С (ВГС).

При хроническом течении HCV-инфекции около 70% больных имеют одно или несколько внепеченочных проявлений. СД2 относится к числу внепеченочных проявлений, а предиабет у пациентов с ВГС встречается в четыре раза чаще [23]. Патогенетический механизм, с помощью которого ВГС индуцирует СД2, многогранен, хотя в основном связан с развитием ИР, наблюдаемой до 70% случаев, с вирусными генотипами 1,2,3 и 4 и уровнями РНК ВГС.

ВГС реплицируется в β -клетках поджелудочной железы, вызывая дистресс, что снижает резерв β -клеток. Он через свои структурные и неструктурные белки, напрямую влияет на сигнальные пути инсулина, такие как IRS-1 и IRS-2. Косвенные механизмы ИР включают индуцированные ВГС: окислительный стресс; жирная печень; высвобождение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α ; субстрат инсулинового рецептора1; фосфорилирование; протеинкиназа В; активация генов глюконеогенеза, таких как глюкозо-6-фосфатаза; и фосфоенолпируваткарбоксикиназа 2 [33,41,42].

Некоторые проспективные исследования показали, что клиренс ВГС с помощью ПППД не только приводит к улучшению или регрессу статуса ИР до 90%, но также улучшает контроль гомеостаза глюкозы как у пациентов с СД2, так и у пациентов, не страдающих СД2, и вызывает значительное снижение заболеваемости СД2. [4,5].

Проспективное многоцентровое исследование случай-контроль, включавшее более 2400 пациентов с ВГС, наблюдаемое в среднем в течение 30 месяцев, продемонстрировало относительное снижение риска развития СД2 на 81% у пациентов с ВГС, получавших ПППД, по сравнению с нелечеными пациентами с ВГС. На каждые 15 переболевших ВГС сохраняется один случай

СД2 [10]. Кроме того, крупное ретроспективное исследование показало значительное снижение заболеваемости СД2 с 20,6/1000 человеко-лет у нелеченых пациентов с ВГС до 9,89 у пациентов, получавших ПППД ($p < 0,001$). Данные подчеркивают центральную роль ВГС в увеличении риска развития ИР и СД2, а также то, что элиминация ВГС может обратить вспять ИР и предотвратить развитие СД2 [9].

Также в клиническом исследовании, целью которого было изучить взаимосвязь инфекции вируса гепатита С и сахарный диабет 2 типа, с участием 100 взрослых пациентов с циррозом печени, проходивших обследование для трансплантации печени, определяли вирус гепатита С (по утвержденным серологическим и гистологическим критериям). У 23 пациентов был сахарный диабет, 18 из которых получали инсулинотерапию. $19,1, p < 0,0001$ с отношением шансов для вируса гепатита С по статусу сахарного диабета 10,0 (95% доверительный интервал от 3,4 до 29,3). Анализ тех факторов, которые потенциально имеют отношение к развитию сахарного диабета, показал, что только вирус гепатита С значительно чаще встречается с сахарным диабетом, в то время как связь между сахарным диабетом и происхождением, полом, индексом массы тела и тяжестью цирроза печени была условной. При множественном логистическом регрессионном анализе статуса сахарного диабета по отношению к тем же переменным статистически значимым был только статус вируса гепатита С ($p < 0,0001$). Происхождение, пол, тяжесть цирроза, индекс массы тела и терапия не были существенно связаны. И пришли к выводу, что у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, значительно выше частота сахарного диабета по сравнению с другими причинами. [46].

Исследования, опровергающие взаимосвязь между ВГС и СД 2 типа.

Например: в исследованиях Соединенных Штатов Америки, Кореи, Малазии и Польши приняли участие 2898 пациентов с хроническим ВГС, в том числе 1486 женского пола (51%) и 1412 мужского пола (49%) в возрасте от 19 до 91 года [12] (медиана возраста 58 лет), которым было назначено противовирусное лечение на основании многоцентрового исследования EpiTag база данных. Проведен анализ медицинской документации по физикальному обследованию по частоте и распространенности сахарного диабета. У каждого пациента определяли генотип ВГС. Фиброз печени оценивали с помощью биопсии печени и эластографии. В анализируемой работе определение генотипа 1 ВГС включает генотипы 1a и 1b вместе. Анализ доказал, что заболеваемость сахарным диабетом связана с пожилым возрастом больных $p < 0,001$, с мужским полом $p < 0,001$ и с прогрессированием фиброза печени $p < 0,001$. Больные с более выраженным фиброзом печени чаще страдают сахарным диабетом. Не обнаружено различий в частоте сахарного диабета 2 типа в зависимости от генотипа ВГС, в том числе генотипа 3 [56,65].

Это может быть связано с низкой долей пациентов с генотипами 2,3,4, и превалированием 1 или с распределением генотипов населения в Польше.

Поперечный анализ включал 439 708 участников со средним (SD) возрастом 39,4 (9,8) лет, и 54,1% населения составляли мужчины. Распространенность HBsAg (+) и

HCV Ab (+) участников составила 3,8 и 0,2% соответственно. Тридцать пять участников были положительными на HBsAg и на АТ к ВГС на исходном уровне [55,64]. Распространенность жировой болезни печени была выше у серопозитивных участников, чем у серонегативных участников. Распространенность диабета составила 3,8% ($n = 16 485$). По сравнению с участниками без диабета, те, у кого диабет, чаще были пожилыми, мужчинами и нынешними курильщиками. Кроме того, у участников с диабетом на исходном уровне была более высокая доля семейного анамнеза диабета и жировой болезни печени по сравнению с теми, у кого диабета не было. Участники с диабетом также имели более высокие уровни ИМТ и ферментов печени [9] и более низкий уровень образования. Результаты показывают, что инфекция гепатита С, вероятно является фактором риска развития диабета у лиц с выраженным фиброзом печени, у пожилых людей и у лиц мужского пола.

Демографическая информация о когорте: средний возраст когорты составил $43,3 \pm 15,3$ года, при этом средний возраст пациентов с хроническим гепатитом С выше, чем у пациентов с хроническим гепатитом В. Хронический ВГВ более распространен среди молодых людей в возрасте 19–34 лет (38,6%), по сравнению с хроническим ВГС (19,3%). В возрастной категории 51–70 лет хроническая ВГС-инфекция выявлена у 34,9% больных, хроническая ВГВ-инфекция – у 22,2%. Женщины составили 56% когорты с равным гендерным распределением в группах ВГВ и ВГС. Казахская этническая группа была представлена 64,8% когорты, русская этническая группа – 19,6%, а все остальные – 15,6%. Среди 82 700 зарегистрированных случаев 56,6% приходится на хронический ВГС, а 43,3% – на хроническую ВГВ-инфекцию. Доли коинфекций с хроническими HBV+HDV, HBV+HCV и HBV+HDV+HCV составили 10%, 3,5% и 0,5% соответственно. Хронические случаи составили 96,6% выборки в группе ВГВ и 99,0% в группе ВГС. Случаи печеночной недостаточности в остром периоде регистрировались только у больных ВГВ. Напротив, явления печеночной недостаточности, наложенные на хроническую инфекцию, были одинаковыми в обеих группах. У пациентов с хроническим ВГС доля портальной гипертензии была выше, чем у пациентов с ВГВ (2,3% против 1,9%). Другие осложнения, такие как асцит, гепаторенальный синдром и рак печени — ГЦР и ССС — были одинаковыми как у пациентов с ВГС, так и у пациентов с ВГВ. У пациентов с хроническим ВГС уровень смертности был выше, чем у пациентов с хроническим ВГВ (5,3% против 3,2%).

Иммунные аспекты как при СД1, так и при СД2.

Тип диабета, проявляющийся у пациентов с ХГС, не является классическим СД2, и определение пациентов с ВГС как страдающих СД2 является чисто условным и, возможно, неточным. В трех исследованиях сообщалось [6,23,27,63], что пациенты с ВГС с СД2 стройнее, чем контрольная группа с СД2, и демонстрируют значительно более низкие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, а также систолическое и диастолическое артериальное давление. Кроме того, у пациентов со смешанной криоглобулинемией (СК + ВГС) и СД 2 типа неорганоспецифические аутоантитела встречались чаще (34% против 18% соответственно), чем у пациентов с СК

+ ВГС без диабета. Был постулирован иммуноопосредованный механизм диабета, ассоциированного с СК + ВГС, и аналогичный патогенез может быть связан с диабетом у пациентов с ВГС. Эта гипотеза подкрепляется открытием, что аутоиммунные явления чаще встречаются у пациентов с СД2, чем считалось ранее. Однако, поскольку распространенность классических аутоиммунных маркеров β -клеток не увеличивается у пациентов с ВГС, могут быть задействованы другие иммунные явления. Хемокины могут быть важны в этом контексте.

ВГС-инфекция β -клеток может действовать путем усиления экспрессии и секреции гена *CXCL10* и рекрутирования Th1-лимфоцитов, которые секретируют IFN- γ и TNF- α , которые индуцируют секрецию *CXCL10* β -клетками и, таким образом, поддерживают иммунный каскад. Этот каскад может приводить к появлению дисфункции β -клеток у генетически предрасположенных субъектов. В исследовании [16] подтвердили эту гипотезу, продемонстрировав более высокие уровни *CXCL10* в сыворотке у пациентов с ВГС с СД2, чем у пациентов без инфекции.

Двенадцать репрезентативных эпидемиологических исследований [67], продемонстрировали взаимосвязь между инфекцией ВГС и развитием сахарного диабета 2 типа (СД2). Анализы показали более высокую распространенность сахарного диабета у пациентов, серопозитивных к ВГС, чем в контрольной группе. $P < 0,001$, СД2 у пациентов с ВГС+ по сравнению с СД2 у контрольных субъектов.

Доказано что фиброз печени (F3-4 балла по шкале METAVIR) при двух генотипах HCV ассоциирован с инсулинорезистентностью, ожирением (в том числе абдоминальным), низким уровнем витамина D, неспецифическим воспалением, снижением липопротеидов высокой плотности меньше 1 ммоль/л и уменьшением секреции трансформирующего фактора роста $\beta 1 < 400,0$ нг/мл, на фоне активации фактора некроза опухоли- α . При 1 генотипе HCV продвинутый фиброз печени сопряжен с метаболическим синдромом, а при 3 генотипе HCV с сахарным диабетом и стеатозом печени [26,60].

Основываясь на нашем текущем понимании, белки ВГС связываются с митохондриями и эндоплазматическим ретикуломом и способствуют окислительному стрессу. Последний опосредует сигналы с участием митоген-активируемой протеинкиназы p38 и активирует ядерный фактор каппа В. Этот фактор транскрипции играет ключевую роль в экспрессии цитокинов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина 6, интерлейкина 8, роста опухоли фактор бета и лиганд Fas. TNF-альфа ингибирует функцию субстратов инсулиновых рецепторов и снижает экспрессию переносчика глюкозы и липопротеинлипазы в периферических тканях, что отвечает за развитие резистентности к инсулину. Кроме того, снижение уровня адипонектина, потеря адипонектиновых рецепторов и уменьшение противовоспалительного рецептора альфа, активируемого пролифератором пероксисом, в печени пациентов с ВГС могут способствовать уменьшению окисления жирных кислот, воспалению и, в конечном итоге, липотоксичности [63].

В многопараметрическом анализе резистентность к инсулину, измеренная с использованием модели HOMA-IR, положительно коррелировала со стадией фиброза, с более высокой степенью резистентности к инсулину у пациентов с более высокой степенью фиброза ($p < 0,001$). Эта значимая взаимосвязь сохранялась даже после исключения пациентов с циррозом или после поправки на другие факторы, связанные с фиброзом, в однофакторном анализе. Инсулинорезистентность была значительно выше у азиатов, чем у европеоидов ($p = 0,004$). Около половины (55,6%) пациентов, завершивших курс противовирусного лечения, имели устойчивый вирусологический ответ. Многопараметрическая логистическая регрессия выявила, что при генотипе 3 ВГС, более низкие уровни глюкозы натощак и более низкие уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) связаны с более высокими шансами на устойчивый вирусологический ответ. После поправки на эти переменные азиатская этническая принадлежность, более высокие уровни инсулина натощак и более высокие уровни HOMA-IR были связаны с более слабым вирусологическим ответом на терапию. [18,56,65].

Множественные эпидемиологические данные также указывают на актуальность ВГС-инфекции и развития нарушений углеводного обмена — нарушения гликемии натощак, непереносимости глюкозы или даже диабета. По оценкам, частота распространенности углеводных нарушений у больных хроническим вирусным гепатитом С в 4-10 раз выше, чем в популяции здоровых лиц, и встречается у 14-30% больных. Что касается популяционного исследования (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHA-NES III]) [63], то пациенты в возрастной категории от 40 лет и старше с ВГС страдали диабетом в 3 раза чаще, чем здоровые люди, тогда как распространенность диабета у пациентов с риском диабета факторов могло быть даже в 11 раз выше, как в анализируемой группе больных [9,54]. Другое тематическое исследование, проведенное Кустро и партнерами, показало, что частота диабета у пациентов с ВГС в 4 раза выше, чем у здоровых людей. В исследуемой группе 40% лиц имели нарушение толерантности к глюкозе (11,7% в общей популяции), а 7% страдали сахарным диабетом (4,9% в общей популяции) [13,68].

Эти исследования дополняют растущее количество данных, о том, что диабет является дополнительным метаболическим осложнением инфекции HCV.

Выводы

В настоящее время дискутируют о том, является ли ВГС фактором риска развития диабета, а также является ли диабет фактором риска внепеченочного проявления инфекции [2]. В свете современных исследований следует сделать вывод, что ВГС-инфекция является фактором риска развития инсулинорезистентности и диабета независимо от генотипа ВГС, а эффективное лечение ПППД снижает их частоту [58]. Поэтому важен скрининг на ВГС у пациентов с диабетом, а также активный скрининг на ВГС среди населения в целом для раннего выявления и лечения, что может снизить заболеваемость диабетом 2 типа.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: не проводилось.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Литература:

1. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Электронный регистр диспансерных больных. <https://www.eisz.kz/логин>. (Дата обращения: 15.06.2023).
2. Adeva-Andany M.M., Pérez-Felpete N., Fernández-Fernández C., Donapetry-García C., Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Bioscience reports*, 2016. 36(6), e00416. <https://doi.org/10.1042/BSR20160385>.
3. Adinolfi L.E., Petta S., Fracanzani A.L., Coppola C., Narciso V., Nevola R., Rinaldi L., Calvaruso V., Staiano L., Di Marco V., et al. Monitoring hepatitis C virus clearance with antiviral treatment to directly influence the incidence of major cardiovascular events: a prospective multicenter study. *Atherosclerosis*. 2020. 296: 40–47. doi: 0.1016/j.atherosclerosis.2020.01.010. [PubMed] [CrossRef]
4. Adinolfi L.E., Nevola R., Guerrero B., D'Alterio G., Marrone A., Giordano M., Rinaldi L. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2018. 33(7), 1379–1382. <https://doi.org/10.1111/jgh.14067>.
5. Alzahrani N. Hepatitis C virus, insulin resistance, and diabetes: A review. *Microbiology and immunology*, 2022. 66(10), 453–459. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.13023>.
6. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2005. 28(10), 2548–2550. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2548>.
7. Antonelli A., Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Oct 15;5(5):586-600. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.586. PMID: 25317237; PMCID: PMC4138583.
8. Armandi A., Rosso C., Caviglia G.P., Bugianesi E. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*, 2021. 11(3), 155. <https://doi.org/10.3390/metabo11030155>.
9. Aytug S., Reich D., Sapiro L.E., Bernstein D., Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2003. 38(6), 1384–1392. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.012>.
10. Butt A.A., Yan P., Aslam S., Shaikh O.S., Abou-Samra A.B. Hepatitis C Virus (HCV) Treatment With Directly Acting Agents Reduces the Risk of Incident Diabetes: Results From Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans (ERCHIVES). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020. 70(6), 1153–1160. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz304>.
11. Candido R., Gaiotti S., Giudici F., Toffoli B., De Luca F., Velardi V., Petrucco A., Gottardi C., Manca E., Buda I., Fabris B., Bernardi S. Real-World Retrospective Study into the Effects of Oral Semaglutide (As a Switchover or Add-On Therapy) in Type 2 Diabetes. *Journal of clinical medicine*, 12(18), 6052. <https://doi.org/10.3390/jcm12186052>.
12. Castera L., Cusi K. Diabetes and cirrhosis: Current concepts on diagnosis and management. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2023. 77(6), 2128–2146. <https://doi.org/10.1097/HEP.000000000000263>.
13. Chen L.K., Chou Y.C., Tsai S.T., Hwang S.J., Lee S.D. Type 1 diabetes mellitus associated with hepatitis C viral infection. *Diabetes*. 2005. 22: 340–343. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01412.x.[PubMed] [CrossRef] [Академия Google].
14. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. HCV Genome and Life Cycle. In S.L. Tan (Ed.), *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Horizon Bioscience. 2006. Chapter 1.
15. Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, Gonzalez MA, Sabry Alaama A, Mozalevskis A et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:332–42. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7.
16. De Oliveira Dos Santos A.R., de Oliveira Zanuso B., Miola V.F.B., Barbalho S.M., Santos Bueno P.C., et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *International journal of molecular sciences*, 2021. 22(5), 2639. <https://doi.org/10.3390/ijms22052639>.
17. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*, 2006. 368 (9548), 1696–1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5).
18. D'Souza R., Sabin C.A., Foster G.R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *The American journal of gastroenterology*, 2005. 100(7), 1509–1515. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41403.x>.
19. Easterbrook P., Luhmann N., Newman M., Walsh N., Lesi O., Doherty M. New WHO guidance for country validation of viral hepatitis B and C elimination. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2021. 6(10), 778–780. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00267-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00267-3).
20. Elkrief L., Rautou P.E., Sarin S., Valla D., Paradis V., Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2016. 36(7), 936–948. <https://doi.org/10.1111/liv.13115>.
21. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2017. 2(5), 325–336. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6).
22. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Gonzalez-Gonzalez J.A., Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World journal of gastroenterology*, 2009. 15(3), 280–288. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.280>.
23. Giordanino C., Bugianesi E., Smedile A., Ciancio A., Abate M.L., et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *The American journal of gastroenterology*, 2008. 103(10), 2481–2487. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02002.x>.
24. Gonzalez-Gil A.M., Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for

- Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*, 2020. 12(6), 1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>.
25. *Grancini V., Trombetta M., Lunati M.E., Boselli M.L., Gatti S., Donato M.F., Palmieri E., Resi V., Pugliese G., Bonadonna R.C., Orsi E.* Central role of the β -cell in driving regression of diabetes after liver transplantation in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2019. 70:954-62. PMID:30677460 DOI:10.1016/j.jhep.2019.01.015
26. *Hammerstad S.S., Blackard J.T., Lombardi A., Owen R.P., Concepcion E., Yi Z., Zhang W., Tomer Y.* Hepatitis C Virus Infection of Human Thyrocytes: Metabolic, Hormonal, and Immunological Implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2020. 105(4), 1157–1168. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz241>
27. *Harrison S.A.* Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of clinical gastroenterology*, 2006. 40(1), 68–76. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000190774.91875.d2>
28. *Hickman I.J., Macdonald G.A.* Impact of diabetes on the severity of liver disease. *The American journal of medicine*, 2007. 120(10), 829–834.
29. *Hliwa A., Ramos-Molina B., Laski D., Mika A., Sledzinski T.* The Role of Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression: An Update. *International journal of molecular sciences*, 2021. 22(13), 6900. <https://doi.org/10.3390/ijms22136900>.
30. *Holstein A., Hinze S., Thiessen E., Plaschke A., Egberts E.H.* Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2002. 17(6), 677–681. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02755>.
31. *Hu H., Hu X., Tian C., Zhu Y., et al.* Diabetes is associated with poor short-term prognosis in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int*. 2021. [PMID:34373965 DOI:10.1007/s12072-021-10243-1].
32. *Hui J.M., Sud A., Farrell G.C., Bandara P., Byth K., Kench J.G., McCaughan G.W., George J.* Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and progression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2003. 125: 1695–1704. [PubMed]. [Академия Google].
33. *Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al.* Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 18;9(9):CD012143. doi: 10.1002/14651858.CD012143.pub3. PMID: 28922704; PMCID: PMC6484376.
34. *Jumabayeva A., Nersesov A., Kulzhanov M., Nefedova M., Nuraliyeva G., Rakhimbekova G., Tanabayeva S., Fakhradiyev I.* Prevalence of Viral Hepatitis B, C, and D in Kazakhstan. *The Scientific World Journal*, 2022, 9102565. <https://doi.org/10.1155/2022/9102565>
35. *Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J.* Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020. 10:107-111. [PMID:32175717 DOI:10.2991/jeqh.k.191028.001]
36. *Konishi I., Hiasa Y., Shigematsu S., Hirooka M., Furukawa S., Abe M., Matsuura B., Michitaka K., Horiike N., Onji M.* Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2009. 29(8), 1194–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02043>.
37. *Kucukoglu O., Sowa J.P., Mazzolini G.D., Syn W.K., Canbay A.* Hepatokines and adipokines in NASH-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2021. 74:442-57. PMID:33161047 DOI:10.1016/j.jhep.2020.10.030
38. *Kumar R., Garcia-Compeán D., Maji T.* Hepatogenous diabetes: Knowledge, evidence, and skepticism. *World journal of hepatology*, 2022. 14(7), 1291–1306. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i7.1291>.
39. *Kuroda T., Hirooka M., Koizumi M., Ochi H., Hisano Y., Bando K., Matsuura B., Kumagi T., Hiasa Y.* Pancreatic congestion in liver cirrhosis correlates with impaired insulin secretion. *Journal of gastroenterology*, 2015. 50(6), 683–693. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1001-8>.
40. *Lecube A., Hernández C., Genesca J., Esteban J.I.* High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes care*, 2004. 27(5), 1171–1175. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1171>.
41. *Lee W.G., Wells C.I., McCall J.L., Murphy R., Plank L.D.* Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3157. PMID: 30901133 DOI: 10.1002/dmrr.3157
42. *Lee M.H., Yang H.I., Wang C.H., et al.* Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke*, 2010. 41(12), 2894–2900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.598136>.
43. *Lombardi A., Mondelli M.U.* ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH) Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2019. 39(3), 416–426. <https://doi.org/10.1111/liv.14011>.
44. *Love K.M., Liu Z.* DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and Atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2021. 106(6), 1553–1565. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab078>.
45. *Marra F., Svegliati-Baroni G.* Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *Journal of hepatology*, 2018. 68(2), 280–295. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.014>
46. *Mazzaro C., Quartuccio L., Adinolfi L.E., Roccatello D., Pozzato G., Nevola R., Tonizzo M., Gitto S., et al.* A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021 Nov 9;13(11):2249. doi: 10.3390/v13112249.
47. *McLean B.A., Wong C.K., Campbell J.E., Hodson D.J., Trapp S., Drucker D.J.* Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocrine reviews*, 2021. 42(2), 101–132. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa032>
48. *Meex R.C.R., Bamm M.J.* Hepatokines: the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017. 13: 509-20. [PMID:28621339 DOI:10.1038/nrendo.2017.56.
49. *Nauck M.A., Müller T.D.* Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2023. 66(10), 1780–1795. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05956-x>.
50. *Nevola R., Acierno C., Pafundi PC, Adinolfi L.* Chronic hepatitis C infection causes cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and treatment. *Minerva Med*.2020. 112: 118–200.

51. Nishida T., Tsuji S., Tsujii M., Arimitsu S., Haruna Y., Imano E., Suzuki M., et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006. 101:70-5. PMID:16405536 DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.00307.x
52. Nishikawa H., Enomoto H., Ishii A., Iwata Y., Miyamoto Y., Ishii N., et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017. 8(6), 915–925. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12212>.
53. Orsi E., Grancini V., Menini S., Aghemo A., Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? *Liver Int* 2017;37:950-62.
54. Perseghin G., Mazzaferro V., Sereni L.P., Regalia E., Benedini S., Bazzigaluppi E., et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2000.31(3), 694–703. <https://doi.org/10.1002/hep.510310320>.
55. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M.L., et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:18162-18167.
56. Rajewski P., Zarębska-Michaluk D., Janczewska E., Gietka A., Mazur W., et al. HCV Genotype Has No Influence on the Incidence of Diabetes-EpiTer Multicentre Study. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):379. doi: 10.3390/jcm11020379.
57. Ramachandran T.M., Rajneesh A.H.R., Zacharia G.S., Adarsh R.P. Cirrhosis of Liver and Diabetes Mellitus: The Diabolic Duo? *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2017. 11(9), OC01–OC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/30705.10529>.
58. Revie D., Salahuddin S.Z. 2011. Human cell types important for hepatitis C virus replication in vivo and in vitro: old assertions and current evidence. *Virology journal*, 8, 346. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-346>.
59. Romero-Gómez M., Del Mar Viloria M., Andrade R.J., Salmerón J., Diago M. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):636-41. doi: 10.1053/j.gastro.2004.12.049. PMID: 15765399.
60. Shi J., Fan J., Su Q., Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Frontiers in endocrinology*, 2019. 10, 703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
61. Skowroński M., Zozulińska D., Juszczyk J., Wierusz-Wysocka B. Hepatitis C virus infection: evidence of an association with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006. 29: 750.
62. Stepanova M., Younossi Z.M. Economic Burden of Hepatitis C Infection. *Clinics in liver disease*, 2017.21(3), 579–594. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.012>
63. Svegliati-Baroni G. et al. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. *Free radical biology medicine*, 2019. 144, 293–309. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.029>.
64. Thandassery R.B., Montano-Loza A.J. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Current treatment options in gastroenterology*, 2016. 14(2), 257–273. <https://doi.org/10.1007/s11938-016-0093-z>.
65. Vasepalli P., Noor M.T., Thakur B.S. Hepatogenous Diabetes - A Report from Central India. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 2022. 12(2), 312–318. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.018>.
66. Wang X., Mei X., Kong D. The effect of diabetes on the incidence of rebleeding after endoscopic treatment in patients with liver cirrhosis. *Expert Ter Med*. 2020. 20:1299-1306. [PMID: 32742363 DOI: 10.3892/etm.2020.8876].
67. Yeh M.L., Huang J.F., Yu M.L., Dai C.Y., Chuang W. L. Unveiling glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection. *The American journal of gastroenterology*, 2009. 104(4), 1051–1052. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.9>.
68. Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L., Venkatesan, C., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2015. 62(6), 1723–1730. <https://doi.org/10.1002/hep.28123>.
69. Zeng H., Cao M., Xia C. et al. Performance and effectiveness of hepatocellular carcinoma screening in individuals with HBsAg seropositivity in China: a multicenter prospective study. *Nat Cancer* 4, 1382–1394 (2023). <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00618-8>
70. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414(6865), 782–787. <https://doi.org/10.1038/414782a>.

References: [1]

1. *Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. Elektronnyi registr dispansernykh bol'nykh*. [Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Electronic register of dispensary patients] [https://www.eisz.kz/login.\(data obrashheniya:15.06.2023g.\)](https://www.eisz.kz/login.(data obrashheniya:15.06.2023g.)).

Сведения об авторах:

Курманова Гаухар Медеубаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинических дисциплин Казахского Национального Университета имени Аль-Фараби, тел.: 87752592299, e-mail: gkurman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>, г. Алматы, Республика Казахстан.

Аканов Жанай Аканович, доктор медицинских наук, профессор, президент ОФ «Казахстанское общество по изучению диабета», тел.:87071174800, e-mail: aaaendoclinic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>, г. Алматы, Республика Казахстан.

Корреспондирующий автор:

Баймуханова Манзура Сериковна – PhD докторант 2 года обучения по специальности 8D10141 – «Медицина» Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050043, г. Алматы, ул.Торайгырова 15.

E-mail: manzurabaimuhanova@gmail.com

Телефон: +77074939706