

RĂSPUNSUL PERSOANELOR CU DIABET ZAHARAT ȘI HEPATITĂ C LA TERAPIA ANTIVIRALĂ STANDARD

The response to standard antiviral therapy in patients with diabetis mellitus and C hepatitis

Dr. Adriana Moțoc, Dr. Augustina Culinescu, Dr. Cristina Calomfirescu,
Prof. Dr. Emanoil Ceaușu
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”

REZUMAT

Numeroase studii au arătat o prevalență crescută a diabetului zaharat în infecția cu virus C, mai ales în stadii mai avansate de boală. Pacientul cu hepatită C și diabet zaharat face parte din categoria celor „difil de tratat”, cu șanse mai mici de răspuns virusologic susținut. Astfel, o cercetare pe două loturi de pacienți (109 cu hepatită C și diabet zaharat și 94 de pacienți fără diabet) a evidențiat un răspuns virusologic susținut în proporție semnificativ mai mică la diabetici, mai ales datorită opririi terapiei antivirale (prin lipsă de răspuns sau reacții secundare). Viremia pozitivă la 3 luni ar putea fi considerată un motiv de întrerupere a terapiei deoarece se asociază cu lipsa de răspuns la tratament. De aceea, la persoanele cu diabet zaharat trebuie depistată cât mai devreme infecția cu virus C. Terapia antivirală trebuie aplicată cât mai precoce, pentru a crește șansele de răspuns virusologic susținut.

Cuvinte cheie: hepatita C, diabetul zaharat, pacienți difil de tratat, lipsa răspunsului virusologic susținut, viremia la 3 luni-factor predictiv negativ

ABSTRACT

Several studies have showed a high prevalence of diabetes mellitus in hepatitis C infection, mostly in patients with advanced liver disease. Patient with hepatitis C and diabetes mellitus is “difficult to treat”, with lower chances of sustained response to antiviral therapy. A study in 109 patients with hepatitis C and diabetes and 94 patients without diabetes has shown a lower chance (statistically significant) to achieve a sustained response after the antiviral therapy. Incomplete early virological response is a very strong negative predictor. Positive viremia at week 12 may be a reason to discontinue the treatment. That's why in diabetes is important to diagnose early the hepatitis C infection. In order to get a sustained virological response, the hepatitis C infection must be treated as early as possible (before diabetes occurs).

Key words: Hepatitis C, Diabetes mellitus, patients difficult to treat, sustained virological response, early virological response - negative predictive factor

Pacienții cu infecție cronică cu VHC au un risc crescut de a dezvolta pe parcursul anilor diabet zaharat. Tulburările de metabolism glucidic sunt cu atât mai frecvent întâlnite, cu cât boala hepatică e mai avansată (fibroză severă), vârsta e mai înaintată

și mai ales în prezența istoricului familial de diabet zaharat. De aceea, de multe ori la diabetici aplicarea terapiei antivirale standard (Interferon pegylat și Ribavirină pe o durată de 48 de săptămâni) este o provocare, pacienții făcând parte din categoria

Adresa de corespondență:

Dr. Adriana Moțoc, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, București

„dificil de tratat“ (boală hepatică severă, trombo-
penie, risc de decompensare, vârstă mai avansată –
comorbidități, supraponderali).

Pentru a analiza rezultatele obținute la trata-
mentul antiviral la pacienții cu hepatită C și diabet
zaharat, am studiat două loturi de pacienți
(asemănătoare ca structură) aflați în evidența ser-
viciului de Dispensarizare a Hepatitelor din cadrul
Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale
„Dr. Victor Babeș“. Primul lot a cuprins un număr
de 109 pacienți cu hepatită C și diabet zaharat (con-
firmat de medicul specialist nutriționist). Al doilea
lot, de control, a cuprins 94 de pacienți cu hepatită
C fără diabet zaharat.

În urma analizei retrospective a celor două loturi,
s-a constatat că dintre pacienții cu diabet, numai 37
(33,94%) primiseră tratament antiviral, pe când
dintre pacienții fără diabet un număr mult mai mare,
adică 60 (63,83%) fuseseră tratați. Acest lucru s-a
datorat în special faptului că pacienții cu diabet
zaharat au prezentat la momentul diagnosticării
infecției cu VHC, o boală hepatică severă, compli-
cații, boli asociate, sau vârstă avansată (>65 ani).

Dintre pacienții care au inițiat terapia antivirală,
tratament complet (48 săptămâni) au efectuat un
număr de 21 pacienți cu diabet (56,75%) și 44
(73%) pacienți fără diabet, restul pacienților oprind
terapia din cauza lipsei de răspuns sau a reacțiilor
adverse (rar).

La 3 luni de tratament, viremie nedetectabilă s-a
obținut numai la 16 (43,24%) dintre pacienții diabe-
tici față de 42 (70%) dintre pacienții fără diabet.
Dintre pacienții cu viremie detectabilă la 3 luni
responderi (scădere > 2 log), 5 pacienți cu diabet au
avut răspuns lent (negativarea viremiei la 6 luni)
din care toți au prezentat recădere (nu au avut răs-
puns virusologic susținut). Se poate afirma astfel că
la pacienții cu hepatita C și diabet zaharat, prezența
viremiei la 3 luni de tratament este un factor pre-
dictiv negativ în 100% din cazuri, pe când absența
viremiei la 3 luni nu poate prezice un răspuns
virusologic susținut (5 dintre pacienții cu viremie
nedetectabilă la 3 luni au prezentat recădere).

Terapia a fost oprită din cauza reacțiilor adverse
de către 2 dintre pacienții cu diabet (5,4%). Dintre

persoanele fără diabet, o singură persoană a oprit
terapia din cauza reacțiilor secundare (1,6%).

În final, răspunsul virusologic susținut (viremie
absentă la 6 luni după tratament) a fost obținut de
11 pacienți cu diabet zaharat (29,73% dintre pa-
cienții la care s-a inițiat terapia și 52,4% dintre
pacienții tratați complet), pe când la persoanele fără
diabet, acest răspuns a fost obținut la 27 pacienți
(45% dintre pacienții care au inițiat terapia și 61,4%
din pacienții tratați complet). Se observă deci că
răspunsul virusologic susținut (obiectivul principal
al terapiei) a fost obținut într-o proporție mult mai
mică la diabetici decât la persoanele fără diabet,
mai ales prin lipsa de răspuns în primele luni de
tratament și prin reacțiile adverse ce au determinat
oprirea prematură a terapiei.

Acest lucru a fost confirmat și de interpretarea
statistică a datelor care a arătat că pacienții cu diabet
zaharat au o șansă semnificativ mai mare de a nu
avea răspuns virusologic susținut decât pacienții
fără diabet ($p=0.0208$).

Dintre factorii ce ar putea prezice acest răspuns
la persoanele cu diabet zaharat (viremie, trans-
aminaze, fibroză, IMC, fumat, alcool), am găsit că
numai răspunsul virusologic complet la 3 luni este
un factor predictiv negativ pentru RVS, cu o valoare
de 100% (toți pacienții care au avut viremie
detectabilă la 3 luni nu au avut răspuns virusologic
susținut, $p=0.0012$, foarte semnificativ statistic).

Deoarece terapia antivirală actuală (Interferon
pegylat și Ribavirină) este singura șansă a pacienților
pentru evitarea instalării complicațiilor și îmbu-
nătățirea calității vieții pe termen lung, considerăm
că tratamentul trebuie inițiat cât mai devreme și ori
de câte ori este posibil.

Acest lucru înseamnă că este necesară o depistare
activă a infecției cu virus C la diabetici, o ad-
ministrare cât mai precoce a terapiei după momentul
diagnosticării hepatitei C (prioritizare, evitarea
listei de așteptare) și o monitorizare mai atentă a
terapiei cu rezolvarea efectelor adverse ce ar putea
duce la modificarea dozelor eficiente de tratament
sau oprirea acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. **Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F** – Ferrannini Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes (Brief Report). *Diabetes Care* 28: 2548–2550, 2005
2. **Bahtiyar G, J.J. Shin, A. Aytaman, J.R. Sowers, and S. I. McFarlane** – "Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights," *Current Diabetes Reports*, vol. 4, no. 3, pp. 194–198, 2004.
3. **Imano E, T. Kanda, Y. Ishigami, et al.** – "Interferon induces insulin resistance in patients with chronic active hepatitis C," *Journal of Hepatology*, vol. 28, no. 2, pp. 189–193, 1998
4. **Kazuhiko Koike** – Hepatitis C Virus Infection Can Present with Metabolic Disease by Inducing Insulin Resistance, *Intervirology* Vol. 49, No. 1-2, 2006,49:51-57
5. **Knobler, H, Schimanter, R, Zinfroni, A, et al** – Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000;75: 355–359.
6. **Konrad, T, Zeuzem, S, Toffolo, G, et al** – Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection. *Digestion* 2000;62: 52–59
7. **Masini M, Daniela Campani, Ugo Boggi, et al** – Hepatitis C Virus Infection and Human Pancreatic β -Cell Dysfunction, doi: 10.2337/133592-599. *Diabetes Care* April 2005 vol. 28 no. 4 940-941
8. **Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas** – Prevalence of type2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*2000; 133:592-599.