

TOLERANȚA ALTERATĂ LA GLUCOZĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT – MANIFESTARE EXTRAHEPATICĂ ÎN INFECȚIA CU VHC

Altered glucose tolerance and diabetes – extrahepatic manifestation

Dr. Adriana Motoc

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

REZUMAT

Infecția cu VHC reprezintă un factor de risc pentru instalarea tulburărilor de glicoreglare, oglindite în hiperglicemia a jeun, toleranța alterată la glucoză și diabetul zaharat. Legătura infecției cu VHC cu diabetul zaharat a fost dovedită prin studii epidemiologice care au arătat o prevalență crescută a diabetului zaharat asociat hepatitei C, mai în stadiile avansate ale acesteia. De asemenea, au fost enunțate diferite ipoteze fiziopatologice (a rezistenței la insulină, a secreției insuficiente de insulină, sau a prezenței autoanticorpilor antiinsulinici) susținute de studii care au încercat să arate modul în care se instalează diabetul zaharat în hepatita C. Cunoașterea acestei asocieri este importantă în practica curentă, deoarece prezența unei afectări hepatice la diabetici poate sugera o infecție cu VHC, iar prezența diabetului zaharat în hepatita C poate sugera o boală hepatică mai severă. Diabeticii cu hepatită C reprezintă de aceea o categorie de pacienți dificili, care necesită o monitorizare aparte și la care terapia antivirală este mai greu tolerată și cu răspuns virologic mai redus.

Cuvinte cheie: infecția cu VHC, hiperglicemie, toleranța alterată la glucoză, diabet zaharat, argumente epidemiologice, rezistența la insulină, necro-inflamația hepatică, citokine pro-inflamatorii

ABSTRACT

The infection with HCV is a risk factor for developing carbohydrates metabolism disorders, like impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Many epidemiologic studies proved the link between the HCV infection and diabetes mellitus, indicating a high rate of diabetes prevalence in chronic hepatitis C, particularly in severe illness. Different physiopathologic hypothesis were formulated: insulin resistance, insufficient insulin secretion, antiinsulinic autoantibodies, hypothesis sustained by different studies that emphasise the way diabetes appear in hepatitis C. The knowledge of this association is important for the clinical practice, because a hepatic disorder in diabetes may suggest the HCV infection and the presence of diabetes in hepatitis C may suggest a severe illness. That's why patients with diabetes mellitus and chronic hepatitis C are a difficult to treat category, that requires closing monitoring, because the antiviral therapy is bad tolerated and has a poor virological response.

Key words: hepatitis C virus, HCV, hyperglycemia, Impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, epidemiologic arguments, insulin resistance, hepatic necro-inflammation, pro-inflammatory cytokines

Adresa de corespondență:

Dr. Adriana Motoc, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Prof. Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București

Experiența clinică ne-a condus acum mulți ani la observația că diabetul zaharat este o tulburare metabolică mult mai des întâlnită în asociere cu infecția cu VHC, decât în infecția cu VHB sau VHD. Intre timp, multe studii epidemiologice și fiziopatologice au susținut această observație clinică, astfel încât astăzi știm că diabetul zaharat este o manifestare extrahepatică frecvent întâlnită în hepatita C.

Diabetul zaharat este o boală metabolică cu etiologie complexă, caracterizată printr-o secreție inadecvată de insulină, o utilizare deficitară a acesteia sau ambele. Este o afecțiune larg răspândită în lume. La ora actuală OMS estimează că există un număr de aproximativ 171 milioane de persoane afectate de boală (2,8%), număr din păcate în continuă creștere, preconizându-se că în 2030 vor exista 366 milioane de diabetici pe glob. În România, tot OMS apreciază că în anul 2000 era un număr de aproximativ 1.092 milioane diabetici.

DEFINIȚIE

Diagnosticul, după criteriile OMS, se bazează pe evaluarea glicemiei a jeun sau la 2 ore la testul de toleranță la glucoză administrată oral. Astfel, diabetul (DZ) se caracterizează prin: glicemie a jeun ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) sau glicemia la 2 ore (la test oral de toleranță la glucoză) ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl). Testul de toleranță la glucoza administrată oral poate contribui la definirea mai nuanțată a tulburărilor în homeostazia glucidelor și îmbunătățirea diagnosticului, 30% dintre cazurile de diabet neputând fi încadrate în definiția clasică de creștere a glicemiei a jeun. Astfel, se vorbește despre „hiperglicemie a jeun” dacă valorile glicemiei sunt cuprinse între 6.1 și 6.9 mmol/l (110-125 mg/dl) și la testul de toleranță la 2 ore, până la 7.8 mmol/l (140 mg/dl). „Toleranța alterată la glucoză” (TAG) se caracterizează prin glicemie a jeun < 7.0 mmol/l (126 mg/dl) și glicemie la 2 ore la test > 7.8 și < 11.1 mmol/l (> 140 mg/dl, dar < 200 mg/dl) (28).

PATOGENIE

În patogenia diabetului zaharat, locul central îl joacă insulina, care are multiple roluri în metabolism:

- activează proteinele de transport pentru glucoză (GLUT1-5), permițând difuzia glucozei în celule;
- stimulează formarea de glicogen din glucoză (glicogeneza), pentru stocarea energiei la nivel celular;

- inhibă transformarea glicogenului în glucoză (glicogenoliza), favorizând stocarea glicogenului și inhibând ieșirea glucozei din ficat;
- scade formarea glucozei din aminoacizi (neoglucogeneza), printr-o scădere a aminoacizilor disponibili din ficat și blocând enzimele gliconeogenezei;
- favorizează sinteza proteică.

În diabetul zaharat, deși sângele este bogat în glucoză, pacienții nu au totuși suficientă energie, deoarece, în absența insulinei, ei nu pot utiliza eficient această glucoză.

Înțelegerea patogeniei diabetului zaharat este dificilă, pentru că intervin mulți factori genetici, endogeni, sau de mediu.

Principalele mecanisme patologice prin care se instalează diabetul zaharat sunt: răspuns secretor insuficient în insulină sau utilizarea anormală a insulinei produse, insulina fiind un hormon secretat de celulele beta pancreatice care răspunde de menținerea nivelului convenabil de glucoză în sânge. Tulburarea homeostaziei glucozei poate duce în timp la complicații cardio-vasculare, renale, neurologice, oculare etc.

TIPURI DE DZ

Teoretic, există două tipuri de diabet:

- tipul 1, caracterizat prin faptul că pancreasul nu este capabil să sintetizeze o cantitate corespunzătoare de insulină, posibil prin mecanism autoimun; mai frecvent la copii și la tineri;
- tipul 2, caracterizat prin faptul că, deși se produce o cantitate suficientă de insulină, țesuturile nu o pot folosi (rezistența la insulină);

În diabetul tip 2 („diabetul adultului”) care ne interesează în mod special pentru legătura lui cu hepatita C, poate exista o secreție inadecvată de insulină, posibil, de asemenea, prin mecanism autoimun, dar mai ales o utilizare deficitară a acesteia prin rezistența la insulină. El apare de obicei după vârsta de 30 ani, la persoane cu predispoziție genetică, frecvent supraponderale. El se încadrează la populația generală în așa numitul „sindrom metabolic”, caracterizat de OMS prin: tulburări în metabolismul glucidic (hiperglicemie a jeun, TAG, DZ) și hipertensiune arterială ($\geq 140/90$ mmHg), dislipidemie, obezitate centrală, microalbuminurie. În infecția cu VHC, acest sindrom nu este tipic, pacienții nu prezintă în mod caracteristic și dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate.

Diabetul zaharat este acum recunoscut ca una dintre cele mai importante manifestări extrahepatice

din infecția cu VHC, având o prevalență de 2,5 ori mai mare decât în rândurile populației generale.

LEGĂTURA ÎNTRE INFECȚIA CU VHC ȘI TULBURĂRILE DE METABOLISM GLUCIDIC

Argumente epidemiologice

De când a fost descoperit VHC, numeroase studii epidemiologice au arătat o prevalență crescută a diabetului zaharat tip 2 la subiecții infectați cu acest virus, mult mai mare decât în infecția cu VHB sau în boala hepatică datorată alcoolului. Asocierea dintre infecția cu VHC și diabetul zaharat a fost semnalată pentru prima oară de Taliani (1). Ulterior, Allison a făcut un studiu epidemiologic mai amplu, pentru a stabili o posibilă legătură între cele două afecțiuni. În acel studiu retrospectiv s-a constatat că din 50% din pacienții cu ciroză cu virus C aveau și DZ tip 2, comparativ cu numai 9% din cirozicii fără virus C care prezentau și diabet zaharat (2).

Ulterior, mai multe studii au pornit de la datele NHANES III, care au arătat o asociere semnificativă între cele două afecțiuni. În acest raport, pacienții cu vârste de peste 40 ani, cu AcVHC prezenți, aveau un risc de 3,77 ori mai mare de a dezvolta DZ tip 2 decât cei fără AcVHC (4). Aceste studii s-au lovit însă de următoarea problemă: cercetările inițiale s-au efectuat pe o populație heterogenă, care cuprindea și pacienți cirozici, despre care se știe că prezintă intoleranță la glucoză în proporție de 80%, indiferent de etiologie și diabet zaharat constituit în proporție de 10-20% (5). În ciroză, intoleranța la glucoză apare prin rezistență la insulină datorită unui defect postreceptor, care determină scăderea a legării insulinei de țesuturile țintă. De asemenea, apare și un răspuns inadecvat al celulelor beta pancreatice care determină un deficit în secreția de insulină.

Alte studii epidemiologice s-au axat pe determinarea AcVHC la pacienții diabetici. Într-unul dintre acestea, prevalența AcVHC la diabetici a fost de 11,5%, comparativ cu un grup de control de donatori, la care prevalența era 2,5% ($p < 0.001$). La acești pacienți, ALT/TGP au fost crescute la 72,3% dintre diabeticii cu VHC, comparativ cu 24,7% diabetici fără VHC, ceea ce are și o implicație practică: testarea AcVHC este obligatorie la diabeticii care au ALT/TGP anormale (6).

Într-un alt studiu, retrospectiv, făcut pe 1117 pacienți cu hepatită cronică, Mason găsește 24% diabetici infectați cu VHC, față de 13% infectați cu VHB. De asemenea, și la cirozicii rata de apariție a DZ a fost mai mare la cei infectați cu VHC. Acest studiu a adus o dovadă epidemiologică pentru legătura între infecția cu VHC și DZ, prin comparație

cu infecția cu VHB. La diabetici, s-a găsit o seropozitivitate pentru VHC de 2,5 ori mai mare decât la grupul de control, spre deosebire de seroprevalența AgHBs care a fost similară cu grupul de control. În acest studiu, vârsta, prezența cirozei și infecția VHC au fost factori de risc semnificativi pentru apariția DZ. Regresia logistică a arătat că VHC este factor predictor independent pentru DZ. Rămâne de stabilit dacă infecția cu VHC duce la DZ sau invers, dacă diabetul a fost un factor epidemiologic de risc care a favorizat infecția cu virus C (7).

Knobler a efectuat un studiu pe pacienți infectați cu VHC fără ciroză (confirmat prin biopsie hepatică) la care a găsit o prevalență semnificativ crescută a DZ (33%) față de grupul de control fără boala hepatică (5,6%). Totuși, dintre acești pacienți, o parte fuseseră tratați cu Interferon (35%), ori se știe astăzi că Interferonul induce rezistența insulinară în țesutul splahnice și periferic la pacienții cu VHC și, posibil, și anticorpi împotriva insulelor de celule beta pancreatice (8).

În studiul lui Shruti Mehta efectuat pe 9841 pacienți s-a analizat asocierea dintre DZ și prezența AcVHC. S-au găsit 8,4% diabetici și 2,1% pacienți cu AcVHC pozitivi. S-a constatat că pacienții cu vârste de peste 40 ani, cu serologie pozitivă pentru VHC, aveau un risc de 3 ori mai mare pentru DZ tip 2, decât cei fără VHC. Nici o persoană cu DZ tip 1 nu a avut AcVHC. Concluzia a fost că în SUA, DZ tip 2 apare mai frecvent la persoane de peste 40 ani cu infecție cu VHC (9).

Într-o cercetare recentă, Zein și-a propus să studieze prevalența DZ tip 2 la pacienții cu VHC (naivi de tratament) comparativ cu populația generală, legătura dintre DZ și TAG și severitatea leziunilor hepatice, precum și factorii predictorii pentru aceste tulburări (ce țin de gada sau de virus). Au fost analizați 179 pacienți cu VHC și un grup de control, pacienți cu boală hepatică de altă etiologie. Rezultatele au arătat o prevalență semnificativ crescută a diabetului la pacienții cu VHC (14,5%), față de rata de 7,8% din rândurile populației generale (NHANES III, Diabetes Care 1998) și față de 7,3% din grupul de control, comparabil cu restul populației. De asemenea, s-a constatat că pacienții cu leziuni histologice mai severe au o prevalență mai mare a diabetului. Studiul cofactorilor ce ar putea influența aceste rezultate (vârsta, sex, circumferința abdominală, IMC, genotip, durata infecției, calea de transmitere, consumul de alcool, prezența steatozei sau a depozitelor de fier, istoricul de diabet al familiei), a arătat că singurul factor independent asociat cu DZ/TAG a fost istoricul familial de diabet zaharat, ceea ce sugerează că predispoziția genetică joacă un rol foarte important în apariția acestei tulburări metabolice. Constatarea este foarte

interesantă, având în vedere că în rândurile populației generale factorii menționați au impact asupra apariției DZ și TAG. Pacienții cu ciroză studiați separat au avut o prevalență a diabetului de 21,8%, semnificativ mai mare decât la cei fără ciroză; de asemenea, dacă se ia în calcul și intoleranța la glucoză, se obține o rată de 28,1%. S-a mai observat că pacienții cu fibroză gradul 3 Metavir au o prevalență a diabetului de 21,9% și a intoleranței la glucoză/diabet (29,2%) asemănătoare cu cea a ciroticilor. Studiul sugerează deci că patogenia DZ și TAG în infecția cu VHC diferă față de persoanele fără VHC (10).

O cercetare făcută pe un grup de pacienți chinezi la care s-au determinat AcVHC și AgHBs, a găsit o prevalență a seropozitivității VHC la diabetici de 6,8% față de grupul de control, cu 2,6% (Chen, J Clin Med Assoc 2006). Dintre pacienții cu VHC și DZ, 72,3% au avut ALT/TGP crescute, față de diabeticii fără VHC (24,7%). De aici reiese și concluzia practică: testarea AcVHC la diabeticii care au ALT/TGP crescute este obligatorie (11).

Tot într-un studiu din 2006 efectuat la Spitalul de Urgență din Petroșani, din 192 pacienți cu hepatită C, dr. Sink găsește că 18,75% prezentau toleranță alterată la glucoză, iar 13,5% aveau DZ, modificările metabolismului glucidic fiind anterioare diagnosticării VHC (12).

De curând, Ali S, a cercetat frecvența infecției cu VHC la adulții diabetici internați într-un spital din Pakistan. A găsit că 36% dintre diabetici au avut AcVHC prezenți, toți având DZ tip 2, fără diferențe de sex. De asemenea, s-a confirmat și în acest studiu faptul că diabeticii cu VHC au ALT/TGP crescute (75%, comparativ cu 25% diabetici fără VHC) și valori mai mari ale glicemiei (13).

Un alt aspect epidemiologic relevant este apariția DZ post-transplant hepatic. Frecvența acestuia este de 40 până la 64% atunci când transplantul s-a făcut pentru infecție VHC, mai mult decât pentru alte cauze.

În concluzie, mai multe studii epidemiologice au arătat o legătură indubitabilă între infecția cu VHC și DZ, legătură care are de altfel și multiple implicații practice (cum ar fi faptul că diabeticii ce prezintă valori anormale ale transaminazelor trebuie testați în vederea depistării VHC).

ARGUMENTE FIZIO-PATOLOGICE ȘI EXPERIMENTALE

În infecția cu VHC, diabetul zaharat are probabil o patogenie multifactorială. Există o serie de factori determinanți care au fost cercetați până acum (12):

- insulino rezistența cu hiperinsulinemie
- disfuncția în secreția de insulină
- steatoza hepatică
- citokinele proinflamatorii, inflamatorii
- acțiunea directă citotoxică a VHC
- acțiunea indirectă prin autoanticorpi

Deși în infecția cu VHC, DZ a fost încadrat în tipul 2 (al adultului), la acești pacienți diabetul diferă față de cel clasic, pentru că au în general un IMC mai mic, nu au tulburări semnificative ale metabolismului lipidic (nivele mai scăzute de LDL colesterol), nu au o asociere semnificativă cu hipertensiune arterială, prezintă rareori decompensare diabetică (ceto-acidoză), dar frecvent decompensare hepatică.

S-au lansat diferite ipoteze de lucru asupra patogeniei DZ în infecția VHC.

1. Ipoteza autoimună a fost sugerată de prezența mai multor autoanticorpi nespecifici la diabeticii cu VHC (34%), față de nedietici cu VHC (18%). Ea este totuși puțin probabilă, fiindcă unele studii, deși puține la număr, au infirmat o prevalență crescută a markerilor împotriva celulelor beta pancreatice (14).
2. Un alt mecanism care ar putea fi implicat este acțiunea directă a VHC asupra celulelor beta pancreatice. Această ipoteză poate fi susținută de faptul că virusul a fost găsit și în afara ficatului, în mononucleare sanguine, testicol, sistem nervos, rinichi și inclusiv în țesutul pancreatic, cu efect citopatic direct. Masini (15) a arătat că în pancreasul persoanelor infectate cu VHC există insule VHC pozitive în 39% dintre cazuri. Acestea prezentau particule virus-like și modificări morfologice la microscopia electronică, similare alterărilor morfologice produse și în alte tipuri de celule infectate cu VHC. Acest fapt ar putea susține, cel puțin parțial, ipoteza prin care efectul citopatic direct ar determina DZ la persoanele predispuse.
3. Deși nu se cunoaște exact mecanismul, se pare că fibroza și inflamația hepatică joacă un rol important în apariția rezistenței la insulină și a DZ, lucru dovedit în studiul lui Maeno (16), care corelează fibroza hepatică, cu IMC, TNFalfa, AST cu HOMA-IR, găsind valori crescute ale acestora în fibroza avansată. Knobler (17) susține că inflamația subclinică se asociază cu rezistența la insulină, care este însoțită de nivele crescute de markeri ai inflamației (proteina C reactivă) și de citokine pro-inflamatorii (interleukina IL-6 și TNF alfa). Pe modelele animale și umane, nivelele

crescute de mRNA TNF alfa se corelează semnificativ cu obezitatea, dar și cu rezistența la insulină și DZ. Expunerea prelungită a animalelor la TNF alfa determină rezistența la insulină, pe când neutralizarea TNF crește sensibilitatea la insulină. Astfel, pe modelele animale, șoarecii transgenici infectați cu VHC care prezentau tulburări ale metabolismului glucidic sugerând rezistența la insulină, au avut la biopsie hepatică valori crescute la TNF alfa; când li s-au administrat anticorpi anti TNF alfa, li s-a ameliorat rezistența la insulină. Ficatul pare să fie principalul loc în care acționează TNF alfa, ceea ce ar putea avea implicații interesante și asupra terapiei – poate o asociere de inhibitoare anti TNF la tratamentul antiviral. De asemenea, se pare că la diabeticii cu VHC este crescută și interleukina IL-6, în corelație cu severitatea inflamației. Toate aceste mecanisme ar fi legate de răspunsul imun mediat de celulele Th1 care secretă interferon gama, ce activează sistemul TNF-alfa.

În concluzie, unii autori de studii pe această temă susțin că principalul mecanism patogenetic implicat în patogenia DZ asociat infecției cu VHC ar fi rezistența la insulină mediată de citokinele pro-inflamatorii și nu secreția inadecvată de insulină. Un articol recent apărut Negro (18) sugerează faptul că rezistența la insulină și DZ tip 2 s-ar datora interferenței directe a VHC asupra semnalului insulinar la nivel hepatocitar. Cel puțin în cazul genotipului 3a, rezistența la insulină pare să fie mediată de reglarea receptorului gama peroxisome proliferator (receptori PPAR). Acest mecanism pare să fie legat de genotip, ceea ce sugerează că VHC ar profita de fenotipul rezistent la insulină pentru a menține o infecție persistentă. Receptorii PPAR sunt factori nucleari implicați, printre alții, în homeostazia glucozei, putând fi antagonizați de unele medicamente: fibrați și tiazolidinone, folosite în sindromul metabolic. PPAR alfa, exprimat în țesuturi cu rata crescută de beta-oxidare – ficat, rinichi, inimă, mușchi –, este activat de acizii grași din dietă, eicosanoide și fibrați. Activarea lor duce la beta-oxidarea acizilor grași din ficat și la alte modificări, care au ca rezultat creșterea sensibilității la insulină, prin creșterea catabolismului lipidic. PPAR gama este exprimat mai ales la nivel muscular, mai puțin în ficat și alte organe. Este activat de tiazolidinone (rosiglitazona, pioglitazona). Pe modelele animale, agonistii de PPAR gama scad nivelele plasmatică de acizi grași liberi și insulină, cresc sensibilitatea la insulină și duc la scăderea producției de glucoză

cu 30% și, secundar, la supresia celulelor beta pancreatice. PPAR au totodată și un efect anti-inflamator, reducând expresia la nivel tisular a TNF-alfa, Interferon gama, proteina C reactivă.

Într-un alt studiu, Koike (19) încearcă să demonstreze pe un model animal infectat cu VHC – șoarece transgenic – că la acesta există nivele crescute de glucoză și de insulină în plasmă, ceea ce sugerează rezistența la insulină. Modificarea testelor de toleranță la glucoză indică o supresie a activității insulinei ce nu ar putea fi explicată decât prin infecția cu VHC. Prin teste adiționale, s-a stabilit că rezistența la insulină era de origine centrală (hepatică), pe când în mușchi, metabolismul glucozei era normal. Se pare că VHC perturbă semnalul pentru insulină la nivel hepatocitar, dar nu se știe încă dacă infectează și mușchii.

În infecția cu VHC datele clinice și experimentale sugerează implicarea directă a VHC în homeostazia glucozei. Câteva studii recente au corelat chiar nivelul replicării virale cu nivelul rezistenței la insulină. Astfel, Huang (20) a făcut un studiu pe un număr mare de pacienți asiatici (10.975) din zona endemică de infecție cu VHC și VHB, constatând că prevalența generală a DZ a fost de 12,5%, prevalența AgHBs pozitiv a fost 13,1%, cea a AcVHC 6,5%; viremia pozitivă pentru VHC a fost de 4,8%. Studiul a arătat că viremia VHC a fost semnificativ mai mare la diabetici (6,9%) față de non-diabetici (4,5%). Nu au fost corelații semnificative între genotipul de VHC (1 sau 2) și DZ. De asemenea, prevalența VHB nu a fost diferită la diabetici față de non-diabetici. Analiza prin regresie logistică multivariată a demonstrat că viremia VHC este cel mai important factor asociat cu DZ tip 2, urmat de sexul masculin, hipertensiunea arterială, IMC, vârsta. Concluzia studiului a fost ca VHB nu influențează frecvența DZ, pe când între viremia VHC și DZ există o legătură semnificativă, indiferent de genotip (1 sau 2).

S-a încercat de asemenea corelarea DZ din hepatita C cu supraîncărcarea cu fier, oglindită într-un nivel crescut de transferină. Totuși, studiile sunt greu de interpretat și indică faptul că mai degrabă DZ determină creșterea încărcării cu fier și a transferinei, decât infecția cu VHC.

În sfârșit, dovada indirectă a faptului că infecția cu VHC intervine în determinismul DZ tip 2 o aduc câteva cercetări, care arată că riscul de apariție a DZ scade după tratamentul antiviral cu interferon și ribavirină, dacă s-a obținut RVS. Un asemenea studiu recent, este cel al lui Simo (21), care arată că din lotul de 234 pacienți cu VHC tratați cu Interferon sau Interferon și Ribavirină, tulburări ale glicemiei

au apărut la 14,6 din cei care obținuseră RVS și semnificativ mai mult (34,1%) la cei fără RVS. De asemenea, nu s-a semnalat nici un caz de DZ la cei cu RVS, pe când la non-responderi au fost diagnosticate 9 cazuri de diabet. Se poate afirma că acest studiu susține conceptul că virusul hepatitei C este un agent diabetogenic și că eradicarea infecției VHC duce la scăderea riscului de apariție a tulburărilor glicemiei.

Un studiu asemănător publicat tot în 2009 de Arase (22) are o concluzie asemănătoare: obținerea unui RVS la tratamentul antiviral în hepatita C scade riscul de apariție a DZ cu 75%.

Steatoza hepatică, mai frecventă în infecția cu VHC decât în cea cu VHB, poate fi implicată în apariția DZ prin împiedicarea insulinei de a scădea producerea hepatică de glucoză. Invers, rezistența la insulină și DZ favorizează steatoza hepatică, steto-hepatita și, consecutiv, fibroza hepatică.

IMPACTUL DZ ASUPRA HEPATITEI CU VIRUS C

Deși există multe cercetări epidemiologice care dovedesc legătura dintre infecția cu VHC și DZ tip 2, consecințele tulburării metabolice asupra bolii hepatice au fost studiate într-o măsură mai mică.

S-a observat ca rezistența la insulină crește producția de adipokine (citokine secretate de țesutul adipos), cum ar fi leptina și TNF alfa, care activează căile proinflamatorii, accentuând severitatea leziunilor hepatice. Altă citokină produsă de țesutul adipos, adiponectina, pare să scadă inflamația. Nivelul de adiponectină ar putea reflecta rezistența la insulină, ea fiind găsită în cantități mari în sânge în cirozele hepatice.

Cercetările au arătat că activitatea necro-inflamatorie este mai severă la pacienții diabetici. Rezistența la insulină/DZ pare să se coreleze cu fibroza hepatică chiar mai bine decât obezitatea, de aceea măsurarea glicemiei este mai utilă ca factor predictor al acesteia, decât IMC. Deși rezistența la insulină poate să apară încă din stadiile de început ale fibrozei (F0-1 Metavir), conform unui studiu al lui Hui (23), de obicei ea se asociază cu fibroza mai avansată. Rezistența la insulină și DZ sunt factori predictivi independenți pentru fibroza hepatică și, de asemenea, factori de risc pentru cancerul hepatic. Pentru pacienții cu ciroză hepatică cu VHC, DZ crește semnificativ riscul de cancer hepatic (24). Acest risc este dublu pentru diabeticii cu hepatită C față de nediabetici (13% față de 5,9%), mai mare pentru bărbați și pentru persoanele mai în vârstă. Totodată DZ scade rezistența la infecții a pacienților

cirotici, determinând un risc crescut de infecții bacteriene severe.

Se pare de asemenea că rezistența la insulină și DZ influențează și răspunsul la tratament. Astfel, Moucari (24) arăta că pentru pacienții cu genotip 1 care au HOMA>2, șansa RVS este de 2 ori mai mică decât la cei cu HOMA<2 (32,8% față de 60,5%)

IMPLICAȚII PRACTICE ALE CUNOAȘTERII ASOCIERII DIABETULUI ZAHARAT CU VHC

Având în vedere creșterea frecvenței DZ tip 2 și numărul mare de persoane infectate cu VHC, legătura dintre cele două afecțiuni devine în prezent o problemă de sănătate publică. Sunt necesare mai multe cercetări clinice pentru a preveni, detecta și trata DZ asociat infecției cu VHC, ceea ce ar ameliora însăși progresia bolii hepatice.

Iată câteva aplicații practice desprinse din literatura de specialitate prezentată în paginile de mai sus:

- la diabeticii care prezintă valori crescute ale ALT/TGP trebuie căutată infecția VHC, având în vedere corelațiile epidemiologice;
- în monitorizarea pacienților cu infecție cronică VHC testele de evaluare ale metabolismului glucidic trebuie să fie făcute periodic, cu precădere la cei predispuși genetic (ținând cont de istoricul familial de DZ) și la cei cu vârste de peste 40 ani. De notat faptul că apariția hiperglicemiei/DZ reprezintă un indicator al fibrozei, dar și un factor de risc pentru progresia bolii hepatice și trebuie corectată.
- îmbunătățirea indicelui de rezistență la insulină (HOMA) determină un răspuns mai bun la terapia antivirală (RVS)
- tratamentul antiviral urmat de eradicare virologică duce la ameliorarea tulburărilor de metabolism glucidic
- trebuie avut în vedere faptul că tratamentul DZ în infecția cu VHC este dificil, deoarece antidiabeticile orale se metabolizează în ficat și pot fi hepatotoxice, agravând boala hepatică; datorită rezistenței la insulină, aceasta se găsește în exces în sânge și nu poate constitui o soluție terapeutică la mulți dintre pacienți; bolnavii prezintă deseori episoade de hipoglicemie;
- la diabeticii cu hepatită C se recomandă controlul greutății, supravegherea dietei tradiționale care, bogată în proteine și calorii, poate fi dăunătoare prin agravarea rezistenței

la insulină; este necesar de asemenea un aport scazut de fier;

- exercițiile fizice care ameliorează în general rezistența la insulină, nu sunt recomandate în inflamațiile hepatice.
- teoretic, asocierea unor factori de corectare a rezistenței la insulină, a unor factori antiTNF

alfa (de exemplu Infliximab) ar scădea riscul de fibroză hepatică severă și ar crește șansa unui răspuns antiviral, posibilitate de evaluat mai ales în cazul non-responderilor la terapia convențională.

BIBLIOGRAFIE

1. **Taliani G, Poliandri G, Clementi C et al.** – J. Hepatol 1992 (Suppl) S116
2. **Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ:** Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. J Hepatol 21:1135–1139, 1994
3. **Knobler H, Schattner A.**, TNF-alfa, chronic hepatitis C and Diabetes: a novel triad. QJM 2005;98:1–6
4. **Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994**
5. **Fabrizi F, Lampertico P, Lunghi G, Mangano S, Aucella F, Martin P.** Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus in renal diseases and transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:623–32
6. **Simo R, Jardi R, Hernandez C, Mesa J, Genesca J.** High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. Diabetes Care 1996; 19:998–1000.
7. **Mason AL, Lau JY, Hoang N, Quian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP:** Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 29:328–333, 1999
8. **Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A:** Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. Mayo Clin Proc 75:355–359, 2000
9. **Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Ann Intern Med 2000;133:592–9
10. **Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN.** Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. Am J Gastroenterol 2005;100:48–55
11. **Zein, NN, Abdulkarim, AS, Wiesner, RH, et al.** Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. J Hepatol 2000;32: 209–217
12. **Chen HF, Li CY, Chen P, See TT, Lee HY.** Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients. J Chin Med Assoc 2006;69:146–52
13. **Sink A.,** Diabetul zaharat si hepatita cronica cu virus C, Revista medic.ro nr.28, oct 2006
14. **Ali S,** J Aub Md Coll Abbottabad 2007
15. **Piquer S, Hernández C, Enriquez J, Ross A, Esteban JI, Genesca J, Bonifacio E, Puig-Domingo M, Simó R:** Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. J Lab Clin Med 137: 38–42, 2001
16. **Masini M, Campani D, Boggi U, et al.** Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. Diabetes Care 2005; 28: 940-1
17. **Maeno, J** Hepatol gastroenterol 2003
18. **Knobler H and Schattner A.** TNF- , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. QJM 98: 1–6, 2005
19. **Francesco Negro,** Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Hepatitis C Virus-Induced Insulin Resistance, PPAR Research, Volume 2009 (2009), Article ID 483485, 6 pages, doi:10.1155/2009/4
20. **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
21. **Huang J.F., CY Dai, SJ Hwang, and others.** Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication. American Journal of Gastroenterology 102(6): 1237-1243. June 2007
22. **Rafael Simó, Albert Lecube, Joan Genesca, Joan Ignaci Esteban, Cristina Hernández,** Sustained Virological Response Correlates With Reduction in the Incidence of Glucose Abnormalities in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection, Diabetes Care November 2006 vol. 29 no. 11 2462-2466
23. **Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hiraoka M, Ikeda K, Kumada H.,** Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. Hepatology. 2009 Mar;49(3):739-44
24. **J. M. Hui, A. Sud, G. C. Farrell, et al.,** „Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression,” Gastroenterology, vol. 125, no. 6, pp. 1695–1704, 2003.
25. **Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, de Knegt RJ, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL,** J Hepatol. 2008
26. **R. Mouchari, T. Asselah, D. Cazals-Hatem, et al.,** „Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis,” Gastroenterology, vol. 134, no. 2, pp. 416–423, 2008
27. **Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Hepatology 2001; 33: 1554
28. **Zein, NN, Abdulkarim, AS, Wiesner, RH, et al.** Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. J Hepatol 2000;32: 209–217
29. **American Diabetes Association.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000—Committee Report. Diabetes Care 2000;23: S4–S19