

# RESISTÊNCIA À INSULINA: SEU IMPACTO NA EVOLUÇÃO DA HEPATITE CRÔNICA POR VÍRUS C

Maria Isabel Schinoni & Andréa Oliveira

Instituto de Ciências da Saúde e Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia;

## Resistência à Insulina e Hepatite por Vírus C

A hepatite crônica por vírus C (HVC) é uma doença de endemicidade mundial atingindo 200 milhões de pessoas em todo o mundo e pode manifestar-se num estágio avançado de cirrose e em 20% como hepatocarcinoma. Vários trabalhos têm documentado uma associação entre hepatite C e diabetes tipo 2. Atualmente é conhecido a ação do vírus C sobre o metabolismo da glicose assim como o papel fibrosante do hiperinsulinismo<sup>(4)</sup>. A prevalência aumentada do diabetes tipo 2 na hepatite por vírus C, não foi relatada exclusivamente em pacientes com cirrose<sup>(4)</sup>. A resistência à insulina assim como uma captação reduzida de glicose pelo fígado, seriam os responsáveis pela progressão para diabetes mellitus em pacientes com cirrose avançada<sup>(5)</sup>. A insulina é o principal hormônio regulatório da homeostase da glicose. Quando se liga a seu receptor induz a fosforilação do receptor do substrato na célula do músculo e do tecido adiposo, estimulando a trans-ativação dos transportadores GLUT 4 favorecendo, assim, a captação de glicose por estas células para armazenar como glicogênio e com isso a se inibe a produção de glicose pelo fígado. A secreção de insulina cresce quando a sensibilidade das células a insulina diminui até um ponto que este aumento de insulina não consegue induzir uma melhora na sensibilidade à mesma manifestando-se assim o diabetes. A resistência à insulina é o principal mecanismo fisiopatológico da síndrome metabólica e depende da secreção de insulina e da sensibilidade dos tecidos a mesma sendo o hiperinsulinismo a alteração bioquímica deste processo. O padrão ouro *in vivo* para medir resistência à insulina (RI) é a técnica do “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico sendo substituído por praticidade pelo método de HOMA-RI (*Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*), sendo sua fórmula: insulina em jejum U/mL x glicose plasmática em jejum (mmol/L).

O vírus C promove *per se* resistência à insulina principalmente por uma produção aumentada do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esta citocina altera os resíduos serina dos receptores de substrato 1 e 2 da insulina assim como a sobre-expressão do substrato supressor das citocinas (SOCS-3), conduzindo a um bloqueio da trans-ativação dos receptores GLUT 4 nas células; suprimindo assim a subtração da glicose pelas mesmas, levando ao estado de hiperinsulinismo. Em animais transgênicos que não expressam

SOCS, mas sim a proteína do core do HVC, a resistência à insulina não se desenvolve<sup>(12)</sup>.

## Resistência à Insulina e Fibrose Hepática

Na hepatite por HVC a sobre-expressão do TNF- $\alpha$  encontra-se associado a um grau de fibrose mais severa e a não resposta ao tratamento<sup>(8)</sup>. Estudos com camundongos transgênicos que expressam especificamente a proteína do core do vírus da hepatite C em níveis elevados nos hepatócitos, demonstraram que esta proteína viral pode induzir resistência à insulina, levando ao aumento dos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>(10)</sup>. A hiperinsulinemia pode diretamente estimular a mitogênese da célula de Ito ou célula estrelar, responsável pela fibrogênese hepática e causar uma sobre-regulação do fator de crescimento conetivo (*Connective Growth Factor*), uma citocina envolvida na patogênese da fibrose hepática<sup>(11)</sup>.

Num estudo, foram examinados em 260 portadores de HVC, a relação entre achados histológicos, antropométricos e biomédicos, incluindo insulina, glicemia e peptídeo C em jejum. Um grupo de 121 pacientes com estágio de fibrose F0 e F1 teve níveis elevados de insulina, peptídeo C e resistência à insulina (medido pelo HOMA\_RI) quando comparados com 137 indivíduos controles. Foi também demonstrado que o grau de inflamação portal, índice de massa corpórea e o genótipo não 3 foram preditivos de resistência à insulina. Este trabalho concluiu que o vírus C pode induzir resistência à insulina e que a mesma pode contribuir para progressão de fibrose, sendo o índice HOMA-IR um fator preditivo independente de fibrose hepática<sup>(3)</sup>.

## Resistência à Insulina e esteatose hepática

A presença da esteatose hepática nos pacientes com hepatite C obedece a dois mecanismos fisiopatogênicos diferentes: 1 – Por um fator próprio do vírus, como acontece no genótipo 3, sugerindo que o vírus poderia alterar o metabolismo dos ácidos graxos *per se*; 2 – Por fatores que envolvem transtornos metabólicos correspondentes da ocorrência de resistência à insulina.

Um trabalho desenvolvido com o intuito de responder se a resistência à insulina é a causa ou a consequência de esteatose e fibrose na hepatite C, correlacionou estes dois parâmetros histológicos com resistência a insulina em 141 pacientes não diabéticos com hepatite C (113 genótipo 1 e 28 genótipo 3). Concluiu que a média do índice HOMA-RI foi maior nos pacientes com genótipo 1 comparado com genótipo 3 e que a resistência à insulina nos pacientes com genótipo 1 foi um fator independente de risco para esteatose, sendo também um fator de risco independente do genótipo na

Recebido em 29/06/2009

Aceito em 08/07/2009

Endereço para correspondência: Profa. Maria Isabel Schinoni Av. Princesa Isabel 86 Ap. 1701, Barra Avenida, CEP 40140000, Salvador, Bahia, e-mail: misabelschinoni@terra.com.br

progressão da fibrose. Neste trabalho foi demonstrado que a resistência à insulina seria a causa e não a consequência de esteatose e fibrose nos pacientes com genótipo 1<sup>(2)</sup>. Em um outro estudo foi comprovado que a esteatose severa ou moderada esteve independentemente associada a resistência à insulina, a fibrose avançada assim como também a uma menor resposta sustentada ao tratamento antiviral com interferon<sup>(1)</sup>. Como se pode deduzir depois da análise destes estudos, existem ainda muitas controvérsias com respeito ao papel da esteatose na fibrogênese hepática.

### Resistência à Insulina na Resposta à Terapêutica Antiviral

Foi demonstrado que sobrepeso, esteatose hepática e RI influenciam a resposta ao tratamento antiviral com Interferon e Ribavirina<sup>(1)</sup>. RI e hiperinsulinemia podem bloquear a inibição da replicação viral mediada pelo interferon (IFN) inter-atuando com a proteína cinase indutora do IFN (PKR) e com o fator regulatório do IFN prevenindo sua ativação. Atualmente já existe conhecimento do mecanismo íntimo pelo qual a resistência à insulina conduz a falha terapêutica. Hiperinsulinemia induz resistência ao Interferon, este exerce sua ação antiviral via união aos receptores extracelulares. A via de sinalização do Interferon- $\alpha$  envolve a ativação da Janus Cinase (JAK 1) e Tirosina Cinase (Tyk 2) iniciadas pela união deste ao complexo do receptor heterodimérico IFNAR1/INFR2 que conduz a ativação dos substratos do sinal dos transdutores e dos ativadores da transcrição STAT 1 e STAT 2. Estes ativados coagem como um complexo multimérico e se translocam dentro do núcleo onde se unem com os elementos de resposta estimulados pelo Interferon  $\alpha$ -2 aos promotores dos genes estimulados por esta citocina, conduzindo ao bloqueio da replicação do HCV.

Num estudo multicêntrico avaliou-se o efeito da resistência à insulina e dos fatores virais sobre a resposta virológica sustentada em 159 pacientes com Hepatite C tratados com Interferon e Ribavirina. Os autores concluíram que as variáveis preditivas de não resposta sustentada foram: genótipo 1, resistência à insulina com HOMA >2 e estagio de fibrose prévia ao tratamento, sendo que no genótipo 1 a resposta sustentada foi de 32% quando se associou a RI com HOMA >2 e 60% quando os pacientes tinham HOMA <2<sup>(7)</sup>.

Em um estudo realizado com 58 pacientes portadores de Hepatite C 33 obesos (IMC > 30) e 25 não obesos, resistência à insulina, insulinemia elevada, presença de esteatose em biópsia hepática, obesidade e genótipo 1 estiveram independentemente associados a uma pior resposta ao tratamento antiviral<sup>(9)</sup>.

Diante destes trabalhos, a resistência à insulina emerge como um dos mais importantes fatores do hospedeiro na predição a resposta ao tratamento antiviral com Interferon e Ribavirina. É importante enfatizar que a resistência a insulina é o denominador comum na maioria de co-morbidades associadas a uma baixa resposta ao tratamento antiviral como são cirrose, obesidade, co-infecção com HIV, e também nos

Afro-americanos que mostraram uma menor resposta ao tratamento antiviral<sup>(6)</sup>.

### Referências

1. Camma C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 44: 278-279, 2006.
2. Fartoux L, Pujol-Robert, Guechot J, Wendum D, et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 54: 1003-1008, 2005.
3. Hui J, Sud A, Farrel G, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and vírus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* 125: 1695-1704, 2003.
4. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, et al. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 75: 355-359, 2000.
5. Petrides AS, Vogt C, Schultze-Berge D, Mathews D, Stroohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 19:616-27, 1994.
6. Romero-Gómez M, González-Escribano MF, Torres B, et al. HLA class I B44 is associated with sustained response to interferon + ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroent* 98: 1621-1626, 2003.
7. Romero-Gomez M., Del Mar Vilorio M., Andrade R, Salmeron J, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 128: 636-641, 2005.
8. Romero-Gomez M. Insulin Resistance and Hepatitis C. *World J Gastroent* 28: 7075-7080, 2006.
9. Schinoni MI. The impact of Insulin Resistance on disease progression and sustained virological response in chronic hepatitis C patients. Tese de Doutorado da Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador (BA), 2009 [in press].
10. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C vírus infection and diabetes: Direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126: 840-848, 2004.
11. Sveglati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Casini A, Marucci I, Gaggiotti G. Insulin and insulin-like-growth fator stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells; differential effects on signal trasnduction pathways. *Hepatology* 29: 1743-1751, 1999.
12. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Community based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes an association affected by age and hepatitis severity status. *Am J Epidem* 158: 1154-1160, 2003.