

# IMPORTÂNCIA DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA NA HEPATITE C CRÔNICA

Edison Roberto **PARISE** e Ana Cláudia de **OLIVEIRA**

**RESUMO** – *Objetivo* – Revisar a importância da resistência insulínica no desenvolvimento da hepatite C crônica e sua interferência na resposta ao tratamento antiviral de pacientes infectados pelo vírus da hepatite C. *Fonte de dados* - Revisão bibliográfica de trabalhos publicados pelo MEDLINE e dados dos próprios autores. *Síntese de dados* - Nos últimos anos, grande número de publicações tem demonstrado importante associação entre resistência insulínica e hepatite C crônica. Aumento na prevalência de diabetes mellitus tipo 2, desenvolvimento de esteatose hepática (principalmente nos pacientes com infecção pelo genótipo não-3), progressão mais rápida da doença e redução na taxa de resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon peguilaado e ribavirina, têm sido todos associados à presença de resistência insulínica nos pacientes infectados pelo vírus da hepatite C. A produção aumentada de fator de necrose tumoral pelo core do vírus da hepatite C é o principal mecanismo responsável pelo aparecimento da resistência insulínica. O fator de necrose tumoral afetaria a fosforilação do substrato do receptor de insulina diminuindo a captação de glicose e acarretando hiperinsulinemia compensatória. Aumento da siderose hepática e alterações dos níveis circulantes das adipocitocinas podem ter efeito adicional sobre a sensibilidade à insulina na hepatite C crônica. *Conclusões* - O diagnóstico e o tratamento da resistência insulínica nesses pacientes podem não só evitar o aparecimento das complicações, mas também prevenir a progressão da doença e, possivelmente, aumentar a taxa de resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon peguilaado e ribavirina.

**DESCRITORES** - Hepatite C crônica. Fígado gorduroso. Cirrose hepática. Resistência à insulina. Diabetes mellitus tipo 2. Interferons.

A resistência à ação da insulina tem papel fundamental no aparecimento da síndrome metabólica. No tecido periférico dependente de insulina, ocorre um defeito intracelular pós-receptor na sinalização da insulina (Figura 1). Há bloqueio na fosforilação em tirosina dos substratos protéicos dos receptores de insulina (IRS), o que impede a transativação do GLUT 4 e, conseqüentemente, a entrada da glicose para o interior da célula. Isso faz com que maiores quantidades de insulina sejam secretadas pelas células  $\beta$  pancreáticas, criando um estado de hiperinsulinemia compensatória. Esse excesso de insulina resultante consegue, durante certo tempo, manter a glicemia dentro dos níveis da normalidade, mas acaba determinando importantes alterações em todo organismo. A mais conhecida é a extensiva deposição centrípeta da gordura corporal, conhecida como obesidade central ou visceral, onde ocorre grande aumento da gordura abdominal, em detrimento dos membros. Outros efeitos incluem o aumento da pressão arterial e dos níveis séricos de triglicérides e redução dos valores de HDL colesterol, com ou sem hiperglicemia. A presença de três ou mais dessas manifestações caracteriza a síndrome metabólica ou síndrome de resistência insulínica<sup>(64, 72)</sup>.

O estudo da resistência insulínica na hepatite C crônica vem ganhando importância desde que se

observou uma elevada prevalência de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) entre esses pacientes. De fato, portadores de hepatite crônica C (HCC) apresentam maior prevalência de DM2 e de intolerância à glicose que doentes com outras hepatopatias, chegando a acometer 21% dos portadores de hepatite C contra 12% dos de hepatite crônica B em análise retrospectiva de 1.117 pacientes<sup>(43)</sup>. Essa elevada prevalência de DM2 na hepatite C se mantém mesmo quando se excluem pacientes cirróticos da análise (27,3% cirróticos x 17,5% não-cirróticos)<sup>(1, 20, 35)</sup>, uma vez que a cirrose é condição conhecidamente diabetogênica per se. Essas alterações na homeostase da glicose estão relacionadas à presença de resistência à insulina (RI), achado quase invariável no DM2 e parâmetro com melhor capacidade de predizer o desenvolvimento dessa doença, precedendo seu aparecimento em 10 a 20 anos, como mostram alguns trabalhos longitudinais<sup>(41, 67)</sup>. A importância clínica da RI e os mecanismos propostos para essa maior prevalência de RI nos portadores de hepatite C serão objetos dessa revisão.

## REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA RI

Além do aparecimento do DM2, a RI tem sido associada a várias alterações hepáticas, sendo a mais

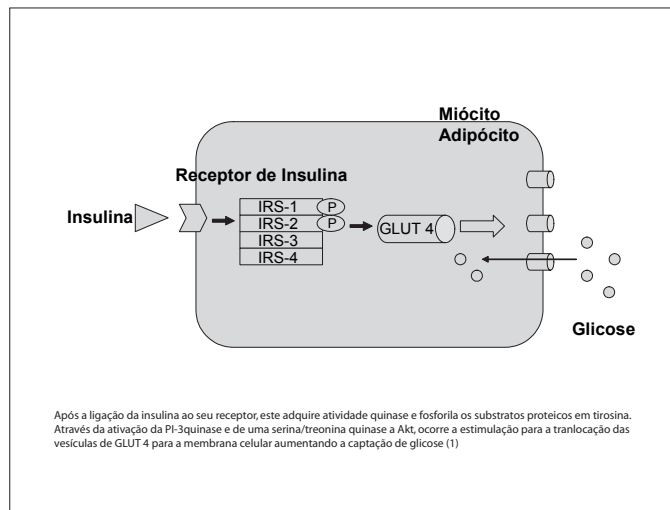


FIGURA 1. Transporte de glicose através do GLUT4

conhecida delas a esteatose do fígado. Para se entender a esteatose nas doenças do fígado é necessário que relembremos as características do metabolismo hepático dos lipídios.

### METABOLISMO DAS GORDURAS NO FÍGADO

Os ácidos graxos que chegam ao fígado são provenientes de três fontes principais:

- os originários da dieta, absorvidos ao longo do intestino delgado e carreados como quilomícrons através da veia porta;
- aqueles que derivam da hidrólise da gordura dos tecidos adiposos periféricos através da ação de uma lipase insulina-sensível;
- a partir da transformação de aminoácidos e, mais frequentemente, de hidratos de carbono no interior do próprio fígado

Uma vez nos hepatócitos, esses ácidos graxos poderão sofrer dois tipos básicos de transformação (Figura 2): o

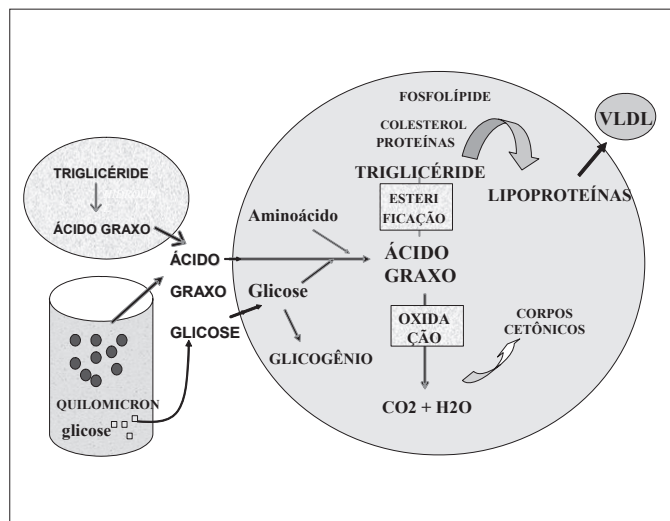


FIGURA 2. Metabolismo hepático do ácido graxo

primeiro ocorre ao nível das mitocôndrias e dos peroxissomas e envolve a  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos para fornecimento de energia alternativa, resultando na formação de gás carbônico, água e corpos cetônicos. Alternativamente, poderão ser esterificados para formar triglicérides, que junto com colesterol, fosfolípides e apolipoproteínas irão compor as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). O VLDL formado é, então, secretado para a corrente sanguínea. Dessa forma, em condições normais o fígado não acumula gordura no interior do hepatócito. No entanto, na presença de RI encontrar-se-á situação inversa, onde há franca tendência ao acúmulo de gordura no fígado, mediada essencialmente pela hiperinsulinemia compensatória.

No tecido adiposo, por causa da resistência à ação da insulina, ocorre inibição da lipase lipoprotéica insulino-sensível, o que aumenta o influxo de ácidos graxos para a circulação sanguínea e daí para o fígado. Nele, como a  $\beta$ -oxidação e a liberação de triglicéride na forma de VLDL estão inibidas pela hiperinsulinemia, esses ácidos graxos em excesso são convertidos em triglicérides que se acumularão no fígado, levando ao quadro de esteatose hepática relacionada à síndrome de resistência insulínica<sup>(7, 13, 16, 54)</sup>.

Essa relação entre esteatose e RI tem sido especialmente observada na doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), onde tem sido cada vez mais freqüente a demonstração da importância da resistência à insulina no estabelecimento e progressão da doença. Desde o início da caracterização da DHGNA, sua associação com RI já era sugerida pelo fato dela ser mais freqüentemente encontrada em pacientes obesos, diabéticos e dislipêmicos<sup>(40, 50)</sup>. Além de levar a esteatose, a RI está associada às formas mais avançadas da DHGNA. Os indivíduos com esteatohepatite apresentam níveis de resistência insulínica superiores aos observados nos pacientes com formas mais benignas da doença. Em análise multivariada, resistência insulínica e hipertensão arterial estiveram associadas, independentemente da presença de fibrose septal e cirrose na DHGNA em pacientes com obesidade severa<sup>(10)</sup>.

### A ESTEATOSE NA HEPATITE C

A esteatose é freqüentemente encontrada na doença crônica pelo vírus C e tem sido atribuída maior gravidade da doença hepática na sua presença<sup>(26, 46)</sup>. É encontrada em freqüência variável na hepatite crônica pelo vírus C, com prevalência que pode variar de 30% a 70%, sendo mais freqüente em pacientes com genótipo 3<sup>(39)</sup>. Nos portadores desse genótipo, a presença de esteatose está associada à carga viral mais elevada e redução dos valores de colesterol sérico e tende a regredir com a erradicação viral. Esses fatos sugerem que em tais casos a esteatose decorra da ação citopática direta do vírus, que seria capaz de induzir uma hipobetalipoproteinemia, interferindo na liberação do triglicéride hepático para a circulação na forma de VLDL (Figura 1), o que seria revertido após o tratamento<sup>(52, 61)</sup>. Nos pacientes com genótipo não-3, ao contrário, a esteatose tende a persistir após o tratamento e está mais associada a fatores relacionados ao

hospedeiro, como alcoolismo, hipotireoidismo e, principalmente, com características da síndrome metabólica, tais como obesidade central, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, redução do HDL colesterol e diabetes ou intolerância à glicose<sup>(1, 26, 46, 58)</sup>. Essas características aproximam esses pacientes dos daqueles com DHGNA. De fato, todo o espectro da DHGNA pode ser observado nos pacientes com hepatite crônica, desde a esteatose pura, até características anatomopatológicas de esteatohepatite com degeneração baloniforme e fibrose pericelular e perivenular. Em revisão de 120 biopsias de portadores de hepatite C crônica, os achados de hepatite crônica estavam associados aos de esteatohepatite em 18% dos casos, para uma casuística em que quase 60% dos casos apresentavam esteatose<sup>(71)</sup>. Esses achados confirmam a diversidade dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos no estabelecimento da esteatose nos diferentes genótipos da hepatite C. Mas é preciso lembrar que mesmo pacientes com genótipo 3 podem apresentar resistência insulínica. No estudo anteriormente citado<sup>(71)</sup>, por exemplo, achados histológicos de esteatohepatite foram mais comuns naqueles com genótipo 3.

Vários fatores estão envolvidos na evolução da hepatite pelo vírus C para cronicidade, como a idade na ocasião da infecção, o uso abusivo de álcool, o gênero masculino, a co-infecção com HIV<sup>(49, 51)</sup>. Nos últimos anos, também a presença de esteatose tem sido considerada fator de risco para a progressão da doença hepática, independente do genótipo viral<sup>(24, 25, 57)</sup>. As evidências indiretas decorrem de estudos que associam o grau de esteatose observado na biópsia às lesões fibróticas mais avançadas e com a evolução mais rápida da doença<sup>(25)</sup> também pelo fato de que vários fatores de risco para doença mais grave na hepatite C, como etilismo, DM tipo 2, obesidade e a idade do paciente são fatores freqüentemente associados à presença de esteatose hepática. Finalmente, pelo menos um estudo demonstrou que a perda de peso isoladamente, sem qualquer outra medida terapêutica, é capaz de diminuir as taxas das enzimas hepáticas, o grau de esteatose e, ao que parece, reduzir a lesão hepática à histologia, a despeito da persistência da infecção viral<sup>(22)</sup>.

### RI E FIBROSE HEPÁTICA

Não são poucos os estudos que associam a RI à progressão mais rápida da fibrose em pacientes com hepatite C. Desde que a esteatose também apresenta essa associação, seria natural pensar que o estímulo fibrogênico da RI seria através do desencadeamento da esteatose hepática. Por analogia com o que ocorre na DHGNA, em que a RI representa fator fundamental no aparecimento da esteatose e, juntamente com o estresse oxidativo e a lipoperoxidação, se associam à progressão da doença<sup>(5, 16)</sup>, o acúmulo de lipídios nos hepatócitos na hepatite C poderia desencadear estresse oxidativo e formação de lipoperoxídeos<sup>(4, 39)</sup>. A lipoperoxidação atuaria estimulando a liberação de citocinas ou através dos próprios produtos da lipoperoxidação (como MDA), ativando as células estreladas, estimulando a fibrogênese<sup>(38, 63)</sup>. De fato, vários estudos já demonstraram a

existência de estresse oxidativo na hepatite C e a redução do estímulo fibrogênico para as células estreladas com o uso de antioxidantes<sup>(8, 23, 29, 69)</sup>. A redução dos níveis séricos e teciduais dos elementos antioxidantes e o aumento na lipoperoxidação e na oxidação de proteínas têm sido demonstrados nesses pacientes, mesmo nas fases iniciais da doença<sup>(29, 69)</sup>. No entanto, a participação desse mecanismo de lesão, via esteatose hepática, à semelhança do que ocorre na DHGNA, não parece explicar todo o quadro. Enquanto em alguns estudos a esteatose, e não a RI, esteve independentemente associada à fibrose<sup>(15)</sup> e alguns estudos de imunistoquímica associaram a positividade de marcadores teciduais de estresse oxidativo com a presença de esteatose<sup>(34)</sup>, em outros trabalhos, como no publicado por MUZZI et al.<sup>(46)</sup>, a fibrose hepática esteve associada à RI, mas não foi observada relação da fibrose com a esteatose hepática. Esses últimos achados estariam mais de acordo com estudos dos presentes autores, que demonstram que os marcadores séricos de estresse oxidativo na hepatite C crônica estão alterados naqueles pacientes com resistência insulínica, independentemente da presença de esteatose hepática<sup>(48)</sup>.

Além da esteatose, outros fatores podem estar associados à progressão da fibrose nos pacientes cronicamente infectados pelo vírus C, como hiperleptinemia, produção aumentada de TNF e diminuição da expressão do PPAR $\gamma$ , o que aumentaria a produção de TGF $\beta$ , importante citocina estimuladora da fibrogênese hepática<sup>(56)</sup>.

### RI E RESPOSTA AO TRATAMENTO COM INTERFERON

ROMERO-GOMEZ et al.<sup>(55)</sup>, analisando o impacto da RI no tratamento da hepatite C crônica, demonstraram que a presença e a gravidade da RI estiveram relacionadas à chance de resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes portadores de hepatite crônica C genótipo não-3 em tratamento com interferon peguillado associado à ribavirina. A RVS foi de 60% nos pacientes com o índice de RI medida pelo método homeostático (HOMA-IR) <2,0 contra apenas 20% naqueles com HOMA-IR >4,0. Também foi observada redução significativa na RI a partir do 6º mês de tratamento nos pacientes que alcançaram resposta virológica sustentada, quando comparados àqueles que não a obtiveram (nos pacientes com RVS a RI medida pelo HOMA-IR caiu de  $2,55 \pm 2,52$  do início do tratamento para  $1,50 \pm 0,77$  ao final dele;  $P < 0,05$ , enquanto nos não-respondedores, nesse mesmo período, a RI variou de  $3,65 \pm 2,03$  para  $3,48 \pm 1,20$ ;  $P = \text{NS}$ ). Em casuística recente, KAWAGUSHI et al.<sup>(32)</sup> encontraram resultado semelhante, com redução da RI medida pelo HOMA-IR e melhora significativa da função das células beta nos pacientes que alcançaram RVS. Nesse estudo, através do método imunistoquímico, os autores demonstraram aumento na expressão do substrato dos receptores de insulina IRS1 e IRS2 no tecido, mostrando que o próprio vírus poderia ter papel direto no desenvolvimento da RI relacionada à infecção crônica pelo vírus C.

Alguns mecanismos têm sido aventados para explicar a interferência da RI na resposta ao tratamento com interferon.

Estudos experimentais com o replicon do HCV mostram que em níveis elevados de insulina há acentuado bloqueio na inibição da replicação viral induzida pelo interferon. Essa inibição seria mediada pela via da fosfatidil-inositol 3 quinase (PI3K) e bloqueio da indução das proteínas antivirais proteinoquinase mitogênica ativada (MAPK) e do fator 1 regulador de interferon (IRF-1)<sup>(59)</sup>.

### MECANISMOS DE RI NA HEPATITE C

Os mecanismos pelos quais a infecção crônica pelo vírus C induz aumento na resistência à ação da insulina e ao DM não estão totalmente esclarecidos. Claramente, a prevalência de DM e intolerância à glicose é superior à esperada, mesmo se tratando de doenças crônicas do fígado. A prevalência de esteatose e esteatohepatite, por outro lado, também supera em muito àquela que seria esperada para uma associação fortuita entre pacientes com DHGNA que pudessem ser infectados pelo vírus. Mais recentemente, HUI et al.<sup>(26)</sup> encontraram maior escore de RI, medido pelo modelo homeostático de HOMA-IR, em pacientes portadores de hepatite crônica C com graus mínimos ou inexistentes de fibrose hepática (F0 e F1) que no grupo controle pareado por sexo, índice de massa corporal (IMC) e relação cintura/quadril, demonstrando que o vírus, por si só, pode induzir à RI mesmo nos estágios iniciais da doença. Nesse estudo a RI esteve associada, de forma independente, à progressão da fibrose hepática e também a menor resposta à terapêutica com interferon e ribavirina.

Assim, fica claro que deve existir na hepatite um fator próprio da infecção do vírus C capaz de modificar os fatores que regulam o metabolismo dos carboidratos.

Utilizando modelos de animais transgênicos e cultura de células contendo o core do vírus C, MORIYA et al.<sup>(45)</sup> conseguiram demonstrar que o próprio vírus seria capaz de induzir ao desenvolvimento de RI, através da inibição da sinalização dos RI (IRS-1 e IRS2) via citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNF $\alpha$ , independentemente dos fatores metabólicos tradicionais relacionados à síndrome metabólica. Essa citocina promove uma fosforilação de resíduos de tirosina dos receptores de insulina (IRS1 e IRS2) e aumenta a produção do supressor de citocina (SOC3). A SOC3 inibe a fosforilação da Akt e fosfatidil inositol 3 quinase (PI3k) que, em última instância, leva a uma redução na liberação de glicose pela célula. Também AYTUG et al.<sup>(2)</sup> investigando mecanismos de RI em espécimes de biopsia hepática de portadores de hepatite C, encontraram vias de inibição da ação hepática da insulina semelhante àquelas encontradas nos modelos experimentais anteriormente descritos.

Estudos clínicos demonstram que os níveis de TNF e de receptores solúveis para o TNF (sTNFR 1 e 2) e as citocinas IL6 e TGF- $\beta$  estão mais elevados na hepatite crônica C que em outras doenças hepáticas e os valores séricos de sTNFR e TGF- $\beta$  correlacionam-se com o índice de RI<sup>(37)</sup>.

Além dos fatores virais, outros poderiam estar associados ao desenvolvimento ou à manutenção da RI nesses pacientes.

As adipocitocinas, especialmente leptinas e adiponectinas, têm sido relacionadas à RI na DHGNA e seria natural que elas

também o fossem com a infecção crônica pelo vírus C. Essas adipocitocinas são uma família de proteínas séricas derivadas do tecido adiposo, que interferem com o metabolismo de glicose e lipídios. Tais substâncias são liberadas para a circulação tanto pelas células gordurosas, quanto não gordurosas do tecido adiposo. A adiponectina, produzida exclusivamente pelos adipócitos maduros, encontra-se paradoxalmente reduzida com o aumento do índice de massa corporal. Essa proteína regula a quantidade de gordura hepática e tem efeito antiesteatótico e antiinflamatório no fígado, através de seu efeito na sensibilização de insulina. Na DHGNA a redução da adiponectina esteve associada a maior grau de esteatose hepática e atividade necroinflamatória<sup>(27, 33, 68)</sup>, mas seu papel na hepatite C não está claro e os estudos têm apresentado resultados conflitantes. DURANTE-MANGONI et al.<sup>(11)</sup>, encontraram redução dos níveis séricos de adiponectina em portadores de hepatite C com esteatose, independente do genótipo viral, e a adiponectinemia se correlacionou inversamente com a presença de esteatose, HOMA-IR e grau de fibrose hepática. No entanto, JONSSON et al.<sup>(31)</sup> observaram essa associação somente para o gênero masculino.

A mesma controvérsia é observada para a dosagem das leptinas séricas, que também têm sido associadas à esteatose e, graças a sua atividade fibrogênica<sup>(9, 56)</sup>, à fibrose hepática da hepatite C. Vários estudos com casuística limitada encontraram relação entre os níveis de leptina e esteatose hepática e quadro mais avançado de doença hepática<sup>(12, 20)</sup>. Entretanto, esses resultados devem ser tomados com cautela desde que os níveis de leptinas variam de acordo com o IMC e o gênero do paciente, o que pode induzir a erro quando os valores séricos das leptinas não são corrigidos para essas variáveis. Em estudo com casuística adequada em 212 pacientes com hepatite C, não foram observadas diferenças significantes entre os valores de leptinas quando os pacientes foram divididos de acordo com a presença ou ausência de esteatose ou de fibrose na biopsia do fígado<sup>(46)</sup>. Em estudo comparativo entre pacientes com DHGNA e hepatite C crônica, pareados quanto ao gênero, idade, IMC e HOMA-IR, só se observou relação entre RI e os níveis de leptinas na DHGNA, sugerindo que nos pacientes com infecção viral a leptinemia talvez não exerça papel tão relevante no desenvolvimento da RI<sup>(48)</sup>.

Fator intrigante e que pode estar relacionado a RI na hepatite C é a siderose hepática. Inicialmente devem ser lembradas as importantes relações entre o depósito de ferro hepático e a hepatite C. Níveis moderadamente elevados de ferro e de ferritina são freqüentemente observados na hepatite C. A hemossiderose pode ser observada em 30% a 40% dos infectados<sup>(3)</sup> e tem sido associada à progressão mais rápida da doença hepática, através da indução de estresse oxidativo e liberação de citocinas pelo ferro livre no tecido hepático, que causariam ativação das células estreladas do fígado<sup>(42, 53)</sup>. Além disso, vários estudos têm demonstrado que a redução do ferro, através de dietas ou de flebotomias, é acompanhada de melhora da atividade inflamatória do tecido hepático em portadores de hepatite C<sup>(62, 70)</sup> e poderia

estar associada a melhor resposta ao tratamento com interferon alfa em monoterapia<sup>(14, 17)</sup>.

A relação entre ferro, RI e estresse oxidativo parece ser relevante na hemocromatose. A princípio acreditava-se que o diabetes mellitus encontrado nessa doença fosse consequência apenas da deposição de ferro no pâncreas, lesando as células  $\beta$  produtoras de insulina. Mais recentemente, no entanto, tem-se compreendido que essa alteração do metabolismo da glicose é mais complexa, envolvendo tanto o aparecimento de resistência insulínica, quanto a liberação de insulina pelas células  $\beta$ , que são extremamente sensíveis ao estresse oxidativo induzido pelo ferro<sup>(44)</sup>.

Por outro lado, novos conceitos têm sido associados à hemossiderose hepática, caracterizada por aumento no conteúdo de ferro no fígado, em pacientes sem hemocromatose. Nos últimos anos, tem-se observado expressivo número de casos de sobrecarga de ferro hepático associados a sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipemia, o que levou alguns autores a proporem uma nova síndrome, chamada de resistência à insulina associada à sobrecarga de ferro hepático. Esse conceito envolve casos de sobrecarga de ferro, anteriormente descritos, em várias condições, como hiperferritinemia inexplicadas com saturação normal da transferrina, diabetes mellitus tipo 2 e DHGNA. Essa síndrome seria 10 vezes mais freqüente que a hemocromatose e se caracteriza por aumento do ferro hepático de leve a moderado, associado a níveis elevados de ferritina, que não se alteram com perda de peso através de dietas hipocalóricas e atividade física. Caracteristicamente, há melhora dos parâmetros de RI após flebotomias que normalizam os níveis de ferritina<sup>(21, 44)</sup>. Na DHGNA vários trabalhos demonstram que flebotomia está associada à melhora dos parâmetros de RI e síndrome metabólica. Recentemente, VALENTI et al.<sup>(65)</sup>, em estudo controlado, demonstram melhora

na RI medida pelo HOMA-IR após flebotomia em indivíduos com esteatohepatite não-alcoólica quando comparados a um grupo apenas com mudanças no estilo de vida, pareados por idade, sexo, IMC, ferritina, insulina e HOMA, independente da perda de peso durante o estudo, do nível basal de HOMA e da presença de síndrome metabólica.

Na hepatite C diversos estudos têm demonstrado a associação entre RI e níveis elevados de ferritina, mesmo quando pacientes diabéticos são excluídos da análise<sup>(18, 19)</sup>. Entretanto, tem sido observado que a ferritina medida no sangue periférico está associada à presença de síndrome metabólica, tanto na população geral quanto entre diabéticos<sup>(30)</sup>. Na hepatite C a presença de diabetes mellitus foi considerada, em pelo menos um estudo, a principal causa de elevação da ferritina sérica<sup>(36)</sup>, o que não foi encontrado em outro trabalho<sup>(60)</sup>. Assim, a relação entre ferritina e RI na hepatite C não necessariamente reflete uma associação causal entre excesso de ferro no tecido e o desenvolvimento de RI. Os mecanismos que regem essa associação ainda necessitam ser conhecidos.

Qualquer que seja a causa ou as causas da RI na hepatite C, deverá ser reconhecida pelo clínico que manuseia seus portadores, tanto pela sua importância na evolução da hepatite para formas mais avançadas, como por sua repercussão sobre os resultados do tratamento com interferon peguilaado e ribavirina. Preocupação adicional vem se somar a essas já reconhecidas, desde que alguns estudos têm demonstrado maior prevalência de aterosclerose de carótida e maior risco de doença coronariana nesses pacientes<sup>(28, 66)</sup>. A participação da RI nesse risco aumentado de doença aterosclerótica, embora ainda necessite ser demonstrada, parece ser evidente desde que a síndrome metabólica decorrente da RI reúne uma constelação de manifestações clínicas que identificam indivíduos com maior risco de doença cardiovascular.

Parise ER, Oliveira AC. Insulin resistance in chronic hepatitis C. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):178-84.

**ABSTRACT - Objective** - To revise the importance of insulin resistance in the development of chronic hepatitis C and its interference in the response to the antiviral treatment of these patients. **Data source** - Bibliographic revision of published papers in the MEDLINE and the authors' data. **Data synthesis** - In the last years several published papers have demonstrated an important relationship between insulin resistance and chronic hepatitis C. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus, the development of hepatic steatosis (specially in non-3 genotype), a more rapid progression of hepatic disease and reduction in the sustained virological response to treatment with pegylated interferon plus ribavirin have been associated with insulin resistance in patients infected with HCV. The mechanism implied in the insulin resistance is the enhanced production of tumor necrosis factor by the HCV core. Tumor necrosis factor affects insulin receptor substrate phosphorylation, resulting in decreased glucose uptake and compensatory hyperinsulinemia. Increased liver iron accumulation and modification in the levels of adipocytokines can have an additional effect on insulin sensitivity in chronic C hepatitis. **Conclusions** - Diagnosing and treating insulin resistance in patients with chronic hepatitis C could not only avoid complications but also prevent disease progression and increased the sustained virological rate to treatment with pegylated interferon plus ribavirin.

**HEADINGS** - Hepatitis C, chronic. Fatty liver. Liver cirrhosis. Insulin resistance. Diabetes mellitus, type 2. Interferons.

## REFERÊNCIAS

1. Allison ME, Wrehgitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol.* 1994;21:1135-9.
2. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38:1384-92.
3. Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology.* 1997;25:759-68.
4. Bonnefont-Rousselot D, Ratzin V, Giral P, Charlotte F, Beucler I, Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:91-8.
5. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001;21:27-41.
6. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1509-15.
7. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
8. De Maria N, Colantoni A, Fagioli S, Liu GJ, Rogers BK, Farinati F, Van Thiel DH, Floyd RA. Association between reactive oxygen species and disease activity in chronic hepatitis C. *Free Radic Biol Med.* 1996;21:291-5.
9. Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol.* 2005;166:1655-69.
10. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121:91-100.
11. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, Cioffi M, Ruggiero G, Adinolfi LE. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1349-57.
12. Ellidokuz E, Comlekci A, Ellidokuz H, Akpinar H, Gokce C, Tankurt E, Sagol O, Simsek I, Gonen O. The role of serum leptin levels in chronic hepatitis C with steatosis. *Hepatogastroenterology.* 2003;50 (suppl 2):cclxix-cclxxii
13. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. *Semin Liver Dis.* 2001;21:17-26.
14. Fargion S, Fracanzani AL, Rossini A, Borzio M, Riggio O, Belloni G, Bissoli F, Ceriani R, Ballare M, Massari M, Trischitta C, Fiore P, Orlandi A, Morini L, Mattioli M, Oldani S, Cesana B, Fiorelli G. **Iron reduction and sustained response to interferon  $\alpha$  therapy in patients with chronic hepatitis C: results of an Italian multicenter randomized study.** *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1204-10.
15. Fartoux L, Pujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 2005;54:1003-8.
16. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2000;32:3-10.
17. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, Banner BF, Tortorelli K, Grace N, Levine RA, Fiarman G, Thimm M, Tavill AS, Bonkovsky HL. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2000;31:730-6.
18. Furutani M, Nakashima T, Sumida Y, Hirohama A, Yoh T, Kakisak Y, Mitsuyoshi H, Senmaru H, Okanou T. Insulin resistance beta-cell function and serum ferritin levels in non diabetic patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2003;23:294-9.
19. Garrido-Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jimenez JA, Palomo Gil S, Grilo Reina A. Hyperinsulinemia in cirrhotic patients infected with hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:127-31.
20. Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C, Perret G, Richardet JP, Raffloux C, Trinchet JC, Beaugrand M. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20:544-8.
21. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Lainé F, Quentin V, David V, Brissot P, Daugnier Y. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol.* 2001;35:344-9.
22. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, Jonsson JR, Powell EE. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 2002;51:89-94.
23. Houghlum K, Venkataramani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1997;113:1069-73.
24. Hourigan LK, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology.* 1999;29:1215-19.
25. Hu K-Q, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, Runyon BA. Overweight and obesity, hepatic steatosis and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol.* 2004;40:147-54.
26. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology.* 2003;125:1695-704.
27. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology.* 2004;40:46-54.
28. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E, Toda EE, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between hepatitis C seropositivity, carotid artery plaque and intima-media thickening. *Lancet.* 2002;359:133-5.
29. Jain SK, Pemberton PW, Smith A, McMahon RF, Burrows PC, Aboutwerat A, Warnes TW. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature late stage disease. *J Hepatol.* 2002;36:805-11.
30. Jehn M, Clark JM and Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes Care.* 2004;27:2422-8
31. Jonsson JR, Mosdrn AR, Hickman JJ, Richardson MM, Kaser S, Clouston AD, Powell EE, Tieg H. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43:929-36
32. Kamaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:570-6.
33. Kaser S, Moschen AR, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons Romero F, Ebenbichler CF, Patsch IR, Tilg H. Adiponectin and its receptors in nonalcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54:117-21.
34. Kitase A, Hino K, Furutani T, Okuda M, Gondo T, Hidaka I, Hara Y, Yamaguchi Y, Okita K. In situ detection of oxidized n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic hepatitis C: correlation with hepatic steatosis. *J Gastroenterol.* 2005;40:617-24.
35. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Strathdee AS. A increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:355-9.
36. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Garcia L, Simo R. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diab Care.* 2004;27:2669-75.
37. Lecube A, Hernández C, Genesca J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients. *Diabetes Care.* 2006;29:1096-101.
38. Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest.* 1995;96:2461-8.
39. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. **Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extra-hepatic disease.** *Gastroenterology.* 2004;126:586-97
40. Ludwig J, Viggiano, TR; McGill, DB; Ott, BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434-8.
41. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus; results of 25-year follow-up study. *Lancet.* 1992;340:920-9.
42. Martinelli AL, Ramalho LN, Zucoloto S. Hepatic stellate cells in hepatitis C patients: Relationship with liver iron deposits and severity of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:91-8.
43. 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.
44. Mendler M, Turlin B, Moirand R, Jouanolle A, Sapey T, Guyader D, Le Gall Jy, Brissot P, David V, Daugnier Y. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology.* 1999;117:1155-63.
45. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Miyamura T, Koike K. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol.* 1997;78:1527-31.
46. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Mallinverni R, Dufour J-F, Helbling B, Hadengue A, Gonvers J-J, Müllhaupt B, Cerny A, Mondelli MU, Negro F. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42:41-6.
47. Oliveira AC, Catarino RM, Nogueira MD, Leite-Mor MM, Giovaretti K, Junqueira VB, Lanzoni V, Parise ER. Resistência insulínica na hepatite crônica pelo vírus C, genótipo não-3, esta associada a marcadores de estresse oxidativo independente da presença de esteatose. *GED.* 2005;24 (supl 2):93.
48. Oliveira AC, Salgado AL, Junqueira V, Catarino R, Parise ER. Resistência à insulina e estresse oxidativo na hepatite C e na doença hepática gordurosa não alcoólica. *GED.* 2005;24 (supl. 2):83s.

49. Parise ER, Oliveira AC, Conceição RDO, Amaral AC, Leite K. Response to treatment with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. *Braz J Infect Disease*. 2006;10:78-81.
50. Powell E, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11:74-80.
51. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, Mchutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34:730-9.
52. Poynard T, Ratziu V, Mchutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, Younossi Z, Albrecht J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:75-85.
53. Ramm GA, Ruddell RG. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Sem Liver Dis*. 2005;25:433-49.
54. Reid A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121:710-23.
55. Romero-Gomez M, Villoria MD, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vasquez L, Munoz-De-Rueda P, Lopez-Serrano P, Gilá A, Gutierrez ML, Perez C, Ruiz-Extremera A, Suarez E, Castillo J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
56. Romero-Gómez M. The role of insulin resistance in chronic hepatitis C. *Hepatology Rev*. 2006;3:32-9.
57. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, Leandro G, Male PJ, Giostra E, Carlotto A, Bozzola L, Smedile A, Negro F. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut*. 2004;53:406-12.
58. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT, Miles AS. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2064-71.
59. Sanyal AJ, Chand N, Comar K, Mirshahi F. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of hepatitis C virus replication by interferon: mechanism for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2004;40:179a.
60. Sebastiani G, Vario A, Alberti A. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. Response to Lecube et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1838-9.
61. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34:428-34.
62. Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K. Effects of dietary iron reduction versus phlebotomy in patients with chronic hepatitis C: results from a randomized controlled trial on 40 Japanese patients. *Int Med*. 2007;46:637-42.
63. Svegliati Baroni G, D'Ambrosio L, Ferretti G, Casini A, DiSario A, Salzano R, Ridolfi F, Saccomanno S, Jezequel AM, Benedetti A. Fibrogenic effect of oxidative stress on rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 1998;27:720-6.
64. Tambascia MA, Geloneze Neto B. Resistência à insulina. In Godoy-Matos AF, editor. *Síndrome Metabólica*. São Paulo: Atheneu; 2005.p.47-53.
65. Valenti L, Francanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Maechesini G, Manzini P, Vanni E, Fargion S. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1251-8.
66. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C seropositivity and coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:565-6.
67. Warran JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kann CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990;113:909-15.
68. Xu AM, Wang Y, Kershaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003;112:91-100.
69. Yadav D, Herten HI, Schweitzer P, Norkus EP, Pitchumoni CS. Serum and liver micronutrient antioxidants and serum oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2634-9.
70. Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, Sanae F, Takikawa T, Shiono Y, Arao M, Ukai K, Ito H, Watanabe K, Yoshioka K. Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:133-7.
71. Yonossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, Barnes DS, Post A, Tavill A, Bringman D, Martin LM, Assman J, Gramlich T, Mullen KD, O'Shea R, Carey W, Fergunson R. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:705-9.
72. Zecchin HG, Carvalheira JBC, Saad MJA. Bases moleculares da resistência à insulina. In Godoy-Matos AF, editor. *Síndrome Metabólica*. São Paulo: Atheneu; 2005.p.19-46.

Recebido em 6/7/2007.  
Aprovado em 11/7/2007.