

HEPATITE C E DIABETES

Introdução

Acredita-se hoje que o *diabetes mellitus* ou diabetes tipo 2 seja um processo que evolui ao longo dos anos, iniciando-se por uma mudança na liberação e atuação da insulina nos tecidos periféricos, chamada resistência periférica à insulina (RPI).

A insulina é o hormônio que regula a entrada de açúcar nas células. Essa alteração seria geneticamente herdada de pais para filhos e seu aparecimento e progressão dependerá da interação dessa genética com fatores do meio externo, especialmente o estilo de vida da pessoa que inclui principalmente seus hábitos alimentares, obesidade e grau de sedentarismo, entre outros.

Nesses casos de RPI os adipócitos (células de gordura), os miócitos (células dos músculos) e os hepatócitos (células do fígado) não respondem corretamente à insulina, e por isso o açúcar não entra nessas células, ficando na corrente sanguínea, fazendo com que mais insulina seja necessária para normalizar a glicose no sangue. Assim, cria-se uma situação de normalidade no açúcar no sangue às custas de um excesso de insulina.

Com o passar do tempo e a manutenção dos fatores de risco, podemos começar a ver que além do excesso de insulina vamos a ter uma elevação dos níveis de glicose no sangue com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl e/ou entre 140 e 199 mg/dl no valor da glicemia 2 horas após o início da curva glicêmica.

Nessas condições temos aquilo que se chama de pré-diabetes. Embora a RPI possa ser uma fase de pré-diabetes, o verdadeiro pré-diabetes seria diagnosticado após a elevação da glicemia. O diabetes será diagnosticado quando a glicemia de jejum estiver acima de 126mg (em 2 dosagens diferentes) ou se a glicemia 2hs após sobrecarga de glicose (curva glicêmica) estiver acima de 200mg ou se o paciente apresentar sintomas clássicos (como aumento da sede, do volume urinário e perda não explicada de peso).

Relação entre Hepatite C e Diabetes

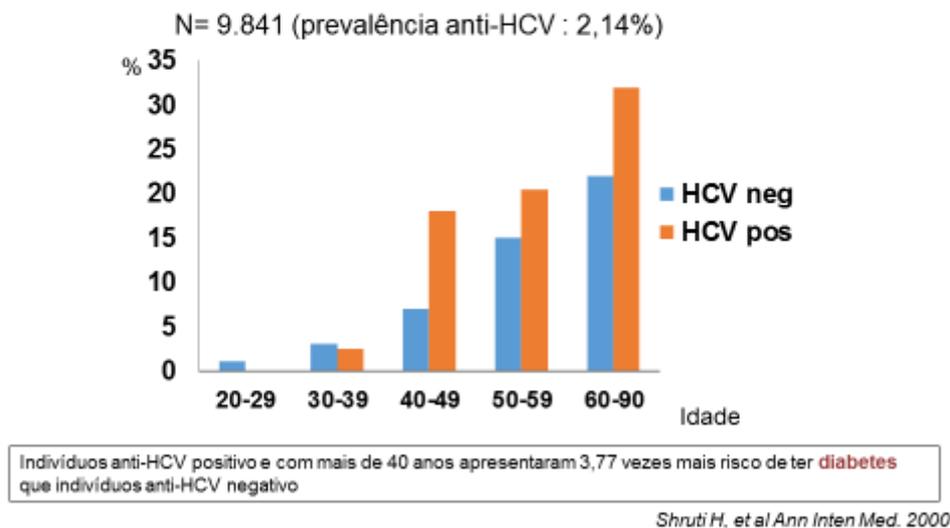
O primeiro estudo populacional que chamou a atenção para a associação dessas duas doenças foi realizado nos Estados Unidos em quase 10.000 habitantes tomados ao acaso.

TUDO SOBRE FÍGADO

Entre os muitos exames de sangue realizados, estava o anticorpo da hepatite C (anti-HCV) que indica contato prévio com o vírus da hepatite e que na grande maioria dos casos indica também presença do vírus da hepatite C no corpo do paciente.

Conforme pode ser visto no gráfico abaixo, a partir dos 40 anos os pacientes com anti-HCV positivos apresentavam quase quatro vezes mais chances de ser diabéticos do que os pacientes que nunca haviam tido contato com o vírus C (anti-HCV negativos).

Prevalência de DM tipo 2 em pacientes portadores do HCV nos EUA

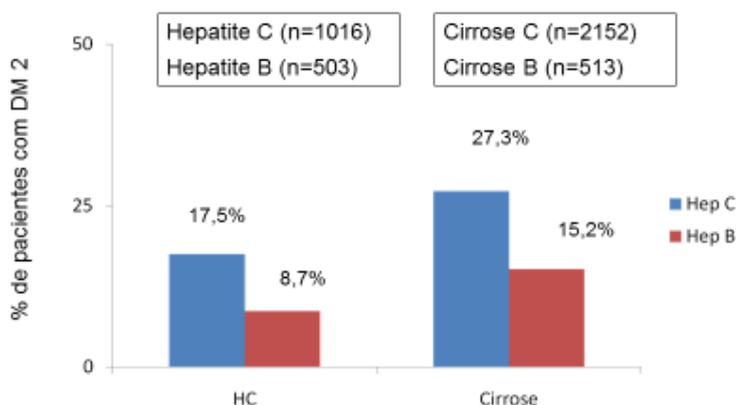


Vários outros estudos confirmaram essa maior prevalência de diabetes entre portadores de hepatite C e, a princípio julgou-se ser em decorrência do processo infeccioso crônico. Por isso, comparou-se a frequência de *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) entre pacientes com hepatite crônica pelo vírus B e pelo vírus C.

Conforme pode ser visto no gráfico abaixo, a prevalência de DMT2 foi maior nos portadores de hepatite C, mesmo nos casos com cirrose do fígado (situação que

aumenta o risco de DM2).

Maior prevalência de DM em pacientes portadores de infecção crônica pelo vírus C



Romero-Gomez, WJG 2006

Ao analisar 22 estudos que investigaram a prevalência de hepatite C em pacientes com DM2, observou-se que o risco de ter um teste positivo para hepatite C foi 3,5 vezes maior nos diabéticos que nas populações que serviram de controle.

Porque isso acontece?

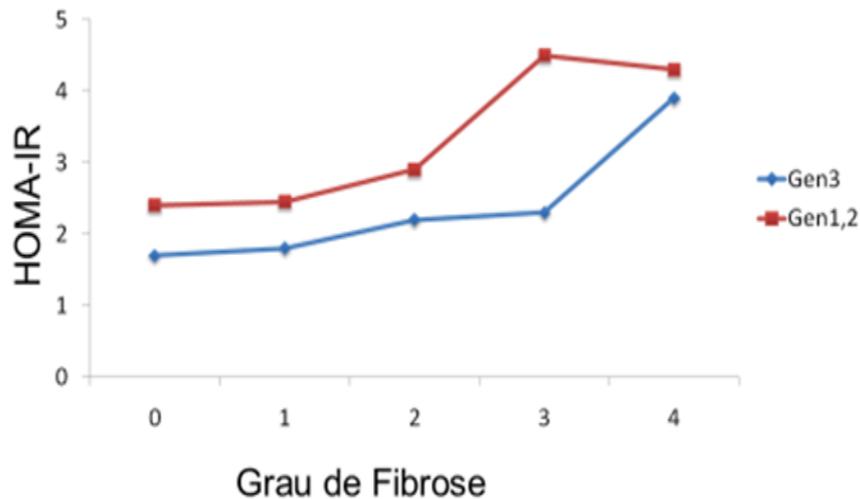
Os estudos indicam que o vírus da hepatite C é capaz de alterar a sinalização da insulina, isso é provoca um bloqueio na liberação e na atuação da insulina impedindo que ele regule o metabolismo da glicose no organismo, ou seja ele promoveria a resistência à insulina diretamente. Se esse efeito independe da herança genética da pessoa ou apenas acelera o aparecimento de um diabetes ou pré-diabetes para o qual a pessoa já estaria geneticamente predisposta (que a pessoa iria ter mais adiante na vida) ainda precisa ser esclarecido.

Consequências da Associação

Pacientes com hepatite C e resistência à insulina costumam acumular mais gordura no fígado (esteatose) e tendem a ter uma evolução mais rápida da hepatite crônica para a cirrose.

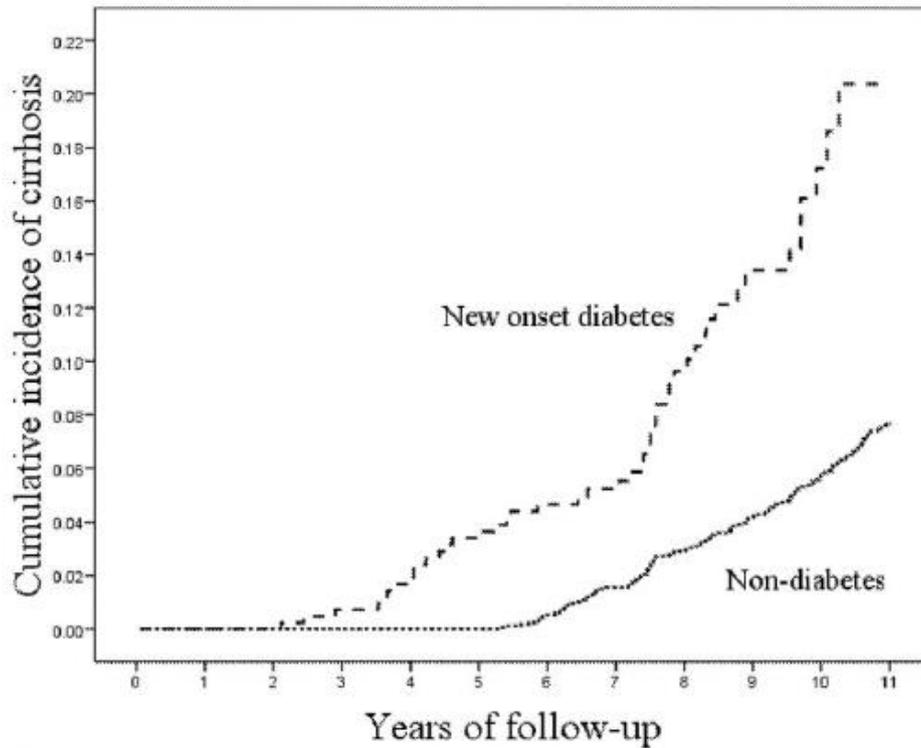
TUDO SOBRE FÍGADO

No gráfico abaixo, quanto maior o grau de lesão do fígado (fibrose) maior o índice que identifica o grau de resistência à insulina (chamado de HOMA-IR), independente do tipo (genótipo) do vírus da hepatite C.



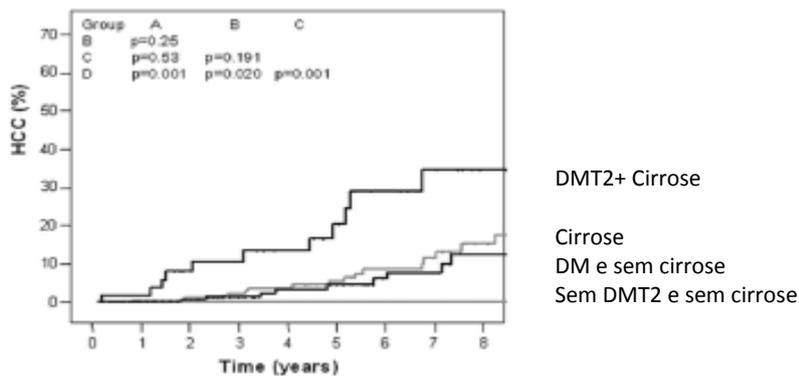
Também se observa que a presença de diabetes aumenta a incidência e a probabilidade de cirrose descompensada nos pacientes com hepatite C.

TUDO SOBRE FÍGADO



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Diabetes cohort	424	424	422	418	411	400	390	321	224	148	82	
Non-Diabetes cohort	1708	1705	1701	1694	1690	1690	1677	1646	1608	1575	1521	

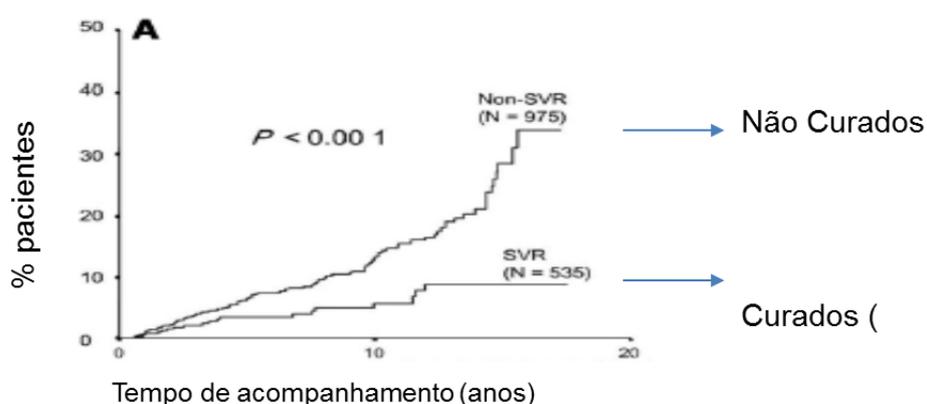
O DMT2 aumenta o risco de câncer de fígado (carcinoma hepatocelular, HCC) nos pacientes com doença mais avançada em até 4-5 vezes (gráfico abaixo) onde mais de 35% dos pacientes com diabetes e cirrose tiveram câncer contra menos de 15% dos que só tinham cirrose sem DMT2.



O tratamento da Hepatite C pode mudar o curso e o aparecimento do DMT2?

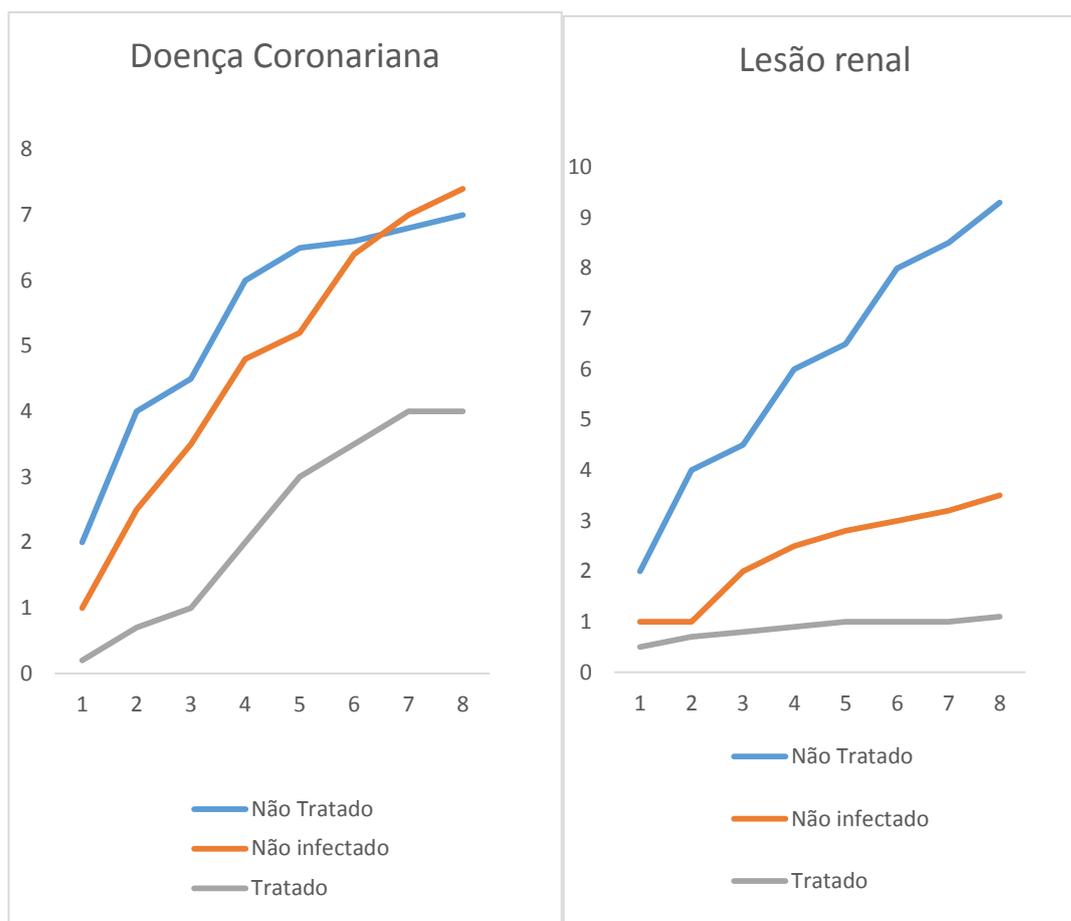
O vírus da hepatite C parece acelerar a instalação do diabetes, uma vez que vários estudos demonstram que após a cura da hepatite C com medicamentos antivirais, há uma redução muito importante no aparecimento de DMT2 quando comparados aos pacientes que não trataram ou não curaram.

Desenvolvimento de DMT2 após tratamento antiviral



Vários trabalhos demonstram desaparecimento ou redução da resistência à insulina, alguns casos de remissão do diabetes são relatados e também existem dados que sugerem menor índice de complicações do diabetes nos pacientes com hepatite C que curaram a infecção viral. Nos gráficos abaixo observa-se que pacientes que curaram da infecção com tratamento antiviral apresentam menores índices de complicações renais e cardiovasculares do que aqueles que não trataram e também em relação aos diabéticos não infectados pelo vírus da hepatite C

TUDO SOBRE FÍGADO



Bibliografia

1. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009; 49: 739-44.
2. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*. 2014; 59:1293-302.
3. Huang YW, Yang SS, Fu SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology*. 2014; 60: 807-14
4. Hui, J. M. *et al.* Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003, **125**: 1695.
5. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Persons with Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2000;133:592-599
6. Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7075-7080
7. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2008 ;47:1856-62.

TUDO SOBRE FÍGADO

8. Xuan Guo, Min Jin, Ming Yang, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and the Risk of Hepatitis C Virus Infection: A systematic review. *Scientific Reports* 3 article#2981(2013), doi 10.1038/srep02981