

Hepatite por vírus C e resistência à insulina

Maria Isabel Schinoni¹

Andrea Oliveira²

Resumo

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HVC) afeta 200 milhões de pessoas no mundo. Dados epidemiológicos sugerem uma associação entre Hepatite C e Diabetes Mellitus tipo 2. A prevalência aumentada de diabetes tipo 2 na hepatite C não está exclusivamente associada aos pacientes cirróticos. A infecção por HVC pode promover resistência à insulina (RI), devido a uma produção aumentada do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), o qual causa uma sobre-expressão dos supressores dos substratos da citocinas (SOCS-3), conduzindo a um bloqueio da ativação dos transportadores GLUT 4, evitando, assim, a extração de glicose pela célula. A sobre-expressão do TNF- α estimulada pelo HVC esteve associada a uma fibrose mais avançada e à não-resposta ao tratamento convencional com Interferon e Ribavirina. A resistência à insulina, nesses pacientes, pode estar induzida pela proteína do Core do HVC. Altos níveis de insulina sérica podem estimular diretamente a mitogênese das células do Ito no fígado e causar uma sobrerregulação do Fator de Crescimento Conectivo (CGF), uma potente citocina indutora de fibrose. Também foi demonstrado que sobrepeso, esteatose hepática e RI influenciam a resposta ao tratamento antiviral com Interferon e Ribavirina, sendo responsáveis pela falha terapêutica.

Palavras-chave: Hepatite por vírus C – Resistência à insulina – Fibrose hepática – Tratamento Antiviral.

INTRODUÇÃO

A insulina é o principal hormônio regulatório da homeostase da glicose. Quando se liga a seu receptor, induz a fosforilação do receptor do substrato no músculo e no tecido adiposo, estimulando diferentes vias que levam à transativação dos transportadores GLUT 4, que aumentam a captação de glicose por essas células, para armazenar como glicogênio, inibindo a produção de glicose pelo fígado e bloqueando a glicogenólise e gliconeogênese. Esse hormônio também promove o armazenamento de lipídeos e inibe a lipólise. Quando a insulina não consegue induzir a captação de glicose pelas células desses tecidos,

as Células Beta do pâncreas aumentam a produção dessa molécula. A secreção de insulina aumenta quando a sensibilidade das células à insulina diminui até um ponto em que esse aumento de insulina não consegue induzir uma melhora na sensibilidade das mesmas; então, o diabetes se manifesta.

A resistência à insulina (RI) é o principal mecanismo fisiopatológico da síndrome metabólica e depende da secreção de insulina e da sensibilidade dos tecidos à mesma, sendo o hiperinsulinismo a alteração bioquímica desse processo fisiopatológico. O padrão ouro *in vivo* para medir resistência à insulina (RI) é a técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. Esse método mede a quantidade de glicose requerida

¹ Professora Adjunta, Doutora – Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia.

² Acadêmica – Faculdade de Medicina – UFBA.

Correspondência para / Correspondence to:

Maria Isabel Schinoni.

Av. Princesa Isabel, 86, apt. 1701 – Barra Avenida.

CEP: 40.140-000 Salvador – Bahia – Brazil.

E-mail: misabelschinoni@terra.com.br

para manter os níveis de glicemia durante uma infusão contínua de insulina. Essa técnica pode ocasionar hipoglicemia grave, além de ser muito onerosa para ser realizada na prática laboratorial. O método mais utilizado universalmente para avaliar RI consiste no modelo de HOMA (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance), sendo sua fórmula a seguinte: insulina em jejum U/mL x glicose plasmática em jejum (mmol/L)/22,5. Essa técnica tem sido validada como teste de sensibilidade da insulina, medido diretamente com a técnica do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico em ambos pacientes: diabéticos e não diabéticos^{1,2}.

A hepatite C é uma doença de endemicidade mundial, que atinge 200 milhões de pessoas em todo o mundo, manifestando-se, frequentemente, num estágio avançado de cirrose e, em 20% desses casos, com hepatocarcinoma. Muitos trabalhos epidemiológicos documentaram uma associação entre hepatite C e diabetes tipo 2. Atualmente, é conhecida a ação do vírus C sobre o metabolismo da glicose, assim como o papel fibrosante do hiperinsulinismo^{3,4}.

Este artigo visa a apresentar uma atualização dos mecanismos relacionados com o desenvolvimento da resistência à insulina em pacientes portadores de hepatite C, bem como analisar sua relação com fatores preditivos para a evolução fibrogênica e resposta ao tratamento.

HEPATITE C E RESISTÊNCIA A INSULINA

A hepatite C é uma doença com endemicidade mundial, com clínica silenciosa, manifestando-se frequentemente em estágios avançados de fibrose hepática assim como cirrose com complicações em 20% dos casos com hepatocarcinoma. Nos últimos anos muitos trabalhos tem sido realizados tentando achar aqueles fatores que poderiam contribuir para uma evolução mais rápida para fibrose, um destes fatores seria a resistência a insulina e o conseqüente estado de diabetes tipo 2. Tem sido relatado que o diabetes tipo 2 na hepatite por vírus C não está relatada exclusivamente a

pacientes com cirrose^{3,5}. Esta associação com cirrose foi reconhecida há anos⁶. A resistência à insulina assim como uma insuficiência na captação de glicose pelo fígado seriam os responsáveis pela progressão para diabetes mellitus em pacientes com cirrose avançada⁷.

Um inquérito realizado no Terceiro Censo de Saúde e Nutrição nos Estados Unidos da América entre os anos 1988 a 1994, demonstrou que a taxa de diabetes tipo 2 foi três vezes mais freqüente em indivíduos com 40 ou mais anos infectados pelo vírus da Hepatite C que em indivíduos não infectados⁸.

O vírus da Hepatite C promove "per si" resistência à insulina principalmente por uma produção aumentada do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α). Esta citocina fosforila os resíduos serina dos receptores de substrato 1 e 2 da insulina e aumenta a produção de um substrato supressor das citocinas (SOCS-3). Esta molécula inibe a fosforilação do fosfatidil inositol (PI3K) e a fosforilação de Akt. Todas as alterações da sinalização intracelular da insulina bloqueariam a transativação dos receptores GLUT 4 não permitindo a captação da glicose pela célula. Foi demonstrado que em animais transgênicos que não expressam SOCS e sim a proteína do core do VHC, a resistência à insulina não se desenvolve. Assim, os mecanismos envolvidos em induzir resistência à insulina na Hepatite C são: produção de TNF- α , fosforilação dos resíduos de serina da insulina, e uma expressão elevada de SOCS⁹.

DROGAS SENSIBILIZADORAS DA INSULINA

Glitazonas e metformina

A função destas drogas é manter os níveis de glicemia dentro de valores normais. A metformina pertence ao grupo das biguanidas, não exercem seu efeito direto nas células b do pâncreas, mas aumentam a liberação de insulina, habitualmente não causam hipoglicemia. A redução da glicemia ocorre, principalmente, por meio da diminuição da produção hepática de glicose (neoglicogênese), embora outros mecanismos tenham sido propostos, tais como:

melhora de sensibilidade periférica à insulina (aumento da captação, utilização de glicose nos tecidos muscular e hepático), redução da absorção dos carboidratos no intestino delgado e redução do apetite e aumento da saciedade, contribuindo para redução de peso. As glitazonas, juntamente com a metformina, são classificadas como sensibilizadores da insulina. Elas agem por estimulação direta dos receptores nucleares PPAR-gama (“peroxisome proliferator activated receptor”) das células sensíveis à insulina, que atuam regulando a expressão de genes que afetam o metabolismo glicídico e lipídico (transportadores de membrana de glicose – GLUT 1 e 4). Conseqüentemente, aumentam a utilização de glicose no músculo esquelético e adipócitos e reduzem a produção hepática de glicose. Melhoram a sensibilidade insulínica (insulinorresistência) e diminuem os níveis de ácidos graxos livres, considerados prejudiciais ao funcionamento da célula beta, também possuem propriedades antioxidantes. Estas drogas têm gerado muito interesse já que vários trabalhos demonstraram um efeito anti-fibrosante no fígado.

IMPACTO DOS FATORES METABÓLICOS NA EVOLUÇÃO FIBRÓGENA DA HEPATITE C

Resistência a insulina e fibrose hepática

Na hepatite por HVC a sobre-expressão do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) encontra-se associada a um grau de fibrose mais severo e a não resposta ao tratamento anti-viral¹⁰. 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 séricos do TNF- α ¹¹. A hiperinsulinemia, pode diretamente estimular a mitogênese da célula de Ito ou estrelar e causar uma sobre-regulação do fator de crescimento conectivo (Connective Growth Factor), uma citocina envolvida na patogênese da fibrose hepática¹².

Num estudo foi avaliada a resistência à insulina e a função da célula beta depois dos

testes de tolerância oral com 75 g de glicose. Os testes realizados foram: glicose plasmática, insulina e peptídeo C em jejum e após 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão de glicose. Estes testes demonstraram que existiria uma deterioração na função das células Beta do pâncreas nos pacientes com Hepatite C e intolerância a glicose. Este estudo também demonstrou que uma degradação da fase precoce da secreção de insulina precede o desenvolvimento da fibrose hepática. A importância de se estudar o peptídeo C consiste em que este é secretado em quantidades equimolares com a insulina, sendo que a 50% da insulina secretada pelo pâncreas é degradada no fígado na primeira passagem, enquanto que o peptídeo C é degradado só no rim. A dosagem simultânea de níveis séricos de insulina e peptídeo C é útil para conhecer a contribuição relativa da secreção pancreática e da extração hepática de insulina no fígado lesado¹³.

Num outro estudo realizado em 1999, foi examinada a relação entre achados histológicos e insulina em jejum, glicemia em jejum e peptídeo em 260 pacientes com hepatite C crônica. Um grupo de 121 pacientes com estágio de fibrose F0 e F1 teve níveis elevados de insulina, peptídeo C, resistência à insulina (medido pelo HOMA-RI) quando comparados com 137 indivíduos controles. Neste estudo também se demonstrou que a inflamação portal, índice de massa corpórea e o genótipo não 3 foram fatores preditivos de resistência à insulina. Este trabalho concluiu que o vírus C pode induzir resistência à insulina e que a mesma pode contribuir para a progressão de fibrose e que o índice HOMA-IR é um fator preditivo independente de fibrose hepática¹⁴.

Glicemia em jejum e fibrose hepática

Os níveis de glicemia em jejum elevados estão sendo considerados como uma variável relacionada com progressão a fibrose nestes últimos anos. Um trabalho realizado em 2002 demonstrou que os níveis elevados de glicemia em jejum estiveram independentemente associados com progressão da fibrose em pacientes com doença alcoólica do fígado¹⁵.

Num outro trabalho realizado em 2003, os autores estudaram retrospectivamente glicemia em jejum e índice de massa corpórea em 710 pacientes com Hepatite C crônica, acharam, após análise multivariada, que a idade em que se contrai a infecção, duração da infecção, níveis de glicemia em jejum e ingestão de álcool foram fatores independentes associados à progressão da fibrose. Os autores concluíram que níveis elevados de glicemia em jejum é um co-fator de fibrose em hepatite C, com um impacto maior pró-fibrogênico que o sobrepeso¹⁶.

Índice de massa corpórea, resistência a insulina e fibrose hepática

O índice de massa corpórea (IMC) está representado pelo cálculo do peso do indivíduo dividido pela altura ao quadrado, é considerado um reflexo do estado nutricional e de sobrepeso das pessoas. Os valores padrões considerados são os seguintes: índice normal abaixo de 25kg/m², sobrepeso entre 25-30 kg/m² e obeso por acima de 30kg/m².

A resistência a insulina está associada estreitamente com obesidade, está demonstrado que entre 80 e 90% dos pacientes diabéticos são obesos. Somente a obesidade visceral está correlacionada com resistência à insulina e suas complicações, em particular com esteatose hepática¹⁷. Num trabalho realizado em Salvador, Bahia, foi estudada a resistência à insulina e gordura abdominal total e visceral por tomografia computadorizada em pacientes com Hepatite C durante o tratamento com Peg-Interferon e Ribavirina. Foi observado que estes dois tipos de gordura estiveram aumentadas nos pacientes que apresentaram resistência à insulina¹⁸.

Em linhas gerais, a obesidade parece piorar a histologia hepática na hepatite crônica C. Um estudo demonstrou uma forte associação entre obesidade e esteatose hepática e esteatose e fibrose hepática, mas até agora não foi achado uma associação causal direta entre obesidade e fibrose¹⁹.

Os pacientes obesos apresentam uma fibrose mais avançada que os pacientes magros, mas isto não parece ser independente de outros fatores de confundimento tais como a taxa de glicose em jejum e/ou diabetes¹⁶. Estas

discrepâncias podem resultar do fato que estes estudos não fizeram distinção entre obesidade visceral e periférica. Somente a obesidade visceral está correlacionada com resistência à insulina e suas complicações, em particular com esteatose hepática¹⁷.

Vários autores tentaram identificar em espécimes histológicos, a presença de lesões compatíveis com esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em pacientes obesos com hepatite C crônica. Eles assumem que estas duas condições poderiam incrementar a fibrose hepática quando acontecem juntas. Isto possibilitaria a contribuição da obesidade na fibrose hepática. Infelizmente, as duas condições compartilham lesões histológicas muito similares o que torna difícil distinguir se as lesões são por NASH exclusivamente ou pela agressão do vírus C. O risco atribuível de NASH só poderá ser determinado quando forem descobertos marcadores específicos desta patologia. Dados preliminares demonstram que nos pacientes com Hepatite C depois de um período de três meses de controle de peso com exercícios e dieta, 9 de 10 reduziram a esteatose e 5 de 10 apresentavam menos fibrose²⁰.

Foi demonstrado também que a perda de peso melhora a sensibilidade à insulina. Num estudo, apesar da dificuldade pela variabilidade do espécime de biópsia pequeno, foi demonstrado que os marcadores de ativação da célula estrelar ou de Ito, também diminuem quando o paciente reduz seu peso, mas estes dados são ainda insuficientes para poder afirmar o efeito fibrosante da obesidade. De qualquer modo, foi demonstrado que o tratamento cirúrgico da obesidade reduz a fibrose hepática²¹.

Resistência a insulina e esteatose hepática

A presença da esteatose hepática nos pacientes com hepatite C obedece a dois mecanismos fisiopatogênicos diferentes: 1 – um fator próprio do vírus como acontece no genótipo 3, sugerindo que o vírus poderia alterar o metabolismo dos ácidos graxos per se na célula hepática, 2 – 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 conseqüência 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). Concluindo, 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 e que esta seria um fator de risco independente do genótipo 1 na progressão para fibrose. Neste trabalho foi demonstrado que a resistência à insulina seria a causa mais que a conseqüência de esteatose e fibrose nos pacientes com genótipo 1²².

Foi estudado nas biópsias hepáticas de 291 pacientes não diabéticos com hepatite C e genótipo 1, a presença de esteatose hepática foi correlacionada com o índice de HOMA-RI. Foi comprovado que a esteatose severa ou moderada esteve independentemente associada a resistência à insulina e que, também esteve associada a fibrose avançada assim como a uma menor resposta sustentada ao tratamento anti-viral com interferon¹. Como se pode deduzir depois da análise destes estudos, existem ainda muitas controvérsias com respeito ao papel da esteatose na fibrogênese hepática.

Impacto do tratamento com Interferon na fibrogênese hepática na Hepatite C

O Interferon é uma substância que pertence ao grupo de citocinas, induz sua atividade via ligação com seu receptor extracelular. Seu efeito anti-viral na hepatite C crônica depende da resposta celular mediada por Th1, sugerindo que este e a Ribavirina teriam um efeito imuno-modulatório. O Interferon estimula uma resposta CD4 e CD8 específico para HCV o que favorece a erradicação viral, enquanto a Ribavirina suprime resposta Th2.

O Interferon, apresenta atividades anti-virais através da inibição da replicação viral, da inibição da produção de proteínas virais, e prevenção da liberação do vírus pelas células infectadas. Por isso, Interferon- α tem sido à base de todos os regimes de tratamento efetivos contra o VHC desde a descoberta do vírus. Entretanto,

tem-se sugerido que o Interferon- α , como um importante co-fator no desenvolvimento de reações imunes Th1 dependentes, pode contribuir para o desenvolvimento de doenças auto-imunes pela ativação de linfócitos CD4+ secretantes de interleucina-2, interferon- γ e fator de necrose tumoral beta (TNF- β)¹³ e com isso induzir o desenvolvimento de diabetes auto-imune (DM tipo 1), principalmente em indivíduos genética e imunologicamente predispostos⁸. Além do seu efeito imunoregulatório, que pode desencadear o DM tipo 1, INF- α estimulou, num estudo desenvolvido em humanos, a secreção de hormônios contra-regulatórios (hormônio do crescimento, glucagon, cortisol)²³. Estes efeitos podem então resultar no desenvolvimento de DM tipo 2 durante a terapia com interferon.

Muitos pacientes com infecção crônica por VHC apresentam níveis elevados de citocinas do tipo Th2, com níveis elevados de Interleucina 10 (IL 10). Também foi demonstrado que a herança de um promotor genotípico da IL 10 tem um papel fundamental em determinar a resposta inicial ao tratamento com Interferon alfa²⁴.

Diferentes regimes de tratamento combinados foram testados para avaliar resposta viral sustentada (RS), que significa a persistência de ausência de carga viral no soro 6 meses de finalizado o tratamento. Atualmente uma nova molécula Peguilada foi adicionada ao Interferon constituindo os Peg-Interferon os quais tem uma vida média mais prolongada e são os utilizados universalmente por consenso para o tratamento da Hepatite crônica C.

IMPACTO DOS FATORES METABÓLICOS NA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM INTERFERON

Obesidade

Vários trabalhos foram publicados demonstrando a influência do sobrepeso na ausência de resposta ao tratamento convencional anti-viral. Apesar dos mecanismos pelo qual a obesidade diminui a resposta ao tratamento não serem totalmente compreendidos, existem três possibilidades que influenciariam este fato. A

primeira seria uma biodisponibilidade menor em pacientes obesos, provavelmente por uma drenagem linfática anormal nestes indivíduos. Outro segundo mecanismo poderia ser uma resposta diminuída ao Interferon pela presença de esteatose hepática nestes pacientes, foi demonstrado que a obesidade assim como a esteatose são fatores independentes um do outro na falha terapêutica. O terceiro mecanismo possível seria uma função imune alterada associada com obesidade mediada em parte pela resistência a leptina o que levaria a transtornos da função das células T impedindo o clearance viral²⁵.

Resistência à insulina na resposta à terapêutica anti-viral

Como anteriormente relatado, foi demonstrado que sobrepeso, esteatose hepática e RI influenciam a resposta a tratamento anti-viral com Interferon e Ribavirina, sendo que estes fatores inter-atuam uns com outros¹. A obesidade e a RI são riscos para a falha terapêutica nos pacientes com VHC. Resistência a insulina 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 ativação²⁶.

Atualmente já existe conhecimento do mecanismo íntimo pelo qual a resistência à insulina conduz a falha terapêutica. Hiperinsulinemia induz resistência ao interferon, assim como também, esta citocina exerce sua ação anti-viral via união aos receptores extracelulares. A via de sinalização do interferon- α 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 da 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 α -2 aos promotores dos genes estimulados por esta citocina, conduzindo ao bloqueio da replicação do HCV. Um estudo realizado com um modelo de replicon para vírus C e interferon α -2 demonstrou que a habilidade

do interferon de bloquear a replicação do HVC desaparece quando são adicionadas concentrações de insulina de 128 micro U/mL, valores similares aos achados no estado de hiperinsulinismo nos pacientes com síndrome metabólica²⁷. Como supracitados, a hiperinsulinemia induz resistência ao interferon.

Num estudo com 98 pacientes portadores de hepatite C crônica tratados com Peg-Interferon, demonstrou-se que os níveis de insulina plasmática, HOMA-RI e esteatose hepática foram fatores preditivos independentes da resposta viral, assim como o genótipo 3, quando esteve associado a severa esteatose hepática²⁸. Num outro 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-RI > 2 e estagio de fibrose avançada prévia ao tratamento, sendo que no genótipo 1 a resposta sustentada foi de 32% quando se associou a RI com HOMA-RI > 2 e, de 60% quando os pacientes tinham HOMA-RI < 2¹⁹. Porém, numa coorte que incluíram 331 pacientes com Hepatite C não diabéticos com genótipo 1, a resistência à insulina não esteve associada com ausência de resposta ao tratamento¹.

Resistência à insulina induzida pelo Interferon

Um fato muito importante a considerar é que nos voluntários sadios, a resistência à insulina pode ser detectada após a primeira aplicação de interferon α ²³. Aliás, foi demonstrado em pacientes com Hepatite C, que o interferon- α induz resistência à insulina nas duas primeiras semanas, sendo o mecanismo principal a alteração da subtração de glicose pelo fígado²⁹. Este efeito estaria associado ao repertório de citocinas induzidas pelo interferon, porém este é um efeito transitório já que a RI não foi achada no mês 3 de terapia ou ao final da terapia³⁰.

Em pacientes com hepatite C crônica que receberam Peg-Interferon mais Ribavirina foi encontrado que a resistência à insulina

medida pelo escore de HOMA-RI decresceu quando existiu clearance do vírus no mês seis de tratamento. No entanto isso não foi observado em pacientes não respondedores, porém em pacientes recidivantes o índice de HOMA-RI aumentou seus níveis durante o tratamento. Estes dados sustentam uma relação entre a replicação do vírus C e a resistência à insulina. Também foi comprovado que a incidência de diabetes tipo 2 é diferente em pacientes curados ou naqueles não respondedores ao tratamento, demonstrando um melhor controle da RI depois do tratamento de Hepatite C²⁷.

CONCLUSÃO

Diante destes conflitantes trabalhos, a resistência à insulina emerge como um dos mais importantes fatores do hospedeiro na predição para progressão de fibrose e a resposta ao tratamento atual: Peg- Interferon α e Ribavirina, sendo interessante o fato deste estado patológico ser o denominador comum da maioria de comorbidades associadas a uma baixa resposta ao tratamento como são cirrose, obesidade, co-infecção com HIV, assim como etnia Afro-americana que mostraram uma menor resposta ao tratamento.

Hepatitis C and Insulin Resistance

Abstract

Chronic infection hepatitis C virus (HCV) infection affects over 200 million people worldwide. Epidemiological data suggest an association between hepatitis C and type 2 diabetes mellitus; the action of the virus C on the glucose metabolism as well as the fibrosing role of the hyperinsulinism have been studied in the last years. The increased prevalence of the type-2 diabetes in hepatitis C virus infection is not exclusively reported for cirrhotic patients. The HCV infection may promote insulin resistance (IR) due to an increased production of Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), which causes over-expression of the SOCS-3 (suppressor of cytokines substrate) leading to a blockage of the transactivation of GLUT 4 transporter, thus avoiding the glucose subtraction by the cell. The TNF- α was over-expressed in hepatitis due to C virus associated to a more severe fibrosis and the non-response to treatment. Insulin resistance may be also induced by HCV core protein, leading to an increase on the TNF- α . High levels of insulin may directly stimulate the Ito cells mitogenesis and cause an over-regulation of the Connective Growth Factor. It was demonstrated that overweight, hepatic steatosis and IR influence the response to anti-viral treatment with Interferon and Ribavirin, being responsible for the therapeutic failure.

Keywords: Virus C Hepatitis – Insulin Resistance – Fibrosis – Treatment.

REFERÊNCIAS

- 1 BONORA, E. et al. Homeostasis model assesment closely mirrors the glucose clamp technique in the assesment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, Alexandria, v.23, p.57-63, 2000.
- 2 EMOTO, M. et.al. Homeostasis model assesment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetes patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*, Alexandria, v.22, p.818-822, 1999.
- 3 ALBERTI, A. et al. Outcome of iniatilly mild chronic hepatitis C (abstract). *Hepatology*, Baltimore, v.34, p.225A, 2001.
- 4 KNOBLER, H. et al. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin. Proc.*, Rochester, v.75, n.4, p.355-359, 2000.
- 5 ALBERTI, A. et al. Prevalence of liver disease in a population of asyntomatic persons with hepatitis C vírus infection. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.137, p.961-964, 2002.
- 6 ALEXANDER, G. An association between hepatitis C vírus infection and type 2 diabetes mellitus: what is the conection? *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.133, n.8, p.650-652, 2000.

- 7 ALVARADO, C. et al. Evolution of hepatitis C virus-specific T cell responses and cytokine production in chronic hepatitis C patients treated with high doses of interferon-alfa. **R. Invest. Clin.**, Mexico, DF, v.54, n.1, p.41-50, 2002.
- 8 MEHTA, S. et al. Prevalence of type 2 diabetes in among persons with hepatitis C virus infection in the United State. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.133, p.592- 599, 2000.
- 9 PETIT, J.M. et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, Oxford, v.14, p.103-111, 2001.
- 10 BARONI, G.S. et al. Hepatic stellate cell activation and liver fibrosis are associated with necroinflammatory injury and Th1-like response in chronic hepatitis C. **Liver**, Copenhagen, v.19, p.212-219, 1999.
- 11 BATALLER, R.; BRENNER, D. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. **Semin. Liver Dis.**, New York, v.21, p.437-451, 2001.
- 12 BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C: The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, Baltimore, v.24, p.289-293, 1996.
- 13 NELSON, D. The immunopathogenesis of hepatitis c virus infection. **Clin. Liver Dis.**, Philadelphia, v.5, n.4, p.931-953, 2001.
- 14 BENHAMOU, Y. et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: The Multiviric Group. **Hepatology**, Baltimore, v.30, p.1054-1058, 1999.
- 15 RAYNARD, B. et al. Risk factors of fibrosis in alcohol induced liver disease. **Hepatology**, Baltimore, v.35, p.635-638, 2002.
- 16 RATZIU, V. et al. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, Oxford, v.39, p.1049-1055, 2003.
- 17 MC CULLOUGH, A.J. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v.38, p.557-559, 2003.
- 18 MELLO, V. et al. Peripheral insulin resistance during treatment of chronic hepatitis C with peguilated plus ribavirin. **J. Med. Virol.**, New York, v.78, p.1406-1410, 2006.
- 19 MASSARD, J. et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, Oxford, v.44, p.S19-24, 2006.
- 20 HICKMAN, I.J. et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. **Gut**, London, v.51, p.89-94, 2002.
- 21 KRAL, J.G. et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. **Surgery**, St. Louis, v.135, p.48-58, 2004.
- 22 BISSELL, D.M. Sex and hepatic fibrosis. **Hepatology**, Baltimore, v.29, p.988-980, 1999.
- 23 KOIVISTO, V.; PELKONEN, R.; CANTELL, K. Effect of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. **Diabetes**, Alexandria, v.38, p.641-647, 1989.
- 24 EDWARDS-SMITH, C.J. et al. Interleukin promoter polymorphism predicts initial response for chronic hepatitis C to interferon alfa. **Hepatology**, Baltimore, v.30, p.526-530, 1999.
- 25 BRESSLER, B. et al. Igh Body Mass Index is an independent risk fator for non response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v.38, p.639-644, 2003.
- 26 CANBAY, A.; FRIEDMAN, S.; GORES, G. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. **Hepatology**, Baltimore, v.39, n.2, p.273-278, 2004.
- 27 ROMERO GÓMEZ, M. et al. La curación de la hepatitis C reduce el riesgo de desarrollo de hiperglicemia y diabetes mellitus tipo 2. **Gastroenterol. Hepatol.**, Barcelona, 2006. no prelo.
- 28 CARADONNA, L. et al. Biological and clinical significance of endotoxemia in the course of hepatitis C virus infection. **Curr. Pharm. Des.**, Schiphol, v.8, n.11, p.995-1005, 2002.
- 29 IMANO, E. et al. Interferon induces insulin resistance in patients with chronic active hepatitis C. **J. Hepatol.**, Oxford, v.28, n.2, p.189-193, 1998.
- 30 ITO, Y. et al. Effects of long-term interferon-á treatment on glucose tolerance in patients with chronic hepatitis C. **J. Hepatol.**, Oxford, v.31, n.2, p.215-220, 1999.

Recebido em / Received: 27/07/2008
 Aceito em / Accepted: 11/11/2008