

COMPONENTA METABOLICĂ A INFECȚIEI VIRALE C

DANA CRIȘAN

Clinica Medicală III, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Hepatita cronică virală C este o problemă majoră de sănătate publică în România. Infecția cu virus C nu este o boală restricționată la ficat, ci are implicații metabolice multiple. Numeroase constatări vin în sprijinul acestei afirmații: rezistența la insulină, perturbarea metabolismului glucidic, steatoza hepatică, modificarea metabolismului lipidic, precum și modificările profilului citokinic. Prezența componentelor metabolice are nu numai implicații diagnostice, ci și terapeutice și prognostice. Astfel, tulburările metabolismului glucidic și steatoza hepatică sunt factori de predicție negativi pentru eficiența tratamentului antiviral, iar încărcarea grasă hepatocitară contribuie la progresia fibrozei hepatice și poate crește riscul de hepatocarcinom. În acest context, devine importantă identificarea perturbărilor metabolice și corectarea lor, ca măsuri terapeutice asociate tratamentului antiviral.

Cuvinte cheie: hepatita cronică virală C, componente metabolice.

METABOLIC CONNOTATIONS OF C VIRAL INFECTION

Abstract

Chronic hepatitis C is a major health problem in Romania. Infection with hepatitis C virus is not restricted to liver, but it implies multiple metabolic connotations. There are numerous evidences that support this statement: insulin resistance, raised fasting plasma glucose, hepatic steatosis, dyslipidemia and the changes in cytokinin profile. This pathologic chain has not only diagnostic implication, but also therapeutic and prognostic connotations. Hereby, glucidic metabolic disorders and hepatic steatosis are negative prediction factors for the efficacy of the antiviral treatment and the presence of steatosis in chronic hepatitis C contributes to the progression of hepatic fibrosis and may increase the risk of hepatocarcinoma. Within this context, the identification and correction of metabolic disorders become very important, representing basic therapeutic measures associated to antiviral treatment.

Keywords: chronic hepatitis C, metabolic connotations.

Introducere

În România prevalența generală a infecției virale C (VHC) a fost estimată la 4.9% [1], dar studii recente dimensionează această cifră la 3,23% [2].

Acceptând această cifră, se poate presupune că mai mult de 1 milion de persoane prezintă anticorpi anti-VHC, iar dacă se consideră că aproximativ 70 % sunt viremici, dimensiunea bolii devine cu adevărat o problemă de sănătate publică.

La aceste scurte considerații se adaugă cvasiabsolută prezență a genotipului 1b [3], ceea ce implică un răspuns

mai scăzut la terapia antivirală și o adaptare a schemei terapeutice cu o durată și un dozaj crescut, generând costuri mai mari.

Parametrii biologici și morfologici ai componentei metabolice a infecției virale C

Infecția cronică virală C este din ce în ce mai mult privită ca o boală care nu este restricționată la ficat, ci are implicații metabolice multiple.

Trăsăturile care au făcut ca infecția virală C să fie privită ca o boală metabolică complexă sunt:

- rezistența la insulină (RI) [4];
- prevalența crescută a perturbărilor metabolismului glucidic [5];
- prevalența înaltă a diabetului zaharat (DZ) [6];

Articol intrat la redacție în data de: 21.09.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 22.11.2009

Acceptat în data de: 24.11.2009

Adresa pentru corespondență: danacrisan1@yahoo.com

- prevalența înaltă a steatozei [7];
- modificările metabolismului lipidic [8].

Prin prisma acestor constatări, hepatita C, prin intermediul RI, ca mecanism central și steatoza hepatică derivată, are legături strânse cu sindromul metabolic [9, 10].

Sindromul metabolic a fost individualizat sub termenul de **sindrom X** de către G. M. Reaven în anul 1988 [11], autorul subliniind rolul RI, ca factor central în generarea sindromului.

În concepția inițială, sindromul cuprindea obezitatea viscerală, perturbări ale metabolismului glucozei, dislipidemia și hipertensiunea arterială [12]. Ulterior sfera de cuprindere a sindromului s-a extins, cuprinzând și hiperuricemia, disfuncția endotelială, reducerea fibrinolizei și două componente digestive: ficatul gras nealcoolice (FGNA) și litiaza biliară [13].

În prezent sunt în uz trei sisteme de evaluare a prezenței sindromului metabolic.

Organizația Mondială a Sănătății propune următoarele criterii [14]:

- Perturbarea metabolismului glucozei (glicemie bazală modificată, scăderea toleranței la glucoză, DZ tip 2) sau prezența RI (prin determinări de laborator) plus:

- Două sau mai multe dintre următoarele situații:
 - Test de toleranță la glucoza orală modificat (glicemie la 2 ore: 100- 125 mg%) sau DZ;
 - Rezistență la insulină;
 - Hipertensiune arterială $\geq 140/90$ mmHg sau bolnav sub tratament farmacologic;
 - Dislipidemie (trigliceride ≥ 150 mg% sau bolnav sub tratament cu fibrati sau HDL- colesterol < 35 mg% pentru bărbați și < 39 mg% pentru femei);
 - Obezitate centrală (raport talie/șold > 0.9 la bărbați și > 0.85 la femei sau IMC ≥ 30);
 - Microalbuminurie (rata de excreție a albuminei ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ sau raportul albumină/ creatinină ≥ 30 $\mu\text{g}/\text{g}$).

Cele mai utilizate criterii sunt cele elaborate în cadrul programului **The Adult Treatment Panel III** și care definește sindromul metabolic pe baza prezenței a trei sau mai multe dintre următoarele criterii:

- Circumferința taliei > 102 cm la bărbați și > 88 cm la femei;
- Tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau bolnav sub tratament farmacologic;
- Trigliceride serice ≥ 150 mg% sau pacient sub tratament cu fibrati;
- HDL- colesterol < 40 mg% pentru bărbați și < 50 mg% pentru femei;
- Glicemie bazală ≥ 110 mg% sau pacient aflat sub tratament pentru DZ.

Federația Internațională pentru Diabet din 2005 propune un alt sistem de evaluare care impune obezitatea centrală (circumferința abdominală ≥ 94 cm pentru bărbați și ≥ 80 cm pentru femei) ca și criteriu obligator, însoțită de

prezența a doi dintre următorii factori:

- Trigliceridemie ≥ 150 mg% sau tratament specific pentru acest tip de dislipidemie;
- Scăderea nivelului HDL- colesterolului < 40 mg% pentru bărbați și < 50 mg% pentru femei sau tratament specific pentru această anomalie lipidică;
- Creșterea presiunii arteriale: presiune sistolică ≥ 130 mmHg sau diastolică ≥ 85 mmHg sau tratament pentru o hipertensiune preexistentă;
- Creșterea glicemiei bazale ≥ 100 mg% sau DZ tip 2 diagnosticat anterior.

În România, un studiu efectuat pe o populație de spital mai mare de 3000 a evidențiat o prevalență a sindromului metabolic de 42% în lotul fără steatoză hepatică și de 61% în lotul cu steatoză [15].

Asocierea hepatitei cronice C cu sindromul metabolic se pare că nu este întâmplătoare, având în vedere faptul că virusul hepatitei C (VHC) generează insulinorezistență, aceasta reprezentând factorul central al patogenzei sindromului metabolic [16].

Parametrii metabolismului glucidic și rezistența la insulină

Glicemia bazală

Perturbarea metabolismului glucidic, manifestată prin glicemie bazală modificată sau scăderea toleranței la glucoză reprezintă doar „**vârful icebergului**” al unei aglomerări de condiții patologice care sunt asociate cu RI: creșterea IMC, hipertrigliceridemie, vârsta, steatoza și fibroza hepatică [5].

Din punct de vedere practic, anomaliile metabolismului glucozei reprezintă un factor predictiv negativ independent pentru un răspuns virusologic slab la terapia antivirală cu interferon și ribavirină a pacienților cu infecție virală C.

Insulinemia bazală și C-peptidul

Creșterea insulinemiei bazale reprezintă o trăsătură a RI, concentrația normală de insulină fiind incapabilă să mențină homeostazia glicemică [13].

Cercetările efectuate în hepatita virală C, care țin cont de faptul că secreția de insulină și C peptidul au loc în cantități echimoleculare, au evidențiat că perturbările metabolismului glucidic se datorează atât RI, cât și hipersecreției de insulină [16].

Rezistența la insulină (RI)

Indicele de rezistență la insulină (HOMA-IR) se consideră patologic peste valoarea de 2 și indică o stare prediabetică la valoarea > 4 [17].

Insulino-rezistența a fost definită istoric ca răspunsul biologic inadecvat la o concentrație normală de insulină. În patologia digestivă, există un consens pentru a defini RI ca o condiție în care este necesară o concentrație mai mare de insulină decât cea normală pentru desfășurarea în condiții normale a proceselor metabolice sau ca o stare în care concentrația normală de insulină este incapabilă să asigure

un răspuns metabolic normal [13,18].

RI este o trăsătură metabolică frecvent întâlnită la infecția cronică virală C și este indusă atât de factori ai gazdei, cât și de cei virali.

În infecția virală C, RI se semnalează la 69% dintre pacienți [19]. La pacienții nediabetici cu infecție virală C se evidențiază o mai pronunțată RI, față de cei fără infecție virală C, dar cu aceleași date privind sexul, vârsta, IMC, raportul bust/șold, istoric familial de DZ, glicemia bazală și stadiul fibrozei hepatice [20].

Într-un studiu transversal pe 9841 pacienți, s-a evidențiat faptul că pacienții anti-HCV pozitivi și în vârstă de peste 40 de ani au un risc de trei ori mai mare de a dezvolta DZ tip 2, față de persoanele fără infecție virală C, în timp ce în infecția virală B nu se semnalează nici o diferență [21].

HCV acționează pe multiple căi în producerea RI: pe de o parte perturbă semnalizarea intrahepatică a insulinei prin reducerea expresiei receptorilor activați α și γ ai proliferării peroxizomale și prin degradarea substratului receptorilor insuliniici 1 și 2, iar pe de altă parte, HCV induce RI direct prin modificarea profilului citokinic, promovând un răspuns proinflamator, având ca expresie creșterea nivelului bazal al m-RNA al TNF- α intrahepatic [22].

Steatoza hepatică în infecția virală C

Steatoza hepatică este definită prin încălcarea grăsoasă a mai mult de 5% dintre hepatocite [23]. Este prezentă la peste 50% dintre pacienții cu infecție virală C [24], aceasta fiind semnificativ mai mare decât în populația generală fără infecție virală C, la care prevalența se situează între 14-30% [25].

Prevalența steatozei în infecția virală C este cu mult peste cea semnalată în alte hepatopatii: hepatita B 26%, boli hepatice autoimune 17% [26,27].

Se estimează că prevalența steatozei în hepatita C este de 2.5 ori mai mare față de coexistența întâmplătoare a ficatului gras nealcoolice cu hepatita C, iar 30-40% dintre pacienții cu hepatită cronică C și steatoză nu prezintă nici un factor de risc pentru FGNA [25].

Pentru a afirma existența unei componente de FGNA concomitent cu hepatita cronică C, trebuie să existe cel puțin o steatoză de gradul 2. Prezența steatohepatitei este susținută de existența adițională a corpilor Mallory, balonizarea celulară și fibroza pericelulară, în condițiile excluderii consumului de alcool [28].

Steatoza semnificativă apărută în cadrul infecției virale C poate fi considerată astfel ca o steatohepatită suprapusă, realizată prin mecanisme patogenetice complexe, care presupun intervenția mediatorilor sindromului metabolic: adipokine, citokine proinflamatoare, stresul oxidativ, produșii de lipoperoxidare, apoptoza, activarea celulelor stelate, dezechilibrul dintre depunerea și degradarea matricei extracelulare, având ca factor central inițiator RI.

În infecția virală C se descriu două tipuri de steatoză: *steatoza virală*, indusă de VHC genotipul 3, mecanismul fundamental fiind reprezentat de inhibiția proteinei microzomale de transfer al trigliceridelor, prin aceasta scăzând secreția VLDL și favorizând acumularea de trigliceride în hepatocit [29] și *steatoza metabolică*, care este o trăsătură a sindromului metabolic și a RI, grevată de risc înalt de DZ și boli cardiovasculare [30].

Patogeneza steatozei hepatice în infecția virală C presupune intervenția conjugată a factorilor virali și ai celor ai gazdei, factorii virali fiind predominanți în infecția cu genotipul 3, iar cei ai gazdei (obezitatea viscerală și RI) în infecția cu alte genotipuri.

Importanța sindromului metabolic asociat infecției virale C rezidă și în faptul că pacienții cu steatoză au un grad mai avansat de fibroză și un răspuns scăzut la tratamentul antiviral [7,17,28].

VHC are un rol important în producerea RI, prin creșterea producerii de citokine proinflamatoare (TNF α , IL-6), cât și prin acțiunea directă asupra căilor de semnalizare celulară a insulinei.

În același timp intervine și modificarea profilului secreției adipokinelor, în principal adiponectina și leptina. Steatoza hepatică și RI sunt independent asociate cu un nivel scăzut al adiponectinei [31], iar leptina este crescută la pacienții cu infecție cronică virală C [32].

Prin prisma studiilor efectuate asupra steatozei în infecția virală C se poate concluziona faptul că aceasta este o trăsătură comună a infecției virale C, este genotip specifică și contribuie la progresia fibrozei hepatice. FGNA suprapus pe infecția virală C este un factor de predicție negativ pentru tratamentul antiviral și prezența lor concomitentă crește riscul de carcinom hepatocelular [33].

Profilul adipocitokinelor în hepatita cronică C – relația cu steatoza hepatică

În concepția actuală țesutul grăos este un țesut activ cu funcții neuroendocrine, fiind sediul producției unei varietăți de substanțe biologice active, desemnate sub termenul de *adipokine*, considerat mai adecvat față de cel de adipocitokine, termen mai larg, reflectând gama largă de molecule semnal produse de țesutul adipos privit în totalitate [34].

Prezența în obezitate a unui nivel crescut de proteine de fază acută și citokine proinflamatoare reflectă o stare de inflamație cronică de grad scăzut care reprezintă veriga de legătură dintre obezitate, RI și sindromul metabolic. FGNA face parte, în concepția actuală, din cadrul patogenetic larg al sindromului metabolic.

Adiponectina este o citokină produsă de adipocite, care au o structură asemănătoare cu TNF- α , dar efecte biologice diferite. Are proprietăți antidiabetice, antilipogenice, antiaterogene și antiinflamatoare, reglând producția de citokine proinflamatoare.

Nivelul scăzut al adiponectinei serice se asociază

cu creșterea RI și modificarea profilului lipidic seric. În hepatitele cronice virale nivelul adiponectinei serice este scăzut față de martori [35], deși rezultatele mai multor studii sunt conflictuale.

Leptina este produsă de țesutul grăos matur și are sedii de reglare la nivelul hipotalamusului. Secreția ei este direct proporțională cu masa țesutului adipos, iar sediul producției este predominant grăsimea subcutanată, față de cea viscerală [34].

În condiții normale, leptina stimulează stocajul de grăsimi în țesutul adipos, dar are efect protector asupra altor țesuturi. În același timp, este un puternic imunomodulator, are efect direct asupra celulelor stelate hepatice, care au receptori pentru leptină și *up-reglează* expresia genelor care sintetizează colagenul [36].

În literatură, datele sunt discordante în ceea ce privește nivelul leptinei în hepatita cronică C și semnificația acestor modificări. Unele comunicări semnalează o corelare a nivelului leptinei cu steatoza hepatică [37]. Marea majoritate a investigatorilor relevă o corelație între nivelul înalt al leptinei și stadiul fibrozei.

Concluzii

1. Infecția cronică virală C reprezintă o problemă majoră de sănătate publică.
2. Infecția cronică virală C nu se limitează la ficat, afectând diferite alte organe, precum și sisteme metabolice.
3. În configurația componentei metabolice a infecției virale C intervin atât factori virali, cât și factori ai gazdei.
4. Componenta metabolică a infecției virale C are implicații diagnostice, terapeutice și prognostice.
5. Identificarea perturbărilor metabolice și corectarea lor se impune la bolnavii cu infecție virală C înaintea inițierii tratamentului.

Bibliografie

1. Molnar GB, Popa S, Jebeleanu L, Damian C. Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitelor în anamneza epidemiologică a populației. *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia* 1994; 39: 141-149.
2. Gheorghe L. Prevalența infecției virale C în România – proiecții de viitor. În: Grigorescu M, Stanciu C (eds) *Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale* 2009: 11-24
3. Grigorescu M. HCV genotypes în România. 17th World Congress IASGO, București, sept 2007.
4. Fartoux L, Pujol-Robert A, Guéhot J et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 1003-1008.
5. Lecube A, Hernandez C, Simó R et al. **Glucose abnormalities** are an independent risk factor for nonresponse to antiviral in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1-7.
6. Bahtiyar G, Shin JJ, Aytaman A et al. Association of diabetes and hepatitis C infection: Epidemiologic evidence and pathophysiologic insight. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 198-198.

7. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: Hepatitis C virus-associated steatosis-pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(suppl 2): 52-55.
8. André P, Perlemuter G, Budkowska A et al. Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 93-104
9. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implications for the pathogenesis of NASH. *Hepatology Res* 2005; 33: 145-150.
10. Shaheen M, Eckeverry D, Garcia M et al. Hepatitis C, metabolic syndrome and inflammatory markers. Results from the Third National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES III). *Diab Res Clin Pract* 2007; 75: 320-326.
11. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1495-1607.
12. Balkan B, Charles MA for the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999; 16: 442-443.
13. Bugianessi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
14. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization 1999, report No: WHO/NAD/NLS/99.2
15. Radu C, Grigorescu M, Crisan D et al. Prevalence and associates risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *Journal of Gastrointestinal and liver diseases* 2008; 17(3): 255-260
16. Narita R, Abe S, Kihara Y et al. **Insulin resistance and insulin secretion** in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004; 41: 132-138.
17. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart J et al. **Race, insulin resistance and hepatic steatosis** in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 80-87.
18. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27: 1893-1902.
19. Harrison SA. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load. *Hepatology* 2006; 43: 1168-1169.
20. Lecube A, Hernandez C, Genesca J et al. Proinflammatory cytokines, insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 1096-1101.
21. Mehta SH, Bracanti FL, Sulkowski MS et al. Prevalence of type diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-599.
22. Knöber H, Schattner A. TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJMed* 2005; 98: 1-6.
23. Lonardo A. fatty liver and non-alcoholic steato-hepatitis: where do we stand and where are we going. *Dig Dis* 1999; 17: 80-89.
24. Asselah T, Rubia-Brandt L, Marcellin P et al. Steatosis in chronic hepatitis: why does it really matter? *Gut* 2006; 55: 123-130.
25. Browning JD, Szczepaniack LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395.
26. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL et al. **Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B.** The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 1993; 104: 595-603.

27. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological feature of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15: 572-577.
28. Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C – risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(suppl 2): 48-51.
29. Mirondola S, Realdoan S, Iqbal I et al. Liver microsomal trygliceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1661-1669.
30. Mancari R, Marcellin P, Asselah T. Steatosis during chronic hepatitis C: The role of insulin resistance and viral factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 643-654.
31. Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ et al. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2005; 43: 929-936.
32. Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1135-1141.
33. Balistreri WF. Can fatty liver disease affect the prognosis in patients who have concomitant chronic hepatitis? *Medscape Gastroenterology* 2006; 8(2)
34. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article. Adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(suppl 2): 3-10.
35. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2629-2640.
36. Diehl AM, Li ZP, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-306.
37. Myers RP, Messous D, Poynard T, Imbert Bismuth F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 289-294.