

Virus epatitici e diabete



G. Forlani¹, M. Persico²
gabriele.forlani@osp.bo.it

¹ SSD Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

² Divisione di Medicina Interna ed Epatologia, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Virus epatitici, Epatite virale, Diabete
Key words: Hepatitis viruses, Viral hepatitis, Diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:162-165

Riassunto

La NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) è causa frequente di alterazione degli enzimi epatici nel diabete tipo 2. Non tutte le forme di epatopatia nel diabete sono però espressione di NAFLD. La prevalenza di epatiti virali B e C nella popolazione diabetica è più elevata rispetto alla popolazione generale (2-3 volte), forse in relazione ad un maggior numero di pratiche mediche. D'altra parte il rischio di diabete nei soggetti affetti da Virus C (HCV) è superiore rispetto alla popolazione non infetta (2-3 volte). L'HCV (ma non il virus B) influenza direttamente con alcune vie metaboliche. Esso induce insulino-resistenza e diabete mediante una interferenza diretta con la cascata del segnale insulinico; tale azione è più intensa con alcuni specifici genotipi del virus (1 e 4). L'HCV inoltre interferisce con assemblaggio e dismissione di VLDL dal fegato inducendo direttamente steatosi, anche questa azione è più intensa con il genotipo 3. Insulino-resistenza, obesità e diabete sono associati ad una peggiore prognosi dell'epatopatia con fibrogenesi accelerata e maggior rischio di evoluzione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. In conclusione i rapporti fra HCV e diabete tipo 2 sono complessi. L'HCV favorisce la comparsa del diabete tipo 2 e ne peggiora il compenso e d'altra parte obesità, insulino-resistenza e diabete peggiorano l'evoluzione dell'epatopatia. La correzione del sovrappeso e dell'insulino-resistenza, ottenuta con un intervento sullo stile di vita o con la terapia farmacologica, può influenzare in senso positivo sia il compenso glicemico che l'evoluzione della epatopatia.

Summary

NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) is the most common cause of raised liver enzymes in type 2 diabetes, but it is not the only one. Prevalence of chronic viral hepatitis is elevated in type 2 diabetes, perhaps as consequence of more frequent exposure to blood testing. Hepatitis C virus (HCV) but not hepatitis B virus, increases the risk of type 2 diabetes. HCV influences same metabolic pathways. Experimental data show a direct interference of HCV with the insulin signaling cascade. Moreover HCV causes steatosis, genotype 3 being the most efficient, by interfering with VLDL assembly and secretion. Insulin-resistance, obesity and diabetes are associated with a poorer prognosis of the liver disease with accelerated fibrogenesis and evolution to liver cirrhosis and possibly to hepatocellular carcinoma. In conclusion the relationship between HCV and diabetes appears to be complex. HCV increases the risk of diabetes, and diabetes worsens the evolution of

the hepatic disease. Lifestyle intervention and insulin sensitizing agents may correct overweight and insulin-resistance, so improving both glycemic control and the evolution of viral hepatitis.

Relazione fra virus epatitici e diabete tipo 2

L'elevazione degli enzimi epatici nei soggetti con diabete tipo 2 (DM2) è di riscontro comune ed è di origine multifattoriale.

La NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) viene oggi considerata l'espressione epatica della Sindrome Metabolica⁽¹⁾ ed è presente di frequente nei soggetti con DM2. La steatosi rappresenta la lesione iniziale della NAFLD che può evolvere attraverso la NASH (non alcoholic steatohepatitis) verso la fibrosi, la cirrosi e l'epatocarcinoma. L'evoluzione della epatopatia dalla steatosi verso la fibrosi-cirrosi è largamente imprevedibile, ma l'elevazione delle transaminasi rappresenta il principale marker di epatopatia e il suo riscontro da in genere origine a ulteriori indagini.

L'epatopatia e l'elevazione degli enzimi epatici può però essere anche espressione di una infezione virale. I dati della letteratura mostrano una prevalenza elevata di infezione da virus dell'epatite C (HCV) nella popolazione diabetica, fenomeno abbastanza inatteso e non completamente chiarito nella sua genesi. Ma il quadro è reso ancor più complesso dal fatto che la presenza di diabete tipo 2 è tre volte più frequente nei soggetti portatori di HCV rispetto ai non portatori del virus. Tale associazione è presente già nella fase iniziale della epatopatia da virus C, quindi prima che possa essere chiamato in causa il diabete indotto da una epatopatia evoluta (diabete epatogeno).

Infine steatosi e infezione da HCV possono coesistere, il virus HCV infatti può causare steatosi che a sua volta influisce negativamente sulla progressione della epatopatia.

Prevalenza di alterazioni degli enzimi epatici e dei virus epatitici nel diabete tipo 2

Uno studio multicentrico condotto recentemente in Italia⁽²⁾ ha mostrato che la prevalenza di elevazione degli enzimi epatici, AST, ALT e GGT al di sopra dei

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

livelli di normalità era presente rispettivamente nel 8.8, 16.0 e 23.1% di 9621 pazienti con diabete tipo 2 consecutivamente afferenti a 6 servizi ambulatoriali di diabetologia italiani. L'elevazione degli enzimi epatici si associava a diversi parametri relativi alla Sindrome Metabolica (in particolare a livelli di trigliceridi e circonferenza vita) e al grado di compenso del diabete, suggerendo quindi che parte rilevante del fenomeno "elevazione degli enzimi epatici" (ma non la sua totalità) sia da attribuire alla epatopatia metabolica (NAFLD). Dopo esclusione dei pazienti positivi per i marker dei virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV) la prevalenza della alterazione degli enzimi si riduceva del 4% circa.

Un altro studio multicentrico⁽³⁾ ha misurato la prevalenza di infezioni da HBV e HCV in 859 soggetti con diabete tipo 2 consecutivamente afferenti a 3 servizi ambulatoriali di Diabetologia italiani. 62 soggetti (7.2%) sono risultati positivi per infezioni da virus dell'epatite: 14 positivi per HBsAg, 51 positivi per anti HCV (36 HCV RNA positivi), 2 positivi per HBsAg e anti HCV. La prevalenza dell'infezione da virus C era sensibilmente differente nei centri che hanno partecipato all'indagine andando da un minimo del 5.2% (HCV+ 3.9% ed HBV+ 1.3%) a un massimo del 10.8% (HCV+ 8.8% e HBV+ 2.7%), differenze che rispecchiavano la differente prevalenza di infezioni da virus dell'epatite nelle differenti aree geografiche. Dei 63 casi positivi 21 conoscevano la presenza dell'epatopatia ed erano seguiti in ambiente specialistico, in 30 casi l'infezione è stata diagnosticata per la prima volta nel corso dello studio (2 HBsAg positivi e 28 anti-HCV positivi) e infine 12 conoscevano la positività dei marker dell'HCV ma non attribuivano a questa importanza per la loro salute. Interessante è notare che solo il 43% dei soggetti HBV positivi e il 54% dei soggetti HCV positivi aveva valori di transaminasi superiori a 40 U/l. Lo studio dimostra una prevalenza di infezioni da virus dell'epatite superiore a quella attesa nella popolazione generale e soprattutto una presenza non trascurabile di epatopatie di origine virale misconosciute che potrebbero richiedere un adeguato trattamento. Spesso l'elevazione delle transaminasi viene considerata a priori espressione dell'epatopatia metabolica mentre una frazione non trascurabile di tale fenomeno è attribuibile ad una epatite virale, pertanto la documentazione di una steatosi non basta a farci escludere una etiologia virale e non deve farci desistere dal ricercare comunque i marker dell'epatite virale.

Infezione da virus C nei soggetti diabetici e diabete nei soggetti con infezione da virus C

È noto da tempo che l'infezione da virus epatitici è maggiormente diffusa nella popolazione diabetica⁽⁴⁾. A fronte di una prevalenza di infezione da virus epatitici

intorno al 3.5% nella popolazione italiana (2.7% da virus C e 0.8% da virus B)⁽⁵⁾, pur con ampie variazioni geografiche, lo studio citato in precedenza⁽³⁾ confermava il dato con una prevalenza del 7.2% nella popolazione studiata.

È allo stesso tempo noto che il diabete tipo 2 è maggiormente frequente nella popolazione affetta da malattie del fegato^(6,7). Questo fenomeno non è limitato alle persone con epatopatia avanzata (diabete epatogeno) ma anche a soggetti con epatite virale non evoluta^(4,8). HCV ed HBV non sembrano comportare lo stesso rischio di diabete in soggetti con epatopatia non evoluta, infatti se nella popolazione HCV positiva la prevalenza del diabete è tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale, l'infezione da HBV non comporta un aumento di prevalenza di diabete⁽⁹⁾. Uno studio prospettico condotto su una popolazione di 4958 persone non diabetiche di Taiwan⁽¹⁰⁾ di cui 3486 sieronegative, 812 HCV positive e 116 HBV positive, mostrava dopo 8 anni una prevalenza di diabete 8.6% nei soggetti sieronegativi, 7.5% nei soggetti HBV positivi e 14.3% nei soggetti HCV positivi.

Il fatto che vi sia una elevata prevalenza di infezioni virali nella popolazione affetta da diabete potrebbe essere in relazione ad un possibile aumentato rischio di contrarre l'epatite per trasmissione iatrogena legata ad una maggiore frequenza di pratiche mediche. La cosa potrebbe essere vera soprattutto per le decadi precedenti la nostra. D'altra parte esiste una mole rilevante di dati che evidenzia un ruolo diretto dell'HCV nella genesi del diabete.

HCV e diabete

L'infezione da HCV sembra quindi essere un predittore indipendente di DM 2 indipendentemente dallo stato evolutivo della epatopatia. È chiaro che nella cirrosi subentrano multipli fattori che contribuiscono alla insulino-resistenza e al diabete, ma il fenomeno di cui parliamo è molto più precoce: il virus C sembra influenzare il metabolismo glucidico molto prima della comparsa di fibrosi. In un lavoro pubblicato nel 2003 Hui⁽¹¹⁾ mostrava che soggetti con infezione da HCV con uno stadio di fibrosi del fegato 0-1 avevano valori di insulina, C-peptide e Homa-IR significativamente superiori a controlli appaiati per sesso, indice di massa corporea e circonferenza addominale. Questa insulino-resistenza sembrava essere specifica di alcuni genotipi del virus (1 e 4, mentre soggetti infetti dal genotipo 3 avevano valori di HOMA-IR più bassi) e risultava correlata a più alti livelli di HCV RNA e quindi di replicazione virale. Kawaguchi⁽¹²⁾ ha mostrato che l'eradicazione dell'HCV con terapia antivirale era in grado di migliorare l'insulino-resistenza e l'espressione epatica dei substrati del recettore insulinico (IRS) 1 e 2.

Meccanismi di interferenza dell'HCV con l'azione insulinica

Dati sperimentali evidenziano una interferenza diretta dell'HCV con la cascata del segnale insulinico. In frammenti biotici di fegato di 42 soggetti con epatite cronica da virus C esposti a insulina Aytug ha evidenziato una riduzione di 2 volte della fosforilazione del substrato 1 del recettore insulinico (IRS-1) ed una riduzione di 2.5 volte dell'attività della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3-K). Esperimenti in vitro⁽¹³⁾ suggeriscono una interazione diretta del core del virus C con le tappe postrecettoriali dell'azione insulinica, in particolare una aumentata degradazione proteosomiale di IRS-1 e IRS-2 attraverso l'attivazione del SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling -3). L'attivazione del SOCS-3 sembra inoltre influenzare insulino-resistenza e risposta alla terapia antivirale⁽¹⁵⁾. Dati ottenuti su animali da esperimento⁽¹⁶⁾ e in pazienti affetti da epatite cronica HCV⁽¹⁷⁾ fanno pensare che giochino un ruolo importante anche meccanismi indiretti nella genesi dell'insulino-resistenza legati in particolare allo stress ossidativo e all'infiammazione cronica del fegato e mediati da citochine quali il TNF- α .

HCV e steatosi epatica

La steatosi epatica è molto comune nei soggetti con epatopatia cronica da virus C. Come è possibile immaginare la prevalenza di steatosi nei soggetti HCV positivi varia ampiamente (fra il 40 e l'80%) in relazione ad obesità, consumo di alcol, diabete, ma è importante notare che è presente nel 40% dei soggetti HCV positivi che non hanno altre cause di steatosi⁽¹⁸⁾. L'HCV sembra causare direttamente steatosi epatica e il meccanismo potrebbe essere genotipo-specifico, il genotipo 3 infatti induce una maggiore severità della steatosi⁽¹⁹⁾. Inoltre il grado di steatosi correla con il livello di replicazione virale⁽²⁰⁾ e la steatosi si riduce o scompare dopo eradicazione dell'HCV⁽²¹⁾. La steatosi indotta da HCV è stata riprodotta sperimentalmente e il meccanismo sarebbe una interferenza del virus con l'assemblaggio e la secrezione delle VLDL⁽¹⁸⁾.

Conseguenze cliniche di insulino-resistenza e diabete nell'epatite cronica da virus C

Nella epatite C (così come nella steatoepatite non alcolica) iperglicemia, iperinsulinemia e insulino-resistenza sono associati a fibrogenesi accelerata con evoluzione verso la cirrosi e ridotta risposta alla terapia antivirale⁽²²⁾. Alla evoluzione della epatopatia naturalmente concorrono anche altri meccanismi patogenetici come lo stress ossidativo, l'aumentata produzione di citochine infiammatorie e la suscettibilità all'apoptosi degli epatociti steatosici⁽²³⁾. La riduzione dell'insulino-

resistenza conseguente al calo ponderale e all'aumento dell'attività fisica può ridurre la progressione della fibrosi e ridurre il grado di infiammazione⁽²⁴⁾. Il legame fra insulino-resistenza e ridotta risposta alla terapia antivirale potrebbe dipendere da elevati livelli di SOCS-3 nel fegato⁽¹⁵⁾. Un altro aspetto da considerare è il rischio di evoluzione verso l'epatocarcinoma (HCC). L'obesità è di per se aumenta di 2 volte il rischio di epatocarcinoma, il diabete tipo 2 lo aumenta di tre volte; la presenza contemporanea di DM2 e HCV aumenta il rischio di HCC di 37 volte e la presenza di DM2, obesità e infezione da virus B/C aumenta il rischio di HCC di 100 volte⁽²⁵⁾.

Considerazioni terapeutiche

Il trattamento dell'epatite ha due principali obiettivi, ridurre la fibrosi e aumentare la risposta alla terapia antivirale. Uno studio⁽²⁴⁾ ha analizzato le conseguenze di un programma di tre mesi comprendente riduzione ponderale e attività fisica in soggetti con epatite C. Il programma terapeutico ha prodotto una riduzione dei livelli degli enzimi epatici e, nei casi in cui è stato fatto un esame istologico prima e dopo, si è potuto vedere una riduzione della steatosi, dello score di fibrosi e del numero di cellule infiammatorie nonostante la persistenza dell'HCV. La modifica dello stile di vita potrebbe dunque avere un ruolo nel modificare l'evoluzione della epatite da virus C, e d'altro canto ha certamente grande importanza nel ridurre la comparsa di diabete nei soggetti HCV positivi: la cosa è di indiscutibile rilevanza visto l'effetto dannoso del diabete stesso sulla evoluzione della epatopatia. Dal punto di vista farmacologico gli insulino-sensibilizzanti sono i farmaci di prima scelta perché potenzialmente in grado di influenzare positivamente insulino-resistenza e severità della steatosi. Questi farmaci potrebbero anche influenzare positivamente la risposta alla terapia antivirale, anche se per ora i pochi studi che hanno valutato l'efficacia della terapia antivirale in associazione con pioglitazone e metformina hanno dato risultati contraddittori⁽²³⁾. Un'ultima considerazione va fatta a proposito della prevenzione dell'epatocarcinoma. Una recente revisione sistematica e metanalisi di Wang⁽²⁵⁾ conferma l'aumentato rischio di HCC nei soggetti diabetici e mostra che la terapia antidiabetica può influenzare l'evoluzione verso l'HCC: i farmaci che aumentano i livelli circolanti di insulina (insulina e sulfoniluree) sono associati ad un rischio più elevato (OR 3.1; 95% CI, 1.6-5.7) mentre il rischio è cancellato da pioglitazone (OR 0.3; 95% CI, 0.1-0.7) e metformina (OR 0.3; 95% CI, 0.2-0.6). In questo studio non sono stati presi in considerazione specificatamente soggetti con epatite virale e diabete ma nulla ci induce a pensare che la situazione possa essere diversa nei soggetti HCV positivi. Considerato anzi il rischio elevatissimo di HCC nei soggetti diabetici con infezione da virus C dobbiamo invece pensare che

la scelta terapeutica, specie nelle fasi iniziali di malattia epatica, possa influire sulla evoluzione verso l'HCC. Trattare il diabete nei soggetti epatopatici non è quindi solo una "questione di iperglicemia"⁽²⁶⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*, 25: 391-406, 2005.
2. Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Orrasch M, Scaldaferrì L, Di Bartolo P, Melandri P, Dei Cas A, Zavaroni I, Marchesini G. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*;31(2):146-52, 2008.
3. Soverini V, Persico M, Bugianesi E, Forlani G, Salamone F, Massarone M, La Mura V, Mazzotti A, Bruno A, Marchesini G. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol*;48(4):337-43, 2011.
4. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*;29(2):328-33, 1999.
5. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassu M, Trivello R, Tramarin A, Tositti G, Floreani A. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol*;42(5):527-32, 2008.
6. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis*;3:371-407, 1970.
7. Bianchi GP, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*;20:119-25, 1994.
8. White DL, Ratziv V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*;49(5):831-44, 2008.
9. Shrutti H, Mehta, Frederick L, Chong-Shan Wang^{1,2}, Shan-Tair Wang³, Wei-Jen Yao⁴, Ting-Tsung Chang⁵, and Pesus Chou¹;133:592-599, 2000.
10. Chong-Shan Wang, Shan-Tair Wang, Wei-Jen Yao, Ting-Tsung Chang, and Pesus Chou. Hepatitis C Virus Infection and the Development of Type 2 Diabetes in a Community-based Longitudinal Study. *Am J Epidemiol*;166:196-203, 2007.
11. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*;125(6):1695-704, 2003.
12. Aytug S, Reich D, Sapero 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*;38(6):1384-92, 2003.
13. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*;165(5):1499-508, 2004.
14. Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*;38(4):348-53, 2008.
15. Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, Spano D, Crocè L, La Mura V, Moschella F, Masutti F, Torella R, Tiribelli C, Iolascon A. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology*;46(4):1009-15, 2007.
16. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*;126(3):840-8, 2004.
17. Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*;38(4):348-53, 2008.
18. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S56-65. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60007-5.
19. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, Spahr L, Zarski JP, Borisch B, Hadengue A, Negro F. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*;33(1):106-15, 2000.
20. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*;33(6):1358-64, 2001.
21. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*;36(5):1266-72, 2002.
22. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C--natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*;22 Suppl 2:74-8, 2005.
23. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*;15(13):1537-47, 2009.
24. 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*;51(1):89-94, 2002.
25. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*;28(2):109-22, 2012 Feb. doi: 10.1002/dmrr.1291.
26. Marchesini G, Forlani G. Diabetes and hepatocellular cancer risk: not only a matter of hyperglycemia. *Hepatology*;55(4):1298-300, 2012 Apr. doi: 10.1002/hep.25646.