

DIABETOLOGÍA

HEPATITIS C
Y DIABETES

Asdrúbal Cabrera Ortiz*

SUMMARY

Hepatitis C virus infection may contribute to the development of diabetes mellitus. Insulin resistance associated hepatitis C virus infection play a role in the progression of hepatitis C virus-related liver disease and fibrosis. Several mechanisms are likely to be involved in the pathogenesis of HCV-related insulin resistance. Although several hypotheses have been made, the link between insulin resistance and hepatitis C infection, and the exact sequence of events is unclear.

Keywords: Hepatitis, diabetes, autoimmunity, steatosis, insulin resistance.

Abreviaturas: VHC: virus de la hepatitis C. mTOR: Mammalian target of rapamycin. TNF- α : factor de necrosis tumoral α . IL-6: interleucina 6. ARN: ácido ribonucleico. IRS: Sustrato del receptor de insulina.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C afecta a 2,7 millones de personas en los EE. UU., y a 170 millones de personas alrededor del mundo. Algunos estudios publicados a mediados de los años 90 ya mostraban la asociación que existe entre la infección por el VHC y la diabetes^{1,2,4,6,7,10}. La infección por el VHC frecuentemente causa hepatitis aguda y crónica, y puede conducir al desarrollo de cirrosis

y hepatocarcinoma. El espectro de la severidad de la enfermedad hepática varía ampliamente, así como la progresión hasta el estadio de cirrosis. Esto parece depender de factores relacionados con el huésped, los cuales incluyen la edad, consumo de alcohol, sexo, sobrepeso, inmunidad y co-infecciones. Sumado a estos, la resistencia a la insulina y la diabetes franca modifican el curso de la infección por el VHC^{1,9,12,14}.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA

La insulina es una hormona anabólica cuyo efecto es promover el almacenamiento de nutrientes e

* Médico General, Área de Salud de Coto Brus. Correspondencia: acaboz@gmail.com

inhibición de la liberación de éstos. Su principal efecto es aumentar la captación de glucosa por parte de las células diana, también disminuye los niveles séricos de ácidos grasos y aminoácidos^{4,13}.

El receptor de la insulina tiene actividad enzimática, es de la familia de cinasas (kinasas) de tirosina, compuesta por dos subunidades α y dos subunidades β . Cuando la insulina se une a su receptor, éste se autofosforila con ATP en la subunidad β y fosforila sustratos en residuos de tirosina, conocidos como sustratos del receptor de insulina (IRS). Éstas y otras proteínas inician una cascada compleja de fosforilación y autofosforilación, que incluyen las proteincinasas C (isoformas ζ y λ) y la Akt, que al final producen los efectos mitogénicos y metabólicos de la insulina. Así por ejemplo, la activación de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI-3 K) estimula la transposición de transportadores de glucosa a la superficie celular o GLUT, lo cual es indispensable para la captación de la glucosa por parte de las células^{4,3,8,13}. La Akt promueve el almacenamiento del exceso de glucosa y también promueve la traslocación de transportadores GLUT4. Por otra parte, la insulina promueve la supervivencia celular y la síntesis de proteínas mediadas por mTOR. La Akt activa a mTOR, del cual al menos existen 2 tipos de complejos (mTORC1 y mTORC2) parecen

mediar los efectos posteriores de la insulina sobre el crecimiento celular y la proliferación, además ejerce un efecto de retroalimentación negativa al fosforilar a IRS1 en los residuos de serina^{4,5}.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA INFECCIÓN POR VHC

Se han propuesto varios mecanismos por medio de los cuales la infección por el VHC puede inducir resistencia a la insulina y diabetes mellitus.

AUTOIMUNIDAD

Uno de los mecanismos posibles es la autoinmunidad. Se sabe que existe una relación entre la infección por el VHC y desórdenes autoinmunes como la crioglobulinemia, glomerulonefritis, tiroditis y síndrome de Sjögren. Es posible que el VHC pueda inducir una respuesta autoinmunitaria contra las células β del páncreas y así conducir al desarrollo de diabetes. Esto es posible por medio de mimetismo molecular, ya que el VHC comparte una región aminoácida homóloga con el autoanticuerpo GAD (GADA) uno de los principales antígenos de los islotes del páncreas^{8,15}. Aunque el comportamiento de la diabetes asociados a la infección por el VHC es similar a la

diabetes tipo 2, la infección viral puede contribuir a una diabetes autoinmune latente. Sin embargo, pocos estudios han encontrado evidencia de autoanticuerpos en los islotes pancreáticos. Además, otros estudios tampoco han encontrado diferencia en la frecuencia de autoanticuerpos de las células de los islotes en diabéticos con y sin infección por el VHC^{3,4,8}.

DAÑO DIRECTO

Algunos investigadores documentaron la presencia de ARN del VHC en las células de los acinos pancreáticos y en las células epiteliales del ducto pancreático. Otros estudios encontraron partículas similares a componentes virales en las células de los islotes de individuos seropositivos por VHC. Comúnmente se acepta que la lesión directa de las células β por parte del VHC no es un mecanismo primario en la diabetes asociada con la infección por el VHC^{8,16}.

PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Se conoce muy bien la asociación que existe entre la inflamación y la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la diabetes. Se sabe que el TNF- α y la interleucina IL-6 se relacionan no solo con la resistencia a la insulina, si no

que son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2^{8,11,15}. El TNF-α puede inducir resistencia a la insulina por varios mecanismos, principalmente a través de la inhibición de la fosforilación de la tirosina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), lo cual provoca disminución de acción de la insulina en tejidos periféricos y la captación de glucosa por el hígado. Muchos estudios muestran niveles séricos elevados de TNF-α y de sus receptores (RTNF1 y RTNF2). La activación del sistema del TNF-α puede estar relacionada con la respuesta inmune, que característicamente es mediada por células Th1. Estos linfocitos secretan Interferón γ (INF-γ) el cual es capaz de aumentar la producción de TNF-α y sus dos receptores por parte de los macrófagos y la células de Kupffer^{1,4,5}. La IL-6 es una citocina multifuncional producida por diferentes células, incluyendo los hepatocitos. Promueve la resistencia a la insulina a través de la inhibición de la transcripción del GLUT4, del IRS-1 y del receptor activado proliferador de peroxisoma (PPAR). En sujetos infectados por VHC los niveles de IL-6 son más altos que en personas sanas y se correlaciona con la severidad de la inflamación histológica^{8,11,17}. La cinasa I_KBβ (IKKβ) otro mediador inflamatorio también inhibe la fosforilación

de la molécula de señalización de la insulina IRS-1. Algunos estudios recientes encontraron que la resistencia a la insulina inducida por el VHC no se debe a la alteración sérica de las citocinas inflamatorias o adipocinas, si no por efecto directo y específico del virus. Un estudio controlado comparó individuos infectados por VHC no diabéticos con casos control sin infección. Como se esperaba, los niveles séricos de TNF-α e IL-6 fueron más altos en los infectados que en los controles sin infección, pero los niveles no se correlacionaron con resistencia a la insulina^{4,11}.

ESTEATOSIS HEPÁTICA

La esteatosis hepática es más frecuente en la infección por el VHC que en infección por el VHB y ocurre en más del 50% de individuos con hepatitis C crónica. La esteatosis hepática se asocia principalmente con el genotipo 3 del VHC y puede contribuir a la aparición de diabetes al contrarrestar la habilidad de la insulina para disminuir la producción hepática de glucosa y favorecer la fibrosis⁸.

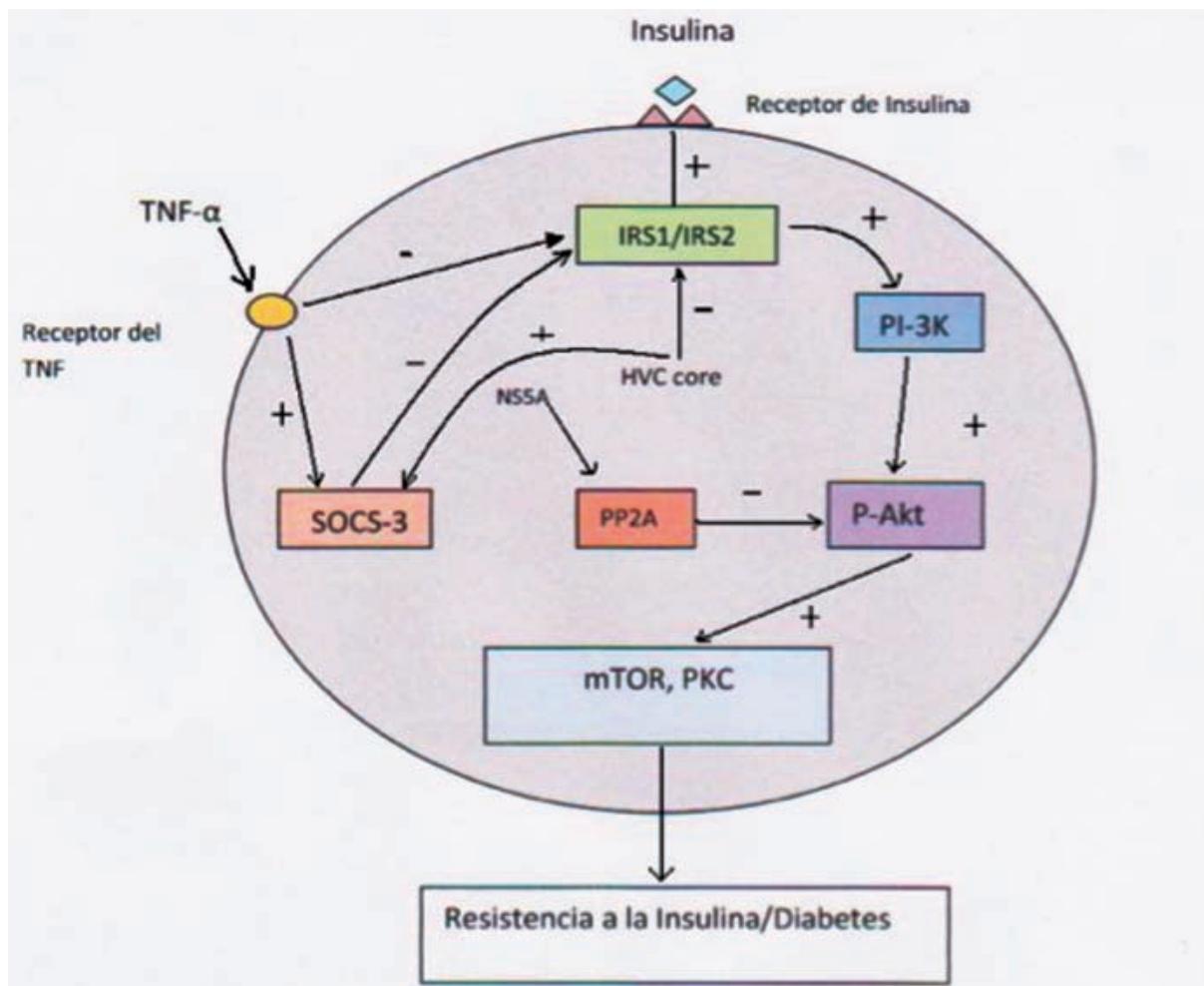
INTERFERENCIA DIRECTA CON LA SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA.

Datos experimentales sugieren interferencia directa del VHC en la cascada de señalización de la insulina. En pacientes con infección crónica por VHC la interacción directa entre productos virales y componentes de la señalización de la insulina puede contribuir a la resistencia de la insulina y al desarrollo de diabetes. Sin embargo, la naturaleza de tales interacciones todavía no es clara. En ratones transgénicos la región codificante del núcleo del VHC es suficiente para inducir resistencia a la insulina. El efecto de la proteína del núcleo de VHC se ha estudiado in vitro, donde se ha observado un aumento de la degradación proteosómica del IRS 1 y 2, a través del supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS-3). Una observación que apoya esta hipótesis es que en quienes responden a la terapia antiviral, los niveles hepáticos de IRS-1 y 2 aumentan, con lo que mejora la sensibilidad a la insulina^{1,4}. También se ha observado regulación negativa de los PPAR-γ y regulación positiva de los SOC-7 en células con proteína del núcleo de genotipo 3 del VHC. PPAR-α es la principal isoforma de PPAR en el hígado, también se encuentra la isoforma PPAR-δ. Estos receptores regulan la energía celular a través mediante la estimulación de la oxidación de ácidos grasos en peroxisomas y mitocondrias. Estos receptores pueden jugar algún

papel en la resistencia a la insulina, debido a que el ARNm de PPAR- γ y PPAR- α en casos de hepatitis C crónica está disminuida. En casos de infectados con genotipo 3, el uso de rosiglitazona, un agonista PPAR- γ , mejora la sensibilidad a la insulina^{5,8,11}. También la cinasa c-Jun-N-terminal (JNK) contribuye a la resistencia a la insulina al fosforilar a IRS-1 en el residuo de serina, lo cual inhibe la función de SRI. Se demostrado que un inhibidor de JNK in vitro, inhibe la fosforilación de IRS-1 mediada por la proteína del núcleo de VHC^{1,11}.

La fosforilación Serina/Tirosina de IRS-1 inhibe su asociación con el receptor de la insulina, lo que a su vez inhibe fosforilación Tirosina de IRS-1 y promueve su degradación. Por otro lado la fosforilación Serina de IRS-1 funciona como retroalimentación negativa que bajo condiciones fisiológicas determinan el cese de la acción de la insulina. En un estado de resistencia a la insulina ocurre un imbalance entre la fosforilación Thr positiva y la fosforilación Ser negativa de SRI-1^{15,16}. Por otra parte la Akt/proteincinasa B (PKB) que forma parte de la vía de traducción

de la señal de la insulina, entre sus acciones se encuentra la inducir la transcripción y la localización en la membrana plasmática de transportadores de glucosa. Para su funcionamiento requiere de fosfatidilinositol trifosfato generado por la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI-3K), de la fosforilación por cinasa 1 dependiente de fosfatidilinositol (PDK1) y de las proteínas mTORC1 y mTORC2. A largo plazo, el efecto del Akt es el de regular la circulación homeostática de la glucosa^{11,17}.



La expresión de la proteína del núcleo de VHC inhibe la fosforilación inducida por la insulina de Akt en los residuos de Treonina, que normalmente bloquea la acción de la insulina misma. Sin embargo, la fosforilación en los residuos de Treonina de Akt es necesaria para la captación de glucosa^{8,11,17}. La proteinfosfatasa 2A (PP2A) puede actuar en muchas vías metabólicas celulares y es estimulada por la infección por VHC a través del aumento del estrés oxidativo en el retículo endoplásmico o por efecto directo de la proteína viral no estructural del VHC conocida como NS5A. Parece que la PP2A media la resistencia a la insulina asociada a la infección por VHC, a través de la defosforilación, lo cual inactiva la Akt. Es interesante que la PP2A parece inhibir la señalización del interferón y se ha propuesto como un potencial ligamen entre resistencia a la insulina y la reducida respuesta clínica al tratamiento con interferón en pacientes infectados^{3,4}.

EL ROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Estudios in vitro han mostrado un aumento de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias de células que expresan proteínas del núcleo de VHC y en ratones transgénicos. También se ha demostrado que en pacientes

infectados, la tiorredoxina, un marcador de estrés oxidativo, se ha relacionado con resistencia a la insulina, independientemente de la presencia de obesidad. Esto se demuestra en la infección que no es por el genotipo 3 del VHC, en la que el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina contribuyen a la aparición de la esteatosis y la progresión de la fibrosis hepática^{1,4,5}.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Las principales consecuencias de la resistencia a la insulina asociada con la infección del VHC son la progresión hacia la fibrosis hepática y la respuesta reducida a la terapia antiviral. Como ya se mencionó, la esteatosis no inducida por el virus es un predictor independiente de fibrosis. Los mecanismos moleculares de cómo la resistencia a la insulina acelera la fibrogénesis todavía no son claros. Las citocinas proinflamatorias pueden promover la fibrosis en la esteatosis, pero no tampoco es claro como la esteatosis puede promover y/o amplificar este proceso. En la estatosis no alcohólica, la hiperglicemia/hiperinsulinemia estimulan las células estrelladas del hígado para producir factor de crecimiento del tejido conectivo, incrementando el depósito de colágeno^{1,3,8,12}.

De modo interesante, la reducción

de peso y la actividad física son suficientes en el corto plazo para reducir la fibrosis y la activación de los fibroblastos. También se ha reportado un aumento de la apoptosis de hepatocitos en la esteatosis y está reflejado por altos niveles séricos de caspasas. La presencia de esteatosis aumenta la apoptosis, probablemente asociado a la activación de las células estrelladas y a un estadio mayor de fibrosis^{1,5}.

Por otra parte, la esteatosis disminuye la respuesta a la terapia con interferón α, al igual que los individuos que tienen niveles elevados de TNF-α, lo cual se observa típicamente en la resistencia a la insulina. También se observa resistencia a la insulina y resistencia al tratamiento con INF-α en individuos con niveles aumentados de SOCS-3. Se cree que el VHC puede activar algunos miembros de la SOCS como mecanismo para inhibir la respuesta al INF y a la vez afecta la señalización de la insulina^{1,4,8,11}.

CONCLUSIONES

Esta clara la asociación que existe entre la infección por el VHC y el desarrollo de diabetes. Ya sea por interferencia directa de partículas virales o indirectamente, por medio de la modulación en la expresión de citocinas, el VHC afecta el metabolismo de la glucosa en varios puntos de la

vía de señalización de la insulina. Debido a que la infección por el VHC y la resistencia a la insulina reduce la respuesta a la terapia, es importante desarrollar estudios sobre cómo mejorar la respuesta a los fármacos en estos pacientes. Además, ya que el efecto de la diabetes no ocurre solo en progresión de la fibrosis, sino también en el desarrollo de hepatocarcinoma es necesario investigar fármacos más efectivos y específicos en estos casos.

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C puede contribuir al desarrollo de diabetes mellitus. La resistencia a la insulina asociada a la infección por el virus de la hepatitis C juega un papel en la progresión de las enfermedades hepáticas relacionadas con el VHC y fibrosis hepática. Muchos mecanismos parecen estar involucrados en la patogénesis de la resistencia relacionada con el VHC. Aunque muchas hipótesis han sido hechas, la asociación entre resistencia a la insulina e infección por hepatitis C y la secuencia exacta de eventos no es clara.

Palabras clave: Hepatitis C, Diabetes, autoinmunidad, esteatosis, resistencia a insulina

BIBLIOGRAFÍA

1. Alaei M, Negro F. Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes & Metabolism* 2008, 34: 692-700.
2. Antonelli A, Ferri C, Fallah P, Pampana A, et al. Hepatitis C virus infection: Evidence for association with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005, 28 (10): 2548-2550.
3. Daniel AL, Houlihan JL, Blum JS, Walsh JP. Type B insulin resistance developing during interferon- α therapy. *Endocr Pract* 2009, 15 (2): 153-157.
4. Douglas MW, George J. Molecular mechanism of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009, 15 (35): 4356-4364.
5. Banerjee S, Saito K, Meyer K, et al. Hepatitis C virus protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream Akt/Protein kinase signaling pathway for insulin resistance. *J Virol* 2008, Vol 82 (6): 2606-2612.
6. Jadoon NA, Shahzad MA, Yaqood R, et al. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. *Virology Journal* 2010, 7:304.
7. Kaabia N, Jazia EB, Slim B, Fodha I, et al. Association of hepatitis C virus infection and diabetes in central Tunisia. *World J Gastroenterol* 2009, 15 (22): 27778-2781.
8. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: Epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Care* 2006, 29 (5): 1140-1149.
9. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus in the United States. *Ann Intern Med* 2000, 133: 592-599.
10. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003, 38: 50-56.
11. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009, 15 (13): 1537-1547.
12. Persico M, Masarone M, La Mura V, et al. Clinical expression of insulin resistance in hepatitis C and B virus-related chronic hepatitis: differences and similarities. *World J Gastroenterol* 2009, 15 (4): 462-466.
13. Powers AC. Diabetes mellitus. En: HarIRSon. *Principios de Medicina Interna*, 17 ed, Mc Graw-Hill, Mexico, 2009, pp 2275-2277.
14. Rouabha S, Malek R, Bounecer H. Association of hepatitis C virus infection and diabetes. *World J Gastroenterol* 2009, 15 (40): 5114-15.
15. Sabharwal S, Delgado-Borrego A, Chung RT. Extrahepatic hepatitis C virus after transplantation: diabetes and renal dysfunction. *Liver Transpl* 2008, 14: S51-S57.
16. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007, 166: 196-203.
17. White DL, Ratziu V, El-Serag H. Hepatitis C infection and IRS of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008, 49 (5): 831-844.