

La resistencia a la insulina en la hepatitis crónica C

REYES APARCERO LÓPEZ Y MANUEL ROMERO GÓMEZ

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

La resistencia a la insulina es un estado metabólico caracterizado por una hiperinsulinemia necesaria para mantener los niveles de glucosa dentro de la normalidad. Se considera el evento previo al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y es la responsable del desarrollo de daño endotelial en órganos como el riñón, el cerebro, la retina, el hígado o el corazón. La interacción entre la resistencia a la insulina y la hepatitis C ha sido objeto de gran interés en los últimos años. Se acepta que el virus C promueve el desarrollo de resistencia a la insulina induciendo la degradación del sustrato del receptor de la insulina, básicamente como mecanismo de defensa, ya que por un lado, la resistencia a la insulina junto a la esteatosis hepatocitaria facilitan la replicación y el ensamblaje viral, por otro lado favorece la progresión de la fibrosis, y por último, esta anomalía metabólica confiere resistencia al peginterferón y la ribavirina, de forma que la posibilidad de curación disminuye a la mitad en pacientes con resistencia a la insulina. Aunque la mayoría de los estudios confirma las hipótesis comentadas, existen trabajos

con resultados contradictorios, que pudieran estar relacionados con dos aspectos: a) el método para medir la resistencia a la insulina, el índice HOMA (*homeostasis model of assessment*), es un método indirecto y simplificado, pero con una amplia variabilidad intra e interensayo, y b) la fuerte interacción entre variables como la resistencia a la insulina, la obesidad o la esteatosis hepatocitaria, que genera *a priori* resultados contradictorios pero que sólo reflejan diferentes formas de medir un mismo evento.

Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina en la hepatitis C

La proteína del *core* del virus C ha sido implicada en el proceso de inducción a la resistencia de la insulina. Los ratones transgénicos que expresan esta proteína desarrollan resistencia a la insulina, lo que no ocurre en ratones no modificados genéticamente¹. Durante la replicación del virus C, la proteína del *core* contacta con la membrana exterior de la mitocondria y, posteriormente, se ensambla en el retículo endoplásmico (RE)². Este proceso es especialmente eficiente en casos de esteatosis intracitoplásmica, lo que hace que la replicación viral sea mayor en pacientes con resistencia a la insulina y esteatosis. La proteína del *core* inhibe la expresión del PPAR alfa y gamma e induce la sobreproducción de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, lo que promueve la degradación del IRS-1³. Proteínas no estructurales como la NS3 y la NS5 interactúan con el RE. La NS3 induce la actividad de la NADPH oxidasa 2 (NOX2) e incrementa las proteínas nitrosiladas y los radicales libres. Las proteínas NS5A y NS5B activan el receptor *toll like* 4 y la vía NFkB, incrementando el TNF y la producción de interleucina (IL)-6, lo que finalmente promueve la resistencia a la insulina⁴. La proteína del *core* del virus C interfiere con las señales intracelulares de la insulina por mecanismos dependientes del genotipo viral (fig. 1)^{5,6}. En el genotipo 1, la proteína del *core* aumenta la síntesis del receptor de rapamicina en mamíferos (mTOR), contribuyendo con ello al mantenimiento de unos niveles elevados de replicación viral y al desarrollo de resistencia a la insulina. Por el contrario, en cultivos celulares transfectados por virus C genotipo 3⁷, la resistencia a la

Puntos clave

- El virus de la hepatitis C promueve el desarrollo de resistencia a la insulina induciendo la degradación del sustrato del receptor de la insulina.
- Los factores que modulan la degradación del sustrato del receptor de la insulina son dependientes de genotipo.
- La sobreproducción de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa inducida por el virus es responsable de la fosforilación de los residuos de serina del IRS-1, así como de la infraexpresión de genes que intervienen en el transporte de la glucosa.
- El virus C favorece el desarrollo de resistencia a la insulina como mecanismo de defensa; por un lado, la resistencia a la insulina junto a la esteatosis hepatocitaria facilitan la replicación y el ensamblaje viral, por otro lado, favorece la progresión de la fibrosis y, por último, esta anomalía metabólica confiere resistencia al interferón y la ribavirina.

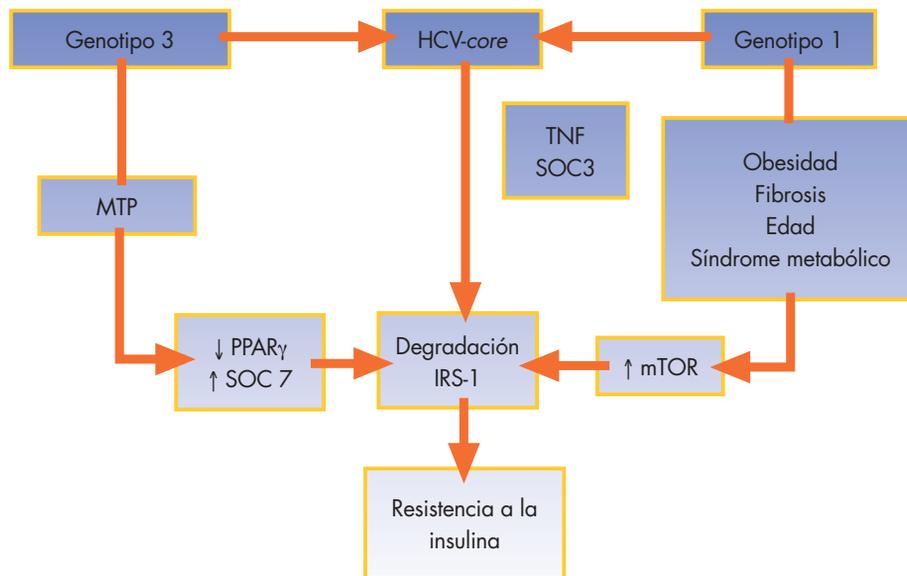


Figura 1. Los mecanismos patogénicos de resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C son dependientes de genotipo. *mTOR*: receptor de rapamicina en mamíferos; *MTP*: proteína microsomal transportadora de triglicéridos; *SOC*: sustancias supresoras de citoquinas; *TNF*: factor de necrosis tumoral.

insulina se debe al incremento de la producción de la señal de la sustancia supresora de citoquinas (SOCs) y la disminución de la expresión de PPAR gamma^{8,9}. De hecho, las SOC inhiben la fosforilación de akt y fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K), bloqueando con ello la señalización intracelular de la insulina e inhibiendo la transactivación del GLUT-4, lo que evita la captación de glucosa por las células^{10,11} y favorece el desarrollo de resistencia a la insulina.

Impacto de la resistencia a la insulina en el curso clínico de la hepatitis C

La cirrosis hepática se ha considerado responsable de la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 en pacientes que padecían enfermedades hepáticas crónicas. Se especulaba que la hiperinsulinemia se debía más a un defecto de extracción hepática que a una hipersecreción pancreática. El péptido C y la insulina se secretan en cantidades equimolares, y más del 50% de la insulina se degrada en el hígado como primer paso, mientras que el péptido C es metabolizado en los riñones. Las medidas simultáneas del péptido C e insulina han permitido demostrar que la intolerancia a la glucosa en pacientes con hepatopatía se debe a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia^{12,13}. Los pacientes con hepatitis crónica C presentan mayor resistencia a la insulina que controles sanos¹⁴ y también frente a pacientes con hepatopatías víricas (no hepatitis C) y metabólicas, a pesar de existir una distribución similar por sexo, índice de masa corporal (IMC), edad, antecedentes familiares de diabetes y estadio de fibrosis. La diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente en pacientes con hepatitis C que en otras hepatopatías crónicas, independientemente del estadio histológico (un 20-25% en hepatitis C frente a un 10% en hepatitis B)^{15,16}. Es controvertido si la hepatitis C promueve el acumulo de grasa y la aparición de obesidad¹⁷. Hemos com-

parado una cohorte española de 857 pacientes con hepatitis C con las tablas de normalidad de la población española extraídas de un análisis de 5.388 personas sanas. La prevalencia de la obesidad (IMC superior a 30 kg/m²) en mujeres menores de 35 años fue mayor en las infectadas por virus C que en los controles sanos (8,9% frente 4,49%, con $p < 0,05$). Por lo tanto, en ciertos grupos de edad y sexo, la hepatitis C se asocia a obesidad, lo que favorecería la aparición de resistencia a la insulina. Por otro lado, la resistencia a la insulina se asocia a una mayor progresión de la fibrosis¹⁸, probablemente por su implicación en el desarrollo de esteatosis hepática, que provoca una mayor actividad necroinflamatoria y acelera la progresión de la fibrosis^{19,20}. Durante el proceso de la replicación, las proteínas virales son agrupadas y plegadas correctamente por las chaperonas en el RE, pero en algunas circunstancias el RE falla al exportar las proteínas adecuadamente sintetizadas y tiene lugar una acumulación de proteínas incorrectamente plegadas. Estas proteínas defectuosas causan la disfunción del RE y promueven la inflamación y el estrés oxidativo, lo que condiciona la progresión de la fibrosis²¹. Entre otros factores implicados en la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C y resistencia a la insulina, están: a) la esteatosis²²; b) la hipoadiponectinemia²³; c) la hiperleptinemia²⁴, y d) el incremento de los niveles de TNF²³.

Resistencia a la insulina y respuesta viral sostenida

El genotipo y la carga viral como factores del virus, junto a la presencia de cirrosis hepática y la resistencia a la insulina como factores del huésped, son los factores predictivos de respuesta sostenida en la hepatitis C. En pacientes con hepatitis C genotipo 1, la presencia de resistencia a la insulina se asocia a una menor y significativa tasa de respuesta viral sostenida tanto en pacientes europeos¹², como americanos²⁵ o asiáticos^{26,27}. Recientemente, se ha demostrado en cultivos celulares transfec-

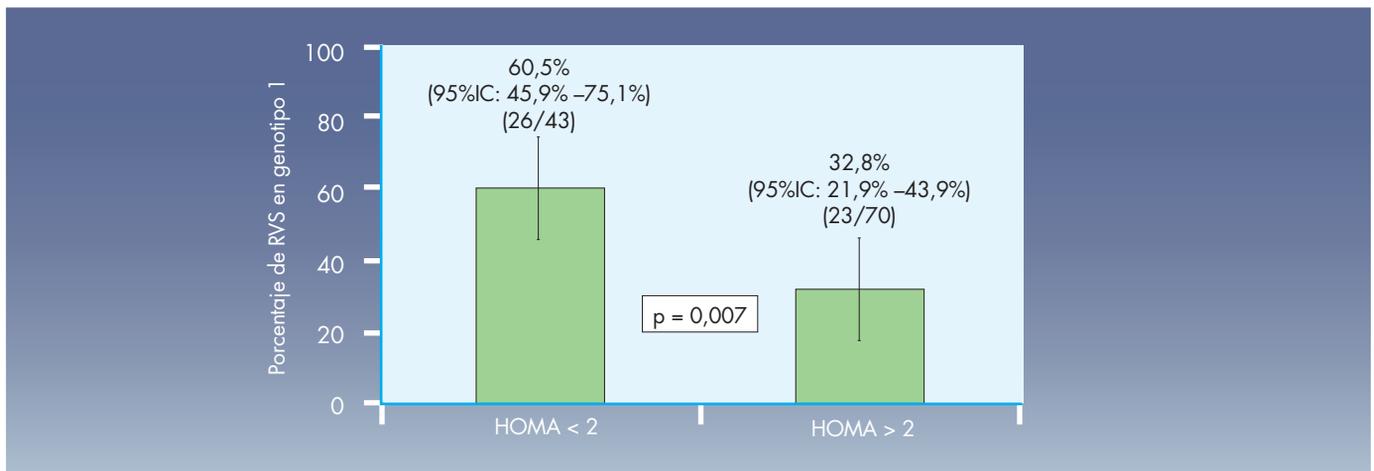


Figura 2. La tasa de respuesta sostenida en pacientes con hepatitis C genotipo 1 es significativamente más baja en pacientes con resistencia a la insulina (HOMA > 2). RVS: respuesta virológica sostenida.

tados por virus C que el interferón requiere una señalización normal a la insulina para su correcto funcionamiento²⁸. En una cohorte de 156 pacientes con hepatitis C genotipo 1, la tasa de respuesta sostenida fue del 32% en pacientes con resistencia a la insulina (HOMA > 2) frente al 60% en pacientes con HOMA menor de 2 (fig. 2)¹². Además, en pacientes con hepatitis C tratados con peginterferón y ribavirina, la erradicación mantenida del virus (respuesta viral sostenida) se asoció de manera independiente con una menor tasa de desarrollo de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y diabetes en el seguimiento²⁹, de forma que los pacientes no respondedores presentaban un riesgo de desarrollo de glucemia basal alterada y diabetes de más del doble que los pacientes curados³⁰. No obstante, algunos estudios no encuentran esta asociación. En una cohorte que incluía 331 pacientes no diabéticos con genotipo 1, la resistencia a la insulina no se asoció con la respuesta pero sí la esteatosis hepatocitaria en el análisis multivariante. La interacción entre variables muy relacionadas como la esteatosis, la resistencia a la insulina o la obesidad, junto a que el índice HOMA es un marcador indirecto de la tasa de resistencia a la insulina, muy influido por la determinación de insulina en suero, método que aún no está estandarizado entre los principales fabricantes³¹, pueden explicar en parte estas discrepancias. Así, la resistencia a la insulina emerge como el factor más importante del huésped en la predicción de respuesta en pacientes no diabéticos tratados con la mejor opción disponible en el momento actual, peginterferón más ribavirina.

Conclusiones

El virus C promueve el desarrollo de resistencia a la insulina. La proteína del *core* induce la degradación del sustrato del receptor de la insulina por un mecanismo dependiente de genotipo. El estado de pérdida de sensibilidad a la insulina favorece la replicación viral, aumenta la progresión de la fibrosis y se asocia a una menor posibilidad de curación. La erradicación del virus durante y después del tratamiento se acompaña de un descenso de la resistencia a la insulina y posteriormente a una caída de la tasa de glucemia basal alterada y diabetes mellitus tipo 2.

Bibliografía

GH www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ● Muy importante

- Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126:840-8.
- Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem*. 2005;280:37481-8.
- De Gottardi A, Paziienza V, Pugnale P, Bruttin F, Rubbia-Brandt L, Juge-Aubry CE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:107-14.
- Choi SH, Park KJ, Ahn BY, Jung G, Lai MM, Hwang SB. Hepatitis C virus non-structural 5B protein regulates tumor necrosis factor α signaling through effects on cellular IkappaB kinase. *Mol Cell Biol*. 2006;26:3048-59.
- Paziienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology*. 2007;45:1164-71.
- Kim JS, He L, Qian T, Lemasters JJ. Role of the mitochondrial permeability transition in apoptotic and necrotic death after ischemia/reperfusion injury to hepatocytes. *Curr Mol Med*. 2003;3:527-35.
- Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology*. 2006;44:1648-55.
- Mirandola S, Realdon S, Iqbal J, Gerotto M, Dal Pero F, Bortoletto G, et al. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology*. 2006;130:1661-9.
- Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, Spano D, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology*. 2007;46:1009-15.
- Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*. 2004;165:1499-508.
- Romero-Gómez M, del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
- Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2004;41:132-8.
- Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, et al. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2008;38:348-53.
- Yoneda M, Saito S, Ikeda T, Fujita K, Mawatari H, Kirikoshi H, et al. Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in nonobese and nondiabetic patients. *J Viral Hepat*. 2007;14:600-7.
- Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 2007;42:411-23.

16. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29:1096-101.
17. Chen W, Wong T, Tomlinson G, Krahn M, Heathcote EJ. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *J Hepatol*. 2008;49:711-7.
18. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:416-23.
19. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norrkans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol*. 2002;37:837-42.
20. Gabriel A, Ziolkowski A, Radlowski P, Tomaszek K, Dziambor A. Hepatocyte steatosis in HCV patients promotes fibrosis by enhancing TGF-beta liver expression. *Hepatol Res*. 2008;38:141-6.
21. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuoka TA, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem*. 2005;280:847-51.
22. Vidali M, Tripodi MF, Ivaldi A, Zampino R, Occhino G, Restivo L, et al. Interplay between oxidative stress and hepatic steatosis in the progression of chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2008;48:399-406.
23. Lo Iacono O, Venezia G, Petta S, Mineo C, De Lisi S, Di Marco V, et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1181-91.
24. Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:82-7.
25. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, et al; Virahep-C Study Group. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45:80-7.
26. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2009;50:712-8.
27. Chu CJ, Lee SD, Hung TH, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:46-54.
28. Franceschini L, Marcolongo M, Bortoletto G, Alberti A, Gerotto M. A non-canonical interferon-alpha pathway through IRS-1, might be involved in the reduced antiviral therapy response in patients with insulin resistance and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009;50 Suppl 1:321A.
29. Romero Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2008;48:721-7.
30. Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2006;29:2462-6.
31. Miller WG, Thienpont LM, Van Uytendange K, Clark PM, Lindstedt P, Nilsson G, et al; Insulin Standardization Work Group. Toward standardization of insulin immunoassays. *Clin Chem*. 2009;55:1011-8.

Bibliografía recomendada

Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126:840-8.

Estudio de experimentación que demostró que la proteína del core del virus C era responsable del desarrollo de resistencia a la insulina en animales transgénicos.

Pazienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b

downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology*. 2007;45:1164-71.

Estudio experimental que constató las diferentes vías metabólicas implicadas en la degradación del sustrato del receptor de la insulina según el genotipo viral.

Romero-Gómez M, del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.

Estudio clínico que demostró el impacto negativo de la resistencia a la insulina en la tasa de curación en pacientes con genotipo 1 tratados con peginterferón y ribavirina.