

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E  
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM  
HEPATITE C CRÔNICA, NÃO DIABÉTICOS, NÃO  
CIRRÓTICOS, NÃO OBESOS: AVALIAÇÃO DO ÍNDICE  
HOMA-AD**

Dissertação de Mestrado

MATHEUS TRUCCOLO MICHALCZUK

Abril de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E  
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM  
HEPATITE C CRÔNICA, NÃO DIABÉTICOS, NÃO  
CIRRÓTICOS, NÃO OBESOS: AVALIAÇÃO DO ÍNDICE  
HOMA-AD**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como  
parte dos requisitos para obtenção  
do título de Mestre em Medicina

MATHEUS TRUCCOLO MICHALCZUK

ORIENTADOR: PROF. DR. MÁRIO REIS ÁLVARES-DA-SILVA

Abril de 2010

**M621p** Michalczuk, Matheus Truccolo

Prevalência de resistência insulínica e síndrome metabólica em pacientes com hepatite c crônica, não diabéticos, não cirróticos, não obesos: avaliação do índice HOMA-AD / Matheus Truccolo Michalczuk ; orient. Mário Reis Álvares-da-Silva. – 2010.

62 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Hepatite C crônica 2. Resistência à insulina 3. Síndrome X metabólica 4. Adiponectina 5. Prevalência I. Álvares-da-Silva, Mario Reis II. Título.

NLM: WC 536

## DEDICATÓRIA

Ao meu pai **Valdemar**, à minha mãe **Nelisa**, pelo amor, educação e exemplo.

À minha esposa, **Daniela**, pelo amor e apoio incondicional.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Mário Reis Álvares-da-Silva**, pelas oportunidades, confiança, paciência, conselhos e participação ativa em todos os momentos do projeto. Exemplo de dedicação e talento.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Profs. Drs. Hugo Cheinquer, Carlos Fernando Francesconi, Luiz Edmundo Mazzoleni, Ismael Maguilnik, Sérgio Gabriel Silva de Barros, Renato Fagundes e aos contratados deste Serviço, Drs. Ilton Vicente Stella, Helenice Pankowsky Breyer, Cristina Flores e Cristina Antonini Arruda.

Ao grupo de pesquisa, Dr. Alexandre de Araujo, Dr. Leonardo Perez Zeni, Camila Kappel, Ana Carolina Bragança, Dra. Stella Marini, Dra. Ana Maria Sandri, Dr. Oscar Birkhran.

Ao meu irmão, Thiago, pela amizade e incentivo constante.

Ao Sr. Fernando Augusto Soares, secretário do serviço de Gastroenterologia do HCPA e as Sras. Moema Goulart e Jamile Ladeira, secretárias do Programa de Pós-Graduação de Gastroenterologia da UFRGS, por seu auxílio.

Aos colegas de pós graduação, em especial aos que compartilharam o mesmo orientador e ajudaram de alguma maneira na realização desse projeto.

Ao Ministério da Educação pela Bolsa de Estudos Reuni, que propiciou a realização de atividades de grande valor junto aos estudantes de medicina da UFRGS.

## **SUMÁRIO**

### **LISTA DE ABREVIATURAS**

### **RESUMO**

### **ABSTRACT**

## **1. INTRODUÇÃO 1-9**

### **1.1. Resistência Insulínica e Síndrome Metabólica 1**

#### **1.1.2. Avaliação da Resistência Insulínica 3**

### **1.2. Hepatite C Crônica 4**

#### **1.2.1. Aspectos Gerais 4**

#### **1.2.2. Hepatite C Crônica e Complicações Metabólicas 5**

#### **1.2.3. Adipocinas e Hepatite C crônica 6**

#### **1.2.4. Avaliação de Resistência Insulínica considerando influência da Adiponectina 9**

## **2. JUSTIFICATIVA 10**

## **3. OBJETIVOS 11**

### **3.1. Objetivo Geral 11**

### **3.2. Objetivos Específicos 11**

## **4. POPULAÇÃO E MÉTODOS 12-18**

### **4.1. Delineamento do Estudo 12**

#### **4.2.1. Critérios de Inclusão 12**

#### **4.2.2. Critérios de Exclusão 12**

### **4.3. Variáveis em Estudo 13**

### **4.4. Procedimentos 13**

### **4.5. Análise Estatística 17**

4.6. Aspectos Éticos 18

4.7. Financiamento 18

**5. RESULTADOS 19-25**

**6. DISCUSSÃO 26-35**

**7. CONCLUSÕES 36**

**8. REFERÊNCIAS 37-43**

**9. ANEXOS**

**Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo HCV**

**Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo controle**



## LISTA DE ABREVIATURAS

CV – Carga viral

DHGN – Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica

DM – Diabetes Melito

GHE – Ambulatório de Gastroenterologia - Hepatites

GLUT - 4 - *Glucose Transporter 4*

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HCV – Vírus da Hepatite C

HOMA - IR – *Homeostatic Model Assesment – Insulin Resistance*

HOMA – AD - *Homeostatic Model Assesment - Adiponectin*

IDF - *International Diabetes Foundation*

IMC – Índice de massa corporal

IRS – 1 e 2 – Substrato do Receptor de Insulina 1e 2

ITG – Intolerância à Glicose

kDa - Kilodaltons

NCEP/ATP III - *National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III*

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

RI – Resistência Insulínica

RVS – Resposta Viroológica Sustentada

SM – Síndrome Metabólica

T2DM – Diabetes Melito tipo 2

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF  $\alpha$ – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose

## RESUMO:

A associação entre o vírus da hepatite C, síndrome metabólica (SM) e resistência insulínica (RI) tem sido demonstrada em diversos estudos. Porém, a presença de diabetes melito (T2DM), obesidade, cirrose e consumo regular de álcool são fatores que influenciam esta relação. Também o papel da adiponectina nesse cenário ainda é motivo de discussão.

**Objetivos:** Avaliar a presença de RI e SM em uma amostra bem selecionada de pacientes portadores de HCV e comparar a indivíduos não expostos ao vírus. Aferir os níveis séricos de adiponectina e calcular o índice HOMA-AD nessa amostra. Correlacionar HOMA-AD e HOMA-IR e avaliar a influência do genótipo, carga viral e fibrose na RI.

**População e Métodos:** Foram avaliados pacientes com HCV, idade < 60 anos, não diabéticos, não obesos, não cirróticos, com consumo de álcool <40 g/dia e comparados a indivíduos recrutados em banco de sangue. Portadores de outras hepatopatias, doença cardiovascular grave, neoplasias, imunossuprimidos, pacientes com insuficiência renal crônica, uso de drogas hipolipemiantes e grávidas foram excluídos. SM foi definida pelos critérios da ATP III e IDF e RI foi estimada por HOMA-IR e HOMA-AD.

**Resultados:** Foram incluídos 101 indivíduos, 81 com HCV e 20 não HCV. Os dois grupos foram similares em relação a gênero, raça, IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum e triglicerídeos. Os pacientes com HCV apresentavam média de idade mais elevada ( $p=0,02$ ). A mediana do HOMA-IR foi significativamente maior no grupo HCV - 1,93 (1,50-3,09) x 1,37 (0,92-2,25) com  $p=0,005$ , bem como a presença de RI, definida como  $\text{HOMA-IR} > 2,71$ , com

prevalência de 33% no grupo HCV x 5% nos não expostos ( $p=0,024$ ). Não foi encontrada diferença na prevalência de SM entre os grupos. Os níveis de adiponectina foram maiores no grupo HCV ( $p=0,009$ ). Não foi encontrada diferença no HOMA-AD entre os grupos ( $p=0,393$ ), e houve correlação entre o HOMA-IR e HOMA-AD – coeficiente de Spearman 0,632,  $p=0,002$ . Quanto às comparações dentro do grupo HCV, pacientes com carga viral (CV) elevada apresentaram índice HOMA-IR maiores ( $p=0,022$ ), enquanto os com fibrose leve x moderada ou com genótipo 3 x não 3 não demonstraram diferença com relação a RI.

Conclusão: Mesmo quando excluídos fatores de risco com potencial influência na RI e SM, a prevalência de RI é significativamente superior em pacientes portadores de HCV. Os níveis séricos de adiponectina foram maiores em indivíduos HCV, enquanto que o índice HOMA-AD foi similar em ambos os grupos. Houve forte correlação HOMA-IR e HOMA-AD. Novos estudos são necessários antes que se possa recomendar o uso de HOMA-AD nesta população.

## **ABSTRACT:**

The association between hepatitis C virus, metabolic syndrome (MS) and insulin resistance (IR) has been demonstrated in several studies. However, the presence of diabetes mellitus (T2DM), obesity, cirrhosis, and regular alcohol consumption are factors that influence this relationship. Also the role of adiponectin in this scenario is still controversial.

**Objectives:** To evaluate the presence of IR and MS in a carefully selected sample of patients with HCV and to compare them to subjects not exposed to the virus. Measure serum levels of adiponectin and calculate the HOMA-AD index in this sample. Correlate HOMA-AD vs HOMA-IR and evaluate the influence of genotype, viral load and fibrosis in RI.

**Population and Methods:** We evaluated patients with HCV, aged <60 years, non-diabetic, non-obese, non cirrhotic, with alcohol consumption <40 g / day and compared them with individuals recruited from the blood bank. Patients with other liver diseases, severe cardiovascular disease, cancer, immunosuppressed, chronic renal failure, use of lipid-lowering drugs and pregnant women were excluded. MS was defined by the criteria the ATP III and IDF and IR was estimated by HOMA-IR and HOMA-AD.

**Results:** We included 101 subjects, 81 with HCV and 20 non-HCV. The two groups were similar regarding gender, race, BMI, waist circumference, fasting glucose and triglycerides. Patients with HCV had a higher mean age ( $p = 0.02$ ). Median HOMA-IR was significantly higher in HCV group - 1,93 (1,50-3,09) vs 1,37 (0,92-2,25) with  $p$  value = 0,005. As the presence of RI, defined as  $\text{HOMA-IR} > 2.71$ , with a prevalence of 33% x 5% ( $p = 0,024$ ). The prevalence

of MS was similar within the groups. Adiponectin levels were higher in HCV ( $p = 0.009$ ). No difference was found in HOMA-AD between the groups ( $p = 0.393$ ), and there were correlation between the HOMA-IR and HOMA-AD - Spearman coefficient 0.632,  $p = 0.002$ . In the comparisons within the group HCV, patients with high viral load (CV) showed higher HOMA-IR ( $p = 0.022$ ), while those with moderate vs mild fibrosis or with genotype 3 vs non 3 found no difference within the HOMA-IR index.

Conclusion: Even when excluding risk factors with potential influence on the IR and MS, the prevalence of IR was significantly higher in patients with HCV. Serum levels of adiponectin were higher in HCV patients, whereas HOMA-AD was similar in both groups. There was a strong correlation between HOMA-IR and HOMA-AD. Further studies are needed before we can recommend the use of HOMA-AD in this population.

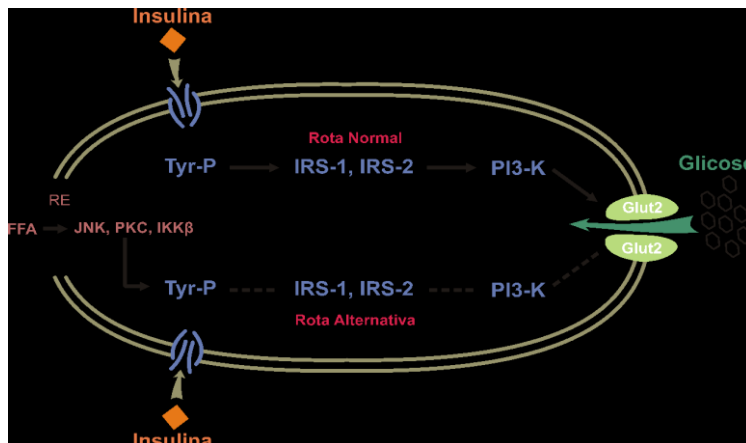
# 1. INTRODUÇÃO:

## 1.1. Resistência Insulínica e Síndrome Metabólica:

O estado de resistência insulínica (RI) é caracterizado pela falha da insulina em manter efeito satisfatório sobre o metabolismo da glicose, devido à reduzida capacidade na captação desse substrato energético pelos tecidos sensíveis à insulina. Na tentativa de compensar tal quadro, níveis suprafisiológicos de insulina são secretados pelas células  $\beta$  pancreáticas<sup>1</sup>.

A ação da insulina inicia com a ligação da mesma ao receptor na superfície da célula alvo, que é composto por duas subunidades,  $\alpha$  e  $\beta$ . Esta ligação promove a ativação da unidade  $\beta$ , induzindo a fosforilação do receptor, que então ativa outros substratos, inicialmente, os substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). A sinalização então é propagada por uma rede de fosforilação que termina com a translocação do transportador de glicose *Glucose Transporter 4* (GLUT-4) citoplasmático para a membrana celular, o que permite o influxo de glicose para o ambiente intracelular<sup>1</sup>, ver figura 1.

Figura 1. Rotas de ação da insulina para permitir o influxo de glicose ao ambiente intracelular.



A hiperinsulinemia é o principal fator para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM)<sup>2</sup>. O estado de hiperinsulinemia leva a aumento da lipólise, e conseqüentemente maior oferta de ácidos graxos ao fígado, excedendo sua capacidade de oxidação. Esta concentração aumentada de ácidos graxos livres promove ativação dos mecanismos de morte celular e fibrogênese criando um estado pró-apoptótico, com desestabilização de lisossomos e lesão mitocondrial, induzindo alteração em diversos tecidos, entre eles o próprio fígado, rins e endotélio<sup>3</sup>.

A associação de fatores de risco, incluindo obesidade central, baixos índices de HDL - colesterol, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica e alteração nos níveis glicêmicos compõem o quadro de SM. Há ainda discussão sobre a caracterização da SM como uma entidade nosológica independente ou uma constelação de fatores de risco. Sua presença aumenta o risco do desenvolvimento de doenças cardiopulmonares, metabólicas, digestivas, hepáticas e, inclusive, algumas neoplasias<sup>4,5</sup>.

A prevalência dessa patologia apresenta relação diretamente proporcional à idade, e vem aumentando de modo exponencial nos últimos anos devido à verdadeira epidemia de obesidade. Cerca de 27% da população americana entre 20 e 74 anos preenche critérios para SM<sup>6</sup>. Dados brasileiros derivados de estudo populacional realizado em Vitória, ES, demonstram prevalência de 25,4% dessa condição<sup>7</sup>.

Existem diferentes definições para SM, o que leva a dificuldades na interpretação dos estudos acerca deste assunto. As duas definições mais utilizadas são as propostas pela *International Diabetes Foundation (IDF)*<sup>8</sup> e

pela *National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel* (NCEP/ATP III)<sup>9</sup>.

Pelos critérios da IDF, a obesidade central é elemento essencial para a caracterização da SM, com diferentes pontos de corte para aferição da circunferência abdominal (CA) de acordo com o gênero. Além da CA, devem estar presentes mais dois critérios. Já pelas recomendações da ATP III, o preenchimento de três critérios, independente da presença ou não de obesidade central, fazem o diagnóstico de SM.

#### **1.1.2. Avaliação da Resistência Insulínica:**

O método utilizado na maioria dos estudos para aferição da RI é o HOMA-IR, modelo matemático descrito inicialmente em 1985, que avalia a RI através dos níveis basais de glicose e insulina. Apresenta boa correlação com o *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico, método considerado padrão para avaliar RI<sup>10</sup>.

Há grande discussão sobre quais são os níveis considerados normais do HOMA-IR, ou seja, a partir de que valor há resistência insulínica. Marchesini e colaboradores sugerem ponto de corte de 3 para considerarmos a presença de RI<sup>11</sup>. Estudo de Geloneze e colaboradores, realizado em população brasileira, identificou como ponto de corte valor de HOMA-IR 2,71, representando o percentil 90 da população estudada, sugerindo que valores acima deste nível signifiquem RI<sup>12</sup>.



## **1.2. Hepatite C Crônica:**

### **1.2.1. Aspectos Gerais:**

O vírus da hepatite C (HCV) pertence ao gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviridae*, e tem o genoma constituído por uma fita simples de RNA. Há uma grande variedade na sequência genômica do HCV, que pode ser dividida em seis grupos principais, chamados genótipos, com diversos subgrupos. No Brasil, os genótipos mais frequentes são o 1, 2 e 3<sup>13,14,15</sup>. A cronificação da hepatite C ocorre em torno de 80% dos indivíduos infectados<sup>15</sup>.

A hepatite C crônica é a doença hepática mais prevalente no mundo, sendo responsável por 8.000 a 13.000 mortes por ano. Nos Estados Unidos, estima-se que o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) esteja presente em 1,6% da população, enquanto o RNA do HCV tem uma prevalência de 1,3%<sup>4</sup>. Não há dados precisos sobre a prevalência da hepatite C crônica no Brasil, mas estima-se que seja entre 1-2%<sup>13,14,15</sup>.

A transmissão do HCV ocorre principalmente por exposição parenteral ao vírus. As principais fontes de contágio são o uso de drogas endovenosas e transfusões de sangue, especialmente as realizadas antes de 1992, quando foi instituída a triagem do anticorpo anti-HCV nos bancos de sangue. Outras maneiras de contágio são a transmissão perinatal, exposição a tatuagens ou *body piercings*, risco ocupacional, pacientes em hemodiálise e promiscuidade sexual. O risco de transmissão sexual é extremamente baixo<sup>16</sup>, porém há relatos recentes de surtos hepatite C aguda em determinadas populações, como homossexuais masculinos com atividade sexual de alto risco<sup>17</sup>.

Surpreendentemente, a prevalência de HCV é elevada em alcoolistas sem outro fator de risco aparente<sup>18</sup>.

### **1.2.2. Hepatite C crônica e complicações metabólicas:**

O fígado é um órgão essencialmente metabólico, e tem importante papel na regulação do sistema endócrino, atuando no metabolismo de carboidratos, lipídios, proteínas e hormônios. Não surpreende, portanto, que hepatopatias influenciem no desenvolvimento de diversas doenças endócrinas. Um exemplo é a infecção crônica pelo HCV, associada à maior prevalência de intolerância à glicose (ITG) e diabetes melito (DM), através de mecanismos que envolvem aumento da RI e disfunção de células  $\beta$  pancreáticas<sup>19</sup>.

A prevalência de DM é cerca de 2 a 3 vezes maior em pacientes portadores de hepatite C crônica quando comparados a indivíduos saudáveis ou portadores de hepatite B. Um possível mecanismo está no fato de que o HCV, especialmente o genótipo 3, por efeito citopático direto, induz esteatose hepática. Nestes pacientes níveis elevados de ferritina e TNF  $\alpha$  acrescentariam estímulo maior à lesão celular. Evidências clínicas atestam esta relação, pois estudos demonstram melhora na resistência insulínica e na esteatose após tratamento bem-sucedido do HCV, com resposta virológica sustentada (RVS)<sup>20</sup>.

Estudos em animais e em espécimes de biópsia sugerem que os mecanismos para a indução da resistência insulínica secundária ao HCV ocorram através da inibição da sinalização do IRS-1 e IRS-2 via citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNF $\alpha$ , impedindo a ativação do GLUT-4<sup>21,22</sup>.

Trabalho realizado em nosso meio demonstrou associação entre HCV e RI em pacientes não cirróticos, não diabéticos, com IMC abaixo de 34 quando

comparados a controles. Este mesmo estudo sugere haver uma possível influência do genótipo 3 na gênese da RI hepática<sup>23</sup>. Moucari e colaboradores estudaram 600 pacientes, 500 com hepatite C crônica e 100 com hepatite B crônica, e concluíram que a RI é característica específica da infecção crônica pelo vírus C, estando associada aos genótipos 1 e 4, carga viral elevada e fibrose avançada<sup>24</sup>.

A RVS difere de acordo com os genótipos do HCV, sendo maior nos pacientes com genótipo 2, intermediária no genótipo 3 e menor no genótipo 1. Dentre os pacientes com genótipo 3 e alta carga viral, que costumam ter mais esteatose, observa-se menor RVS, pois há maior recidiva pós-tratamento. De fato, a esteatose influencia na resposta imune inata ao vírus C, reduzindo a expressão dos genes de resposta ao interferon. Isto diminui o estado antiviral, e condiciona menor resposta terapêutica. Esse fato vem sendo demonstrado em recentes estudos, onde a presença de RI e esteatose está relacionada com menores taxas de resposta ao tratamento, bem como à progressão mais rápida de fibrose hepática<sup>25,26,27,28</sup>.

Recente ensaio clínico avaliou o uso de metformina para manejo da RI em pacientes com HCV genótipo 1 durante o tratamento utilizando interferon peguilado e ribavirina. Não foi demonstrada diferença entre o grupo intervenção e controle em termos de RVS, porém, na análise do subgrupo de mulheres, essa diferença pode ser observada<sup>29</sup>.

### **1.2.3 Adipocinas e hepatite C crônica:**

As adipocinas, citocinas originadas do tecido adiposo, são moléculas altamente ativas que desempenham importante papel em nível local e

sistêmico. O tecido adiposo ectópico (gordura visceral, epicárdica e mediastinal) representa um tecido disfuncional, mais propenso à inflamação, que contribui de maneira significativa para a patogênese dos distúrbios metabólicos presentes na obesidade, principalmente pela maior produção de citocinas inflamatórias. No contexto das hepatopatias, o tecido adiposo visceral apresenta papel fundamental, pois a liberação de citocinas nesse sítio chega facilmente ao fígado através da circulação portal<sup>30</sup>.

As representantes de maior relevância das adipocinas são a leptina e adiponectina, expressadas principalmente no tecido adiposo subcutâneo. A primeira tem papel na regulação do gasto energético, ingestão alimentar e adiposidade. Apresenta papel crucial na manutenção do peso. As alterações dinâmicas na leptina plasmática funcionam como sensor do balanço energético e influenciam as vias da regulação e consumo de energia. Muitos dos efeitos da leptina são mediados por sua relação com a insulina<sup>31</sup>. Além destes mecanismos, a leptina também é responsável pela ativação de células estreladas hepáticas e secreção de citocinas inflamatórias, acelerando desta forma o processo fibrogênico. Já a adiponectina promove a apoptose e limita a ativação das células estreladas. Exerce efeito de sensibilização à ação da insulina no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, apresentando efeito hepatoprotetor e antifibrogênico, além de estimular o metabolismo lipídico, retardando a evolução da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Há evidências de uma relação diretamente proporcional entre os níveis de leptina e RI, enquanto que com a adiponectina, isso parece ocorrer de forma inversa<sup>32,33</sup>.

A adiponectina é uma proteína de 30 Kilodaltons (kDa), abundante na circulação, que apresenta-se na concentração de 3-30 µg/ml em indivíduos saudáveis. Atua através da ligação com dois receptores, AdipoR1, presente principalmente no músculo esquelético, e AdipoR2, com grande expressão hepática<sup>30,34</sup>.

A adiponectina está diminuída de forma significativa em indivíduos com obesidade central e em estados de resistência insulínica, como diabetes melito tipo 2 (T2DM) e aterosclerose. Em modelos experimentais de NASH, a administração de adiponectina reduz o grau de necroinflamação e esteatose, principalmente pela inibição do TNF $\alpha$ <sup>30</sup>.

Alguns estudos têm investigado o papel das adipocinas na hepatite C crônica, tentando estabelecer uma ligação entre infecção viral, esteatose e distúrbios metabólicos. A relação entre HCV e adiponectinemia, porém, ainda é controversa. Se alguns sugerem que níveis séricos de adiponectina são iguais ou maiores em pacientes com hepatite C crônica<sup>35,36,37,38,39,40,41,42</sup>, por outro lado, níveis séricos diminuídos têm sido encontrados por outros autores<sup>33,43,44,45</sup>. No Brasil, não há estudos que tenham avaliado a relação entre adiponectinemia e hepatite C crônica.

Palmer e colaboradores demonstraram que níveis elevados de adiponectina estão associados à presença de resposta imune celular contra o vírus C, indicando possível papel desta citocina na regulação imunológica na hepatite C crônica<sup>46</sup>.

#### **1.2.4. Avaliação de Resistência Insulínica considerando a influência da Adiponectina:**

Um novo índice para avaliação de RI, o HOMA-AD, determinado pelo produto da insulina e glicose de jejum dividido pela adiponectina foi testado por Matsuisa e colaboradores em população oriental com diferentes níveis de glicemia (euglicêmicos, disglucêmicos e pacientes com T2DM). Esse índice demonstrou boa correlação com a sensibilidade à insulina, aferida pelo clamp hiperinsulinêmico euglicêmico, e, em pacientes com níveis de glicose elevados, apresentou melhor desempenho que o HOMA-IR<sup>47</sup>. Os autores sugerem que esse modelo seja testado em outras etnias, já que há variação na RI e níveis de adiponectina nas diferentes populações, e o estudo incluiu apenas japoneses. O HOMA – AD ainda não foi testado em população com hepatite C crônica, tanto no Brasil, como no exterior.

## **2. JUSTIFICATIVA:**

Pacientes com HCV parecem ter maior prevalência de DM, RI e SM quando comparados à população em geral, o que tem sido demonstrado através de estudos em diversos países, e isto pode exercer influência negativa sobre a evolução e controle da infecção pelo HCV. As adipocinas, dado seu papel central na homeostase da glicose e dos lipídios, devem exercer influência nessa relação. No entanto, o comportamento das adipocinas neste cenário ainda não está completamente esclarecido. Nos trabalhos até então realizados, via de regra, não há uma seleção cuidadosa de pacientes, não sendo controlados fatores de risco potencialmente confundidores dos resultados, tais como obesidade, DM, consumo de álcool, cirrose e mesmo uso de medicações.

Avaliar em uma população adequadamente selecionada de pacientes portadores de HCV, em comparação a indivíduos não expostos ao vírus, a prevalência de SM e RI, e, especialmente a adiponectinemia, pode auxiliar no manejo da infecção viral. A estimativa da resistência insulínica por HOMA-IR, por outro lado, é amplamente difundida, mas não isenta de críticas. Desta forma, há espaço para a avaliação de outros métodos de aferição desta condição metabólica – no caso, o HOMA-AD. Até o momento, não há estudos que tenham comparado HOMA-IR e HOMA-AD em portadores de infecção pelo HCV.

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1. Objetivo principal:**

Avaliar a prevalência de resistência insulínica e síndrome metabólica em uma amostra selecionada de pacientes portadores de HCV, sem tratamento prévio ou atual, cirrose, diabetes melito, consumo de álcool excessivo (>40g ao dia) e/ou obesidade.

#### **3.2 Objetivos específicos:**

3.2.1. Comparar a prevalência de resistência insulínica, através do índice HOMA –IR, e de síndrome metabólica, pelos critérios da IDF e ATP III, em pacientes não-tratados, portadores de hepatite C crônica e indivíduos não expostos ao vírus da hepatite C.

3.2.2. Avaliar a correlação síndrome metabólica e resistência insulínica em pacientes portadores de hepatite C crônica e indivíduos não expostos.

3.2.3. Comparar os níveis de adiponectina em pacientes com hepatite C crônica e indivíduos não expostos ao vírus.

3.2.4. Determinar o índice HOMA-AD em pacientes portadores de infecção por hepatite C e indivíduos não expostos.

3.2.5. Avaliar a correlação entre HOMA-IR e HOMA-AD em pacientes portadores de hepatite C crônica e indivíduos não expostos.



## **4. POPULAÇÃO E MÉTODOS:**

### **4.1. Delineamento do Estudo:**

Foi realizado um estudo transversal no período de julho de 2008 a dezembro de 2009, em pacientes ambulatoriais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### **4.2. Critérios de Inclusão:**

Foram incluídos consecutivamente pacientes provenientes do Ambulatório de Gastroenterologia – Hepatites (GHE) do HCPA, com idade entre 18 e 60 anos, portadores de infecção crônica pelo HCV, confirmada por ELISA III e HCV-RNA-PCR, virgens de tratamento, independente dos níveis de aminotransferases e do genótipo.

O grupo não exposto foi formado por doadores de sangue recrutados no Banco de Sangue do HCPA, apresentando sorologias para hepatite B e C, além de exame anti-HIV negativo, após a leitura do Termo de Esclarecimento Livre-Esclarecido (TCLE – ver Anexo 1) e a concordância com a participação no projeto.

### **4.2. Critérios de Exclusão:**

Foram excluídos os pacientes com evidências clínicas, laboratoriais e/ou anatomopatológicas de doença hepática não associada ao HCV, bem como os portadores de cirrose, doença pancreática, doença cardiovascular grave e insuficiência renal crônica em hemodiálise. Também foram excluídos indivíduos obesos (IMC > 30), aqueles com consumo excessivo atual de álcool (>40g /dia), os portadores de DM, e ainda, os usuários de corticoides, outros

imunossupressores ou agentes hipolipemiantes. Foram ainda excluídos os portadores de doença maligna atual, aqueles com infecções em atividade, e os transplantados de órgãos, bem como as gestantes.

Para doar sangue no banco de sangue do HCPA os pacientes devem ter entre 18 e 60 anos, pesar mais de 50 Kg, gozar de boa saúde, apresentar documento com foto, não estar em jejum, respeitar intervalo de 3 meses pós parto normal ou 6 meses pós cesárea. Os empecilhos para doação de sangue são gravidez ou amamentação, uso de drogas, estado gripal, história de doença de Chagas ou hepatite após os 10 anos de idade, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica grave, comportamento sexual de risco e uso de álcool 4 horas antes do momento da doação.

### **4.3. Variáveis em estudo**

As seguintes variáveis foram avaliadas: idade, sexo, cor, antropometria, presença de SM pelos critérios ATP III e IDF, RI (aferida através do índice HOMA-IR e HOMA-AD), níveis séricos de adiponectina, genotipagem, carga viral do HCV e grau de fibrose na biópsia hepática.

### **4.4. Procedimentos**

Os seguintes procedimentos foram realizados nos dois grupos em estudo:

#### **4.4.1. Antropometria**

A medida da CA foi aferida com o uso de uma fita métrica não extensível no ponto médio entre a crista ilíaca ântero-superior e a última costela, com o

paciente em pé, braços posicionados ao longo do corpo, na fase expiratória da respiração.

Foram aferidos peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC). O IMC foi calculado, de acordo com a fórmula proposta pelo comitê da FAO/OMS em 1985, a partir do peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura em metros.

#### **4.4.2. Diagnóstico de Diabetes Melito**

A avaliação da homeostase da glicose foi feita através dos resultados dos testes de glicemia (após 12 horas de jejum) e teste oral de tolerância à glicose (TOTG) 2 horas após administração de 75 gramas de glicose, seguindo dados da OMS. Ver tabela 1.

A dosagem da glicemia foi realizada pelo método colorimétrico enzimático.

Nos pacientes sem disponibilidade de TOTG, foram analisadas duas medidas de glicose em jejum para exclusão de DM.

Tabela 1. Critérios Diagnósticos para Diabetes Melito

	<b>Glicemia de jejum</b>	<b>Glicemia pós TOTG 2h</b>
<b>Diabetes</b>	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl
<b>Tolerância diminuída à glicose</b>	< 126 mg/dl	140-199 mg/dl
<b>Intolerante de jejum</b>	101-125 mg/dl	< 140 mg/dl
<b>Normal</b>	≤ 100 mg/dl	< 140 mg/dl

#### 4.4.3. Diagnóstico de Síndrome Metabólica

Para avaliar presença da Síndrome Metabólica foram utilizados os critérios propostos pela IDF e ATP III, descritos abaixo:

De acordo com os critérios da IDF é obrigatória a presença de obesidade central, caracterizada como CA > 94 cm para homens e > 80 cm para mulheres, além de dois dos seguintes critérios: triglicerídeos >150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia, HDL colesterol <40 mg/dL para homens, <50 mg/dL para mulheres ou tratamento para HDL baixo, pressão arterial sistólica >130 mmHg, pressão arterial diastólica >85 mmHg, ou uso de anti-hipertensivos, glicemia de jejum >100 mg/dL, ou diagnóstico prévio de T2DM.

Os critérios atuais da ATP III definem a SM pela presença de três dos cinco critérios: obesidade central, definida como circunferência abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres, triglicerídeos ≥150 mg/dL ou

tratamento para hipertrigliceridemia, HDL colesterol <40 mg/dL para homens e <50 mg/dL para mulheres, ou tratamento farmacológico para HDL baixo, pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg ou tratamento anti-hipertensivo, glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL, ou uso de medicações para DM.

#### **4.4.5. Avaliação do HOMA-IR e HOMA-AD:**

A insulina sérica foi dosada através do método de eletroquimioluminescência (aparelho Modular E-170 - Roche), em mU/ml, após jejum de 12 horas, para cálculo posterior do índice HOMA-IR e HOMA-AD, utilizado para estimar resistência insulínica periférica. Foi estabelecido o diagnóstico de RI quando o HOMA-IR > 2,71. O HOMA-IR foi determinado pelo produto da insulina (mU/mL) e da glicemia (mg/dL), dividido por 405. Já o HOMA-AD foi obtido pelo produto da insulina (mU/mL) e da glicemia (mg/dL), dividido pela adiponectina (mcg/ml).

#### **4.6. Dosagem de Adiponectina no soro:**

A adiponectinemia foi avaliada pelo método imunoenzimático (ELISA) através de kits comerciais (*Adiponectin ELISA Kit, HU BioSource<sup>TM</sup>*).

#### **4.4.7. Grau de fibrose hepática:**

Todos os portadores de HCV foram submetidos à punção biópsia hepática, de acordo com a rotina do ambulatório GHE, independente do nível de transaminases. Para classificação da fibrose, foram utilizados os critérios de METAVIR, que estratifica os graus de fibrose em: grau 0 como ausência de fibrose, grau I como fibrose periportal, grau II como septos porta-veia centro lobular, grau III como septos porta-porta, grau IV como cirrose.

Para os propósitos do estudo, os graus de fibrose foram subdivididos em fibrose leve, para os pacientes com F0 e F1, e fibrose moderada, para pacientes com F2 e F3.

#### **4.4.8. Carga viral:**

A carga viral do HCV foi avaliada pelo método de PCR em tempo real.

#### **4.4.9. Genotipagem:**

Os genótipos foram avaliados pelo método PCR e análise dos fragmentos após digestão com enzimas de restrição (método RFLP).

#### **4.5. Análise Estatística:**

Os dados foram descritos como média +/- desvio-padrão para variáveis com distribuição normal e, mediana e intervalo interquartilico para variáveis assimétricas. Para os testes paramétricos foi utilizado teste T de Student, para os não paramétricos, U Mann-Withney, conforme a distribuição da variável (normal ou não) e homogeneidade da variância. Variáveis categóricas foram comparadas por teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As correlações entre variáveis foram aferidas pelo coeficiente de Pearson ou Spearman, dependendo da distribuição da variável (normal ou não). O nível de significância adotado foi de 5%.

#### **4.6. Aspectos Éticos:**

O presente estudo foi aprovado pelo CEP – HCPA e está inscrito sob o número 07-468.

Todos os indivíduos foram informados dos propósitos do estudo, e, incluídos apenas os que consentirem por escrito em participar do mesmo (anexo1).

#### **4.8. Financiamento:**

O presente estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com custo total de R\$ 2.540,00 (dois mil quinhentos e quarenta reais).

## 5. RESULTADOS:

Inicialmente, 112 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica preencheram os critérios de inclusão do estudo. No seguimento ambulatorial, foram excluídos 31 indivíduos. Destes, 17 por não retornarem para a coleta de exames, 12 por diagnóstico de cirrose à biópsia hepática, um paciente em que foi diagnosticada a presença de anti - HIV, e uma com neoplasia de colo uterino. Portanto, foram incluídos 81 pacientes no grupo HCV para a análise final. Também foram avaliados 20 doadores de sangue, não expostos ao vírus HCV, que preencheram os critérios do estudo.

Em relação às características dos pacientes com HCV avaliados, a média de idade foi de 46,3 anos ( $\pm$  8,63), 40 eram homens (49,4%) e 73 de cor branca (90,1%). A média do IMC foi de 24,55 ( $\pm$  2,78) e a da CA foi de 89,70 cm ( $\pm$  8,46). Em relação ao genótipo, 60 apresentavam genótipo 1 (75%), 3 genótipo 2 (3,7%) e 17 genótipo 3 (21,3%).

Quanto à fibrose hepática, 57 pacientes - 70,4% - apresentavam grau leve (METAVIR F0/F1) e 24 indivíduos -29,6%- fibrose moderada (METAVIR F2/F3). A média da carga viral foi 2.531.307,27 UI/ml.

Quanto às características gerais dos 20 indivíduos não expostos ao vírus da hepatite C, seis eram homens (30%), dezoito de cor branca (90%), com média de idade de 39,1 anos ( $\pm$  11,35). Apresentavam média de IMC 24,99 ( $\pm$  2,52), e média da CA de 91,17 cm ( $\pm$  6,42).

A média da glicemia em jejum dos casos foi de 93,01 mg/dL ( $\pm$  9,77). Nos indivíduos do grupo comparação, a média da glicemia foi de 88,95 mg/dL



( $\pm 10,78$ ),  $p=0,106$ . Já a média dos níveis de insulina dos casos foi de  $10,60 \mu\text{UI/mL}$  ( $\pm 6,90$ ) e  $6,93 \mu\text{UI/mL}$  ( $\pm 3,31$ ) no grupo comparação,  $p=0,023$ .

As características gerais da população estudada são demonstradas na tabela 2:

Tabela 2: Características demográficas da amostra estudada:

<b>Variável</b>	<b>HCV (n 81)</b>	<b>Não HCV (n 20)</b>	<b>P</b>
<b>Idade em anos (média)</b>	46,33 ( $\pm$ 8,63)	39,1 ( $\pm$ 11,35)	0,02
<b>Sexo masculino (n)</b>	40 (49,4%)	6 (30%)	NS
<b>Cor (branca)</b>	73 (90,1%)	18 (90%)	NS
<b>Hipertensos</b>	9 (11,5%)	3 (15%)	NS
<b>IMC (média)</b>	24,55 ( $\pm$ 2,78)	24,99 ( $\pm$ 2,52)	NS
<b>CA em cm (média)</b>	89,70( $\pm$ 8,46)	91,17 ( $\pm$ 6,42)	NS
<b>Triglicerídeos em mg/dl (mediana)</b>	95,5 (62,75-119,5)	113,0 (70,0-161,5)	NS
<b>Colesterol Total em mg/dl (média)</b>	165,2 ( $\pm$ 33,98)	198,9 ( $\pm$ 40,49)	NS
<b>HDL em mg/dl (média)</b>	52,64 ( $\pm$ 15,93)	59,3 ( $\pm$ 17,96)	NS
<b>Glicemia em mg/dl (média)</b>	93,01 ( $\pm$ 9,77)	88,95 ( $\pm$ 10,78)	NS
<b>Insulina em <math>\mu</math>UI/mL (média)</b>	10,60 ( $\pm$ 6,90)	6,92 ( $\pm$ 3,31)	0,023

Com relação à resistência insulínica, aferida pelo HOMA-IR, a mediana nos casos foi de 1,93 com intervalo interquartilico de 1,50 - 3,09. Já nos indivíduos não expostos, a mediana do HOMA-IR foi 1,37 e o respectivo

intervalo entre 0,92 - 2,25, demonstrando diferença estatisticamente significativa, com  $p=0.005$ .

Considerando o ponto de corte proposto para RI, através do HOMA-IR > 2,71, a prevalência de RI nos pacientes HCV foi de 33% ( $n = 27$ ), enquanto que nos doadores de sangue, apenas um indivíduo apresentava RI (5%)  $p=0,024$ .

Com relação à SM, pelos critérios da ATP III, a prevalência nos casos foi de 17,1% e nos controles 15%, com  $p=0,999$ . Também não ocorreu diferença quando analisada a presença de SM pelos critérios IDF, com 18,9% nos casos e 15% nos controles,  $p=0,999$ .

Foi calculado o Índice de concordância kappa entre critérios IDF e ATP III, com valor de 0,89;  $p<0,0001$ . Portanto, com o objetivo de facilitar a organização dos dados, utilizamos os critérios do IDF como padrão no restante dos resultados.

Nos pacientes com HCV e SM a mediana do HOMA-IR foi de 3,65 e intervalo interquartílico entre 2,60 e 5,28. Já nos pacientes HCV sem SM a mediana do HOMA-AD foi de 1,88, com intervalo interquartil entre 1,51 e 2,76,  $p<0,001$ .

Em comparação aos casos e grupo não exposto, ambos sem SM, a mediana do HOMA-IR e intervalo interquartil foi de 1,88 (1,48-2,77) e 1,27 (0,89-1,93), respectivamente, com  $p=0,004$ .

Foi possível determinar os níveis séricos de adiponectina em 21 pacientes HCV, com mediana de 17,005  $\mu\text{g/ml}$  e intervalo interquartílico entre 8,93 e 32,52. Já nos 10 indivíduos não expostos, a mediana da adiponectina foi

7,60 µg/ml, com intervalo interquartilico entre 3,16 e 13,57, demonstrando diferença estatisticamente significativa, com  $p=0,009$ .

Com relação ao HOMA-AD, os casos apresentaram mediana e intervalo interquartilico de 56,7 (23,03 - 115,57), enquanto que nos controles 60,35 (50,1 – 183,5), com  $p=0,393$ .

Quando avaliamos o grupo HCV, com relação a RI e características da infecção viral, o índice HOMA-IR em pacientes com fibrose moderada não foi diferente do que nos com fibrose leve, 2,83 (1,57- 3,87) x 1,88 (1,50-2,70) –  $p=0,053$ , porém houve forte tendência à significância estatística. Quando comparados em relação à carga viral, pacientes com HCV-RNA >400.000 UI/mL apresentaram índice de HOMA-IR mais elevado em relação à carga viral baixa: 2,13(1,69-3,52) x 1,51(1,09-2,22) –  $p=0,022$ . Na comparação entre os genótipos 3 e não 3, ocorreu diferença estatisticamente significativa com relação a RI. Nos pacientes com genótipo 3, o HOMA-IR foi 1,96 (1,53-3,09), enquanto que nos com genótipo não 3, 1,74 (1,39-3,31),  $p= 0,514$ .

A correlação entre o HOMA-IR e HOMA-AD foi verificada através do método de Spearman, e apresentou índice de 0,632 com  $p=0,002$ , no grupo HCV; 0,806 com  $p=0,005$ , considerando apenas os não expostos ao HCV, e 0,588 com  $p<0,0001$  em todos os indivíduos, demonstrando haver correlação entre as medidas do HOMA-IR e HOMA-AD.

Tabela 3: Resistência insulínica e síndrome metabólica em portadores de HCV e indivíduos não expostos:

	<b>HCV</b> <b>n=81</b>	<b>Intervalo</b> <b>Interquartílico</b>	<b>Não HCV</b> <b>n=20</b>	<b>Intervalo</b> <b>Interquartílico</b>	<b>P</b>
<b>HOMA-IR</b>	1,93	1,50 - 3,09	1,37	0,92 – 2,25	0,005
<b>RI(HOMA-IR&gt;2,71)</b>	27 (3%)		01 (5%)		0,024
<b>SM ATP III</b>	13 (17,1%)		3 (15%)		NS
<b>SM IDF</b>	14 (18,9%)		3 (15%)		NS

Tabela 4: Adiponectina e HOMA-AD em pacientes portadores de HCV e indivíduos não expostos:

	<b>HCV</b> <b>n=21</b>	<b>Intervalo</b> <b>Interquartílico</b>	<b>Não HCV</b> <b>n=10</b>	<b>Intervalo</b> <b>Interquartílico</b>	<b>p</b>
<b>Adiponectina</b>	17,00	8,93 - 32,52	7,60	3,16 - 13,57	0,009
<b>HOMA-AD</b>	56,7	23,03 - 115,57	60,35	50,1 – 183,5	NS

Tabela 5: HOMA-IR em pacientes HCV+ com fibrose leve x fibrose moderada

	<b>Fibrose leve</b> <b>n = 57</b>	<b>Intervalo</b> <b>Interquartil</b>	<b>Fibrose moderada</b> <b>n = 24</b>	<b>Intervalo</b> <b>Interquartil</b>	<b>P</b>
<b>HOMA-IR</b>	1,88	1,50-2,70	2,83	1,57 - 3,87	0,053

Tabela 6: HOMA-RI em pacientes HCV+ com CV>400.000 x CV<400.000

	<b>CV&gt;400.000</b>	<b>Intervalo</b>	<b>CV&lt;400.000</b>	<b>Intervalo</b>	<b>P</b>
	<b>n = 43</b>	<b>Interquartil</b>	<b>n = 16</b>	<b>Interquartil</b>	
<b>HOMA-IR</b>	2,13	1,69 – 3,52	1,51	1,09 – 2,22	0,022

Tabela 7: HOMA-IR em pacientes com G3 x GN3

	<b>Genótipo 3</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Genótipo não 3</b>	<b>Intervalo</b>	<b>P</b>
	<b>n = 17</b>	<b>Interquartil</b>	<b>n = 63</b>	<b>Interquartil</b>	
<b>HOMA-IR</b>	1,74	1,39 – 3,31	1,96	1,53 – 3,09	0,514

## 6. DISCUSSÃO:

### 6.1. Com relação ao desenho do estudo:

O presente estudo teve como objetivo avaliar as relações entre RI, SM e níveis séricos de adiponectina em pacientes com hepatite C crônica, comparados a indivíduos não expostos ao HCV, restringidos os fatores de confusão tradicionalmente associados a essas complicações. A tentativa de controlar tais fatores de confusão visou avaliar a influência apenas do HCV no desenvolvimento de resistência insulínica e síndrome metabólica.

A idade limite dos indivíduos incluídos foi 60 anos, devido ao fato de que a SM e os distúrbios do metabolismo da glicose apresentam maior prevalência em faixas etárias mais elevadas. Da mesma forma, os obesos foram excluídos. Como o fígado é órgão central no metabolismo da glicose e cirróticos apresentam alterações da glicemia independente do HCV, estes também não participaram do estudo. Da mesma forma, consumo excessivo de álcool e uso de hipolipemiantes foram considerados critérios de exclusão.

O método mais difundido na avaliação da RI é o HOMA-IR, sendo ferramenta amplamente validada, de fácil execução, boa confiabilidade e reprodutibilidade, especialmente em pacientes com glicemia de jejum normal, como os indivíduos aqui estudados. Apesar do *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico ser o método padrão na aferição da RI, apresenta custo elevado, dificuldades técnicas na execução e pouca reprodutibilidade na prática clínica diária, o que contribuiu para a escolha do HOMA-IR.

Embora o HOMA-IR apresente maior facilidade de uso, raramente tem distribuição gaussiana, devendo ser utilizado com medidas de dispersão

adequadas, além de sofrer influência do IMC e perder sua sensibilidade em pacientes diabéticos<sup>10</sup>. Importante estudo recentemente publicado sobre o tema (Vanni e colaboradores) aplicou o clamp hiperinsulinêmico euglicêmico. A opção no estudo em discussão de avaliar RI pelo método HOMA-IR deve ser considerada uma limitação parcial, já que os principais empecilhos para o cálculo do HOMA-IR são a hiperglicemia e sobrepeso, características excluídas nesta amostra.

Dentre os critérios de SM, optou-se por fazer a análise utilizando tanto os propostos pela ATP III, como pelo IDF. Pelo fato dos critérios IDF serem mais sensíveis em relação à circunferência abdominal, a hipótese era de que pudesse ocorrer diferença no diagnóstico de SM nos indivíduos estudados por um critério ou pelo outro, o que de fato não ocorreu. Foi observada concordância entre os critérios, aferida através do índice kappa, portanto, optou-se pela utilização dos critérios IDF para avaliação de SM nos restante do estudo.

O grupo controle foi formado por indivíduos oriundos do banco de sangue do HCPA. Essa escolha pode sofrer críticas, pois doadores de sangue podem não representar fielmente a população em geral. Por outro lado, proporcionou acesso a uma população com sorologias virais negativas, o que garantiu a ausência de hepatites virais, bem como outras doenças infecto-contagiosas.

A adipocina avaliada neste estudo foi a adiponectina, uma vez que apresenta efeito hepatoprotetor por diminuir ativação de células estreladas, estimular o metabolismo lipídico, apoptose, e, principalmente por apresentar



efeito de sensibilização à insulina no fígado, entre outros sítios. Estudos têm avaliado os níveis de adiponectina em pacientes HCV, com resultados ainda conflitantes. Especula-se, que, como ocorre em pacientes com NASH, os níveis séricos de adiponectina possam estar diminuídos em portadores dessa hepatopatia.

## **6.2. Com relação aos resultados:**

Quanto às características gerais dos indivíduos estudados, observou-se diferença em relação à idade entre os portadores de HCV e os não expostos, o que pode representar viés, já que indivíduos mais velhos apresentam maior tendência a distúrbios no metabolismo da glicose. Quanto à prevalência de RI, ocorreu diferença estatisticamente significativa quando comparamos os indivíduos HCV ao grupo não exposto. Essa diferença permaneceu quando comparados os pacientes com hepatite C crônica e indivíduos não expostos ao vírus, ambos sem SM. É interessante observar que mesmo controlando fatores de risco como obesidade, DM, cirrose e uso de medicações, a prevalência de RI foi elevada, sugerindo importante papel do vírus C em sua gênese.

Dentre os estudos que se debruçaram sobre o tema RI em portadores de hepatite C crônica, destacam-se o de Vanni e colaboradores<sup>48</sup>, que avaliou os sítios e mecanismos de RI em 14 pacientes não obesos, não diabéticos com hepatite C crônica, através do clamp hiperinsulinêmico euglicêmico e calorimetria indireta, e comparou-os a 7 controles, concluindo que o vírus da hepatite C *per se* está associado a RI periférica e hepática. Tal estudo, apesar de apresentar apenas 21 pacientes, fez uso de método padrão na aferição da RI e avaliou as principais citocinas envolvidas nas rotas de ação da insulina.

Outro trabalho que merece destaque é o de Moucari<sup>24</sup>, que avaliou a associação entre RI, genótipos do HCV, carga viral e grau de fibrose hepática. Para tal, foram recrutados 500 pacientes com hepatite C crônica e 100 com hepatite B crônica. Nos pacientes HCV, a prevalência de SM foi de 12%, taxa similar aos dados encontrados na população francesa, e a de RI, definida como HOMA-IR acima de 3, foi de 32,4%. Como conclusão, sugeriu que a RI é fator específico do vírus C, e está relacionada a genótipo 1 e alta carga viral, além de fibrose avançada.

Em comparação aos trabalhos acima citados, o presente estudo apresenta semelhanças nos objetivos e na seleção de pacientes, com exclusão de complicações metabólicas que possam atuar como viés de confusão na relação RI e HCV.

Com relação ao estudo de Vanni, no presente trabalho não foi factível o uso do clamp hiperinsulinêmico euglicêmico, então, optou-se por avaliar a RI pelo método HOMA-IR, o que é uma limitação parcial, já que os principais empecilhos para o cálculo do HOMA-IR são a hiperglicemia e sobrepeso, características excluídas na amostra estudada. Outra diferença em relação ao estudo em questão foi a avaliação da RI utilizando o método HOMA-AD, o qual leva em consideração os níveis de adiponectina para cálculo da RI, citocina que pode influenciar o metabolismo da glicose em pacientes portadores de HCV.

Em comparação ao trabalho de Moucari, o desenho é similar, porém com grande diferença em relação ao número de pacientes incluídos. Outra diferença está no grupo comparação, que, no presente estudo foi composto por

indivíduos sem hepatopatia, enquanto que Moucari usou pacientes com hepatite B crônica. Também foi avaliada a influência da SM, genótipo, carga viral e graus de fibrose na RI em pacientes com hepatite C crônica. Assim como o trabalho de Moucari, foi encontrada associação entre carga viral elevada e RI. Porém a associação entre fibrose elevada e RI não foi estatisticamente significativa, mas apresentou forte tendência à significância, o que pode representar erro tipo beta.

A prevalência de SM nos pacientes com HCV foi menor do que o relatado em outros estudos<sup>49,50</sup>. Isso provavelmente ocorreu devido à seleção de pacientes, excluindo os fatores de risco para doenças metabólicas. O mesmo comportamento ocorreu em relação aos indivíduos não expostos ao vírus, com prevalência de SM de 15%, ao passo que o esperado para nossa população é uma taxa em torno de 25%. Novamente, os critérios de seleção do estudo podem explicar a prevalência encontrada na amostra em estudo.

Nos pacientes HCV com SM, comparados aos sem SM, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as medianas do HOMA-IR, sugerindo que há influência de fatores metabólicos além do próprio vírus na gênese da RI em pacientes HCV. Porém, quando comparamos apenas os pacientes HCV sem SM ao grupo comparação sem SM, permaneceu a diferença em termos de RI em favor do grupo exposto, sugerindo influência isolada do vírus na gênese de RI.

Alguns estudos avaliaram a relação entre adiponectinemia e HCV, os principais, com suas características quanto à amostra e resultados estão resumidos na tabela 9.

Tabela 9: Características dos estudos que avaliaram adiponectinemia e HCV:

Autor Revista/Ano	n (HCV)	Grupo Controle	Amostra (Cirrose, DM, álcool, obesidade)	Resultados HCV x cont SM	Resultados HCV x cont HOMA-RI	Resultados HCV x cont Adiponectina	Resultados Adiponectina em HCV	Resultados HCV x cont HOMA-AD
Liu et al J Hepatol / 2005	95	Não	Não cirróticos 27% diabéticos 15% obesos Não alcoolistas	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Diminuída em Genótipo 2	Não avaliado
Sato et al J Clin Gastroenterol / 2005	52	Não	Não descreve	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Igual a população geral	Não avaliado
Lu et al Liver International / 2005	11 10 HBV	21	Não cirróticos Não diabéticos Obesos? Alcoolistas?	Não avaliado	Não avaliado	Sem diferença	Igual aos controles	Não avaliado
Durante-Mangoni et al Aliment Pharm Ther / 2006	161	Não	20% cirróticos Não diabéticos Obesos? Não alcoolistas	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Igual a população geral	Não avaliado
Zografos et al Am J Gastroent / 2008	83	43	Não descreve	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Aksöz et al Turk J Gasdtroenterol / 2008	30	30	Não cirróticos Não diabéticos Não obesos Não alcoolistas	Não avaliado	Maior no grupo HCV	Sem diferença	Igual aos controles	Não avaliado
Hung et al Liver Int / 2009	81	40	Cirróticos (34% F3/F4) Não diabéticos Obesos? Não alcoolistas	Não avaliado	Maior no grupo HCV	Maior no grupo HCV	Elevada	Não avaliado
Tanaka et al Liver Int / 2008	30	30 HBV	Não cirróticos Não diabéticos Não obesos Não alcoolistas	Não avaliado	Sem diferença	Sem diferença	Igual aos controles	Não avaliado
Cua et al Hepatology / 2007	154	75	Não cirróticos Não diabéticos Obesos? Não alcoolistas	Não avaliado	Maior no grupo HCV	Sem diferença	Igual aos controles	Não avaliado
Grigorescu et al Journal of Gast Liver Dis / 2008	152	Não	Cirróticos 8,5% Não diabéticos Obesos? Não alcoolistas	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Igual a população geral	Não avaliado
Tiftikci Arch Med Res / 2009	51	24	Não cirróticos Diabéticos? Obesos? Alcoolistas?	Não avaliado	Não avaliado	Sem diferença	Igual aos controles	Não avaliado
Hsu et al Hepatol Int / 2008	500	100 HBV	Cirróticos? Não diabéticos Obesos? Não alcoolistas	Não avaliado	Não avaliado	Maior no grupo HCV	Elevada	Não avaliado
Presente estudo 2010	21	10	Não cirróticos Não diabéticos Não obesos Não alcoolistas	Sem diferença	Maior no grupo HCV	Maior no grupo HCV	Elevada	Sem diferença

Tais estudos não são isentos de críticas, pois parte não apresentava grupo controle, e, em alguns, não foram excluídos pacientes com fatores de confusão que claramente podem influenciar nos resultados, como diabetes melito, obesidade e cirrose. Em alguns dos trabalhos que avaliaram adiponectinemia entre portadores de HCV e controles, os níveis de adiponectina foram iguais ou maiores em relação ao grupo controle, sugerindo que a resistência insulínica associada ao vírus da hepatite C seja consequência

de um efeito viral independente da adiponectinemia na sensibilidade tecidual à insulina<sup>41</sup>.

Por outro lado, níveis séricos diminuídos têm sido encontrados em pacientes com esteatose e HCV<sup>43</sup>, bem como em infectados pelo genótipo 3, que, após tratamento com interferon, apresentam elevação da adiponectinemia. Níveis baixos de adiponectina também parecem prever menores taxas de resposta virológica sustentada<sup>44,45</sup>. Recente estudo sugere que níveis reduzidos dessa citocina estão relacionados à carga viral elevada e genótipo 2<sup>30</sup>.

Grigorescu e colaboradores avaliaram RI e adiponectinemia em pacientes HCV com e sem SM. O índice HOMA-IR foi mais elevado em pacientes com SM, já o contrário ocorreu com os níveis de adiponectina, sugerindo uma associação entre RI e níveis diminuídos de adiponectina com a presença de SM em pacientes HCV<sup>49</sup>. Em comparação a este trabalho, também encontramos diferença no HOMA-IR de pacientes portadores de HCV com e sem SM, porém o número de casos com adiponectina coletada não permitiu o cálculo da variação dessa citocina em relação aos indivíduos com e sem essa condição metabólica.

Em concordância com os resultados observados nos estudos de Hsu<sup>50</sup> e Hung<sup>39</sup>, os níveis séricos de adiponectina nos pacientes HCV foram significativamente mais elevados que em não portadores do vírus. O estudo de Hsu pode ser criticado pelo desenho retrospectivo, além de não excluir cirróticos e obesos. Porém, como ponto positivo apresentou grande número de pacientes recrutados, tendo 210 casos com adiponectina sérica disponível. Já

o estudo de Hung foi realizado de forma prospectiva, avaliando 81 casos e 40 controles. Porém 34% da amostra foi composta por cirróticos, além de não mencionar obesidade como critérios de exclusão.

Outros cinco estudos não encontraram diferença nos níveis séricos de adiponectina entre portadores de hepatite C e controles. Lu e colaboradores<sup>36</sup> avaliaram os níveis de adiponectina em 11 pacientes com HCV, comparados a controles. Não foram excluídos obesos e alcoolistas, além do número de pacientes ser pequeno. Ensaio realizado na Turquia<sup>38</sup> avaliou 30 indivíduos com HCV e 30 controles em relação a parâmetros metabólicos, entre eles a adiponectina, em pacientes controlados para cirrose, DM, consumo excessivo de álcool e obesidade. Do mesmo modo, Tanaka e colaboradores<sup>40</sup> avaliaram níveis de adiponectina em pacientes HCV bem selecionados, porém o grupo comparação foi composto por pacientes com hepatite B crônica, o que pode ser considerado viés importante. Cua e colaboradores<sup>41</sup> avaliaram RI e níveis séricos de adiponectina em 154 casos e 75 controles, demonstrando diferença estatisticamente significativa em termos de RI, o que não ocorreu com os níveis de adiponectina. Não há descrição de exclusão de obesos neste estudo. Tiftkcki et al<sup>43</sup> avaliaram 51 casos e 24 controles, não encontrando diferença nos níveis de adiponectina entre eles.

Em comparação ao presente estudo, nem todos os trabalhos controlaram fatores de risco para doenças metabólicas e, em outros a avaliação de hepatopatia dos controles não contemplava sorologias virais. Nenhum dos estudos anteriormente citados avaliou a RI pelo índice HOMA-AD.

Quando considerada a influência da adiponectina na aferição da RI, avaliada através do HOMA-AD, modelo matemático proposto por Matsuhisa<sup>47</sup>, não foi observada diferença entre os pacientes HCV e não HCV. A discrepância entre os resultados obtidos pelo HOMA-IR e HOMA-AD podem ser explicados pelo uso da adiponectina no cálculo do HOMA-AD.

A correlação positiva entre os índices de HOMA-IR e HOMA-AD, já demonstrada em estudo prévio, porém em população sem hepatite C crônica, sugere que esse novo índice acompanha as variações do HOMA-IR, podendo ser considerado para avaliação de RI. Não há outros estudos comparando a avaliação de RI pelos métodos HOMA-IR e HOMA-AD em população com HCV. O presente estudo sugere que há forte correlação entre tais métodos, porém, a questão deve ser testada analisando maior número de pacientes.

#### **6.4. Das limitações do estudo:**

Uma das dificuldades do presente estudo está no número de indivíduos no grupo comparação, o que pode levar a erro beta em determinadas análises.

Outra limitação é o número pequeno de pacientes com determinação dos níveis de adiponectina. Tal fato impossibilitou a análise da relação SM e adiponectina.

O número de pacientes com curva glicêmica também é uma limitação do estudo. Para minimizar esse fato, nos pacientes sem curva glicêmica disponível, foram avaliadas duas glicemias de jejum em momentos distintos. Nesse contexto, dos 81 casos, 17 apresentavam apenas uma glicemia de jejum analisada. Ademais, pelos critérios do IDF na definição de SM, não é fundamental a avaliação de curva glicêmica.

### **6.5. Aplicabilidade prática do estudo:**

Sabe-se que RI pode ocorrer em pacientes com HCV, e este estudo reforça esta ideia, em uma população bem selecionada. De fato, os portadores de HCV, independente de apresentarem ou não fatores de risco para SM e RI devem ser avaliados neste sentido. HOMA-IR é o método mais utilizado para o diagnóstico de RI, mas apresenta limitações em populações com glicemia de jejum alterada e/ou IMC elevado. Neste cenário, o uso de HOMA-AD parece promissor. No entanto, os resultados deste estudo não permitem ainda que seja recomendado o uso deste método.





## **7. CONCLUSÕES:**

Com relação aos objetivos do estudo, podemos concluir que:

1. Pacientes com HCV, mesmo com fatores de risco para doenças metabólicas controlados, apresentam prevalência de resistência insulínica apreciável.

2. A prevalência de resistência insulínica foi significativamente maior em expostos que em não expostos ao HCV.

3. A prevalência de síndrome metabólica, tanto pelos critérios IDF quanto pelos critérios ATPIII, foi similar entre indivíduos expostos e não-expostos ao HCV.

4. Os níveis de adiponectina foram significativamente mais elevados nos pacientes portadores de infecção crônica pelo vírus C, quando comparados aos indivíduos não-expostos.

5. Não houve diferença entre os níveis de HOMA-AD nos sujeitos expostos e não-expostos.

6. Houve correlação entre os índices para avaliação de resistência insulínica, HOMA-IR e HOMA-AD, na população estudada.

## 7. REFERÊNCIAS:

1. Kahn, BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes* 1996; 45:1644.
2. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology* 2006 November 28; 12(44).
3. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):734-43.
4. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):881-7.
5. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, Rusu ML, Dumitrascu DL. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 7;15(41):5141-8.
6. Parekh S, Anania FA . Abnormal Lipid and Glucose Metabolism in Obesity: Implications for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2007;(132):2191–2207.
7. Marquezinea et al. Metabolic syndrome determinantes in an urban population from Brazil: Social class and gender specific interaction. *International Journal of Cardiology*. Published on line November 2007.
8. Alberti, KG, Zimmet, P, Shaw, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059.

9. Grundy, SM, Cleeman, JI, Daniels, SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
10. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
11. Marchesini et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4):917-23.
12. Geloneze et al. Letter to the Editor / Diabetes Research and Clinical Practice July 2005.
13. Ferreira CT; Reverbel da Silveira T. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. bras. Epidemiol* 2004; 7 (4).
14. SBH – *Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil.* Disponível em [www.sbhepatologia.org.br](http://www.sbhepatologia.org.br)
15. Alvariz FG. Hepatite C Crônica: aspectos clínicos e evolutivos. *Moderna Hepatologia* 2004; Ano 30. Edição Especial: 20–32.
16. Ghany ET AL. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* Vol. 49, No. 4, 2009
17. Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A. Epidemiology of HCV infection. *Curr Pharm Des.* 2008;14(17):1646-54.

18. Mendenhall, CL, Moritz, T, Rouster, S, et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1022
19. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. . Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2004;41:132–138
20. Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, Takahashi H, Ario K, Yoshimura T, Eguchi Y, Ozaki I, Hisatomi A, Fujimoto K. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver International*. 2009 Feb 26. [Epub ahead of print].
21. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Miyamura T, Koike K. Hepatitis C vírus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol*. 1997;78:1527-31.
22. Aytug S, Reich D, Sapiro 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*. 2003;38:1384-92.
23. Fornari A, Michalczuk MT, Álvares-da-Silva MR, Bertoluci MC. Influência do Genótipo e Índice de Massa Corporal na Associação entre HCV e Resistência Insulínica. In press.
24. Moucari et al. Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C: Association With Genotypes 1 and 4, Serum HCV RNA Level, and Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-432.

25. Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008 May 2;48(3):723-731.

26. Chu CJ, Lee SD, Hung TH, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, Lu RH, Yu MI, Chang CY, Yang PL, Lee CY, Chang FY. 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*. 2008 Aug.

27. Petta S, Cammà C, Marco VD, Alessi N, Cabibi D, Caldarella R, Licata A, Massenti F, Tarantino G, Marchesini G, Craxì A. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1136-44.

28. Hanouneh IA, Feldstein AE, Lopez R, Yerian L, Pillai A, Zein CO, Zein NN.

Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):584-9.

29. Romero-Gómez et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50(6):1702-8.

30. Marra F, Bertolani C. Adipokines in Liver Diseases. *Hepatology*, 50 (3):957-969, 2009.

31. Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(11):973-93.

32. McCullough AJ. Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinics and Gastroenterology* 2006;40:S17–S29.
33. Ahima RS. Insulin resistance: cause or consequence of nonalcoholic steatohepatitis? *Gastroenterology* 2007 Jan;132(1):444-6.
34. Lang K, Ratke J. Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. *Cell Communication and Signaling* 2009, 7:27.
35. Lui CH et al. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histological features in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2005;43:235-242.
36. Lu JY et al. Adiponectin levels among patients with chronic hepatitis B and C infections and in response to INF-alpha therapy. *Liver International* 2005; 25:752-759.
37. Sato S et al. Serum adiponectin concentration in patients with hepatitis C virus. *Journal of Clin Gastroenterology* 2005;39:744-745.
38. Aksöz K et al. The relationship between chronic HCV infection and the level of plasma adiponectin. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2008 Dec;19(4):254-7.
39. Hung CH et al. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis C. *Liver International* 2009;29(7):1086-1093.

40. Tanaka N et al. Insulin resistance and hepatitis C virus: a case-control study of non-obese, non-alcoholic and non-steatotic virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *Liver International* 2008;28(8):1101-1111.
41. Cua IH et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology* 2007;46(1):66-73.
42. Tiftikci A et al. Serum levels of adipokines in patients with chronic HCV infection: Relationship with steatosis and fibrosis. *Archives of Medical Research* 2009;40:294-298.
43. Durante-Mangoni, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/Tumor Necrosis Factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol and Ther* 2006;24:1349-1357.
44. Zografos TA, et al. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to INF-alpha treatment in chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology* 2008;102:605-614.
45. Wang AY, Hickman IJ, Richards AA, Whitehead JP, Prins JB, Macdonald GA. High molecular weight adiponectin correlates with insulin sensitivity in patients with hepatitis C genotype 3, but not genotype 1 infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2717-2723.
46. Palmer C, Hampartzoumian T, Lloyd A, Zekry A. A novel role for adiponectin in regulating the immune responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2008;48:374-384.



47. Matsuhisa M et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 77: 151–154.
48. Vanni E et al. Sites and Mechanisms of Insulin Resistance in Nonobese, Nondiabetic Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*; 50(3):697-706.
49. Grigorescu M et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin level in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2008;17(2):147-154.
50. Hsu SH, et al. Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C: a case–control study. *Hepatol Int* 2008; 2:250–257.

## 9. ANEXOS:

ANEXO 1:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Grupo HCV

Projetos de Pesquisa – G.P.P.G: 07-291, 07-405, 07-406, 07-407, 07-408, 07-467, 07-468, 07-529

Ficha# \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Investigadores responsáveis: Alexandre de Araujo / Ana Carolina Costa Bragança / Ana Maria Sandri / Camila Ripoll Kappel / Leonardo Pérez Zeni / Matheus Truccolo Michalczuk / Stela Maria Mota / Prof.Dr.Mário Reis Álvares-da-Silva.

### OBJETIVOS

Convidamos o(a) senhor(a) para participar de um projeto de pesquisa, do qual fazem parte vários sub-projetos. O principal objetivo deste projeto é comparar diversas condições clínicas de pacientes infectados pelos vírus da hepatite C (HCV) e da imunodeficiência humana (HIV) com pacientes infectados apenas por HCV (como o sr(a)), apenas por HIV e com pessoas sem infecção por esses vírus. Os pacientes infectados por HCV e/ou HIV não poderão estar em tratamento ou ter tido tratamento prévio. Serão avaliados o estado nutricional, a prevalência (frequência) de resistência insulínica e síndrome metabólica, presença de substâncias no sangue que indicam inflamação, alterações oculares, presença no fígado e no sangue de substâncias específicas que indicam a resistência à insulina e apoptose (tipo de morte celular). A avaliação desses fatores pode ser muito importante para melhorar, futuramente, o tratamento dos pacientes com as condições supracitadas, diminuir custos hospitalares e melhorar a evolução clínica dos pacientes.

### PROCEDIMENTOS

As consultas médicas e exames feitos na rotina habitual de atendimento do seu ambulatório, para manejo de sua hepatite C continuarão os mesmos. Pedimos a sua permissão para a utilização destas informações no estudo em questão, sendo que só utilizaremos os resultados dos exames, seu nome permanecerá confidencial. Além dos exames habituais, o(a) senhor(a) será submetido(a) a uma avaliação nutricional e uma avaliação oftalmológica. Também será necessária uma coleta adicional de sangue para dosagem de adipocinas e endocanabinóides (substâncias que indicam a resistência à insulina), CK-18 (indicativa de apoptose), hepcidina (substância que indica lesão hepática). Também aproveitaremos o material retirado na biópsia do fígado (exame realizado na sua rotina) para proceder a avaliação tecidual de IRS-1 e IRS-2 (também substâncias utilizadas para indicar a resistência à insulina).

### RISCOS

A avaliação nutricional não traz riscos. Há riscos decorrentes da coleta de sangue em veia periférica – mancha roxa no local e leve dor. O exame oftalmológico utiliza colírio que dilata a pupila, podendo provocar borramento da visão durante algumas horas (4 a 6 horas).

### BENEFÍCIOS

A avaliação das características já mencionadas poderá trazer informações importantes sobre as modificações no organismo trazidas pelos vírus HCV e HIV, ajudando para que possamos utilizar métodos de diagnóstico menos agressivos, otimizar o tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes. Não haverá nenhum custo extra para o(a) senhor(a).

## CONFIDENCIALIDADE

As informações geradas por esta pesquisa farão parte do seu prontuário hospitalar. Aquelas informações que não constarem no seu prontuário serão mantidas no arquivo dos pesquisadores e identificadas apenas por um número. Os resultados desse estudo poderão ser publicados em uma revista ou livro texto da área médica com a finalidade de ensinamento, porém seu nome não será divulgado.

## SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O(a) senhor(a) poderá solicitar mais informações a respeito do estudo a qualquer momento. No caso de qualquer dúvida relacionada a esse estudo o contato poderá ser feito com Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva através do telefone (51) 9965-2322. Ou pessoalmente no Ambulatório GHI, na Zona 15 do HCPA, segundas-feiras, das 16-20 horas. O(a) senhor(a) será informado(a) sobre novas descobertas que possam influenciar a continuidade da sua participação na pesquisa.

## RECUSA OU ABANDONO DO ESTUDO

O(a) senhor(a) está livre a recusar-se de participar ou abandonar o referido projeto, em qualquer momento. Este fato não irá interferir, em absoluto, no seu atendimento habitual no seu ambulatório de origem.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada, conforme especificados no termo de consentimento. Recebi informações específicas sobre os procedimentos aos quais serei submetido(a), bem como da utilização de material biológico para estudo. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa durante o andamento da mesma.

O pesquisador \_\_\_\_\_ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado(a) que todos os custos relacionados a exames diagnósticos e tratamento médico serão cobertos por verbas próprias do Projeto de Pesquisa.

Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

Assinatura dos participantes:

PACIENTE \_\_\_\_\_

TESTEMUNHA (nos casos especiais) \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR \_\_\_\_\_

COORDENADOR DO PROJETO \_\_\_\_\_

ANEXO 2:

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Grupo Controle

Projetos de Pesquisa – G.P.P.G: 07-291, 07-405, 07-406, 07-407, 07-408, 07-467, 07-468, 07-529

Ficha# \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Investigadores responsáveis: Alexandre de Araujo / Ana Carolina Costa Bragança / Ana Maria Sandri / Camila Ripoll Kappel / Leonardo Pérez Zeni / Matheus Truccolo Michalczuk / Stela Maria Mota / Prof.Dr.Mário Reis Álvares-da-Silva.

### OBJETIVOS

Convidamos o(a) senhor(a) para participar de um projeto de pesquisa, do qual fazem parte vários sub-projetos. O principal objetivo deste projeto é comparar diversas condições clínicas de pacientes infectados pelos vírus da hepatite C (HCV) e da imunodeficiência humana (HIV) com pacientes infectados apenas por HCV, apenas por HIV e com pessoas sem infecção por esses vírus (como o Sr (a) ). Os pacientes infectados por HCV e/ou HIV não poderão estar em tratamento ou ter tido tratamento prévio. Serão avaliados o estado nutricional, a prevalência (frequência) de resistência insulínica e síndrome metabólica, presença de substâncias no sangue que indicam inflamação, alterações oculares, presença no fígado e no sangue de substâncias específicas que indicam a resistência à insulina e apoptose (tipo de morte celular). A avaliação desses fatores pode ser muito importante para melhorar, futuramente, o tratamento dos pacientes com as condições supracitadas, diminuir custos hospitalares e melhorar a evolução clínica dos pacientes.

### PROCEDIMENTOS

As consultas médicas e exames feitos na rotina habitual de atendimento do seu ambulatório continuarão os mesmos. Pedimos a sua permissão para a utilização destas informações no estudo em questão, sendo que só utilizaremos os resultados dos exames, seu nome permanecerá confidencial. O (a) senhor(a) será submetido(a) a uma avaliação nutricional e uma avaliação oftalmológica. Também será necessária uma coleta adicional de sangue para dosagem de adipocinas e endocanabinóides (substâncias que indicam a resistência à insulina), CK-18 (indicativa de apoptose), hepcidina (substância que indica lesão hepática), além de exames para avaliação de glicemia, insulina e perfil lipídico.

### RISCOS

A avaliação nutricional não traz riscos. Há riscos decorrentes da coleta de sangue em veia periférica – mancha roxa no local e leve dor. O exame oftalmológico utiliza colírio que dilata a pupila, podendo provocar borramento da visão durante algumas horas (4 a 6 horas).

### BENEFÍCIOS

A avaliação das características já mencionadas poderá trazer informações importantes sobre as modificações no organismo trazidas pelos vírus HCV e HIV, ajudando para que possamos utilizar métodos de diagnóstico menos agressivos, otimizar o tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes. Não haverá nenhum custo extra para o(a) senhor(a).

### CONFIDENCIALIDADE

As informações geradas por esta pesquisa farão parte do seu prontuário hospitalar. Aquelas informações que não constarem no seu prontuário serão mantidas no arquivo dos pesquisadores e identificadas apenas por um número. Os resultados desse estudo poderão ser

publicados em uma revista ou livro texto da área médica com a finalidade de ensinamento, porém seu nome não será divulgado.

#### SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O(a) senhor(a) poderá solicitar mais informações a respeito do estudo a qualquer momento. No caso de qualquer dúvida relacionada a esse estudo o contato poderá ser feito com Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva através do telefone (51) 9965-2322. Ou pessoalmente no Ambulatório GHI, na Zona 15 do HCPA, segundas-feiras, das 16-20 horas. O(a) senhor(a) será informado(a) sobre novas descobertas que possam influenciar a continuidade da sua participação na pesquisa.

#### RECUSA OU ABANDONO DO ESTUDO

O(a) senhor(a) está livre a recusar-se de participar ou abandonar o referido projeto, em qualquer momento. Este fato não irá interferir, em absoluto, no seu atendimento habitual no seu ambulatório de origem.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada, conforme especificados no termo de consentimento. Recebi informações específicas sobre os procedimentos aos quais serei submetido(a), bem como da utilização de material biológico para estudo. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa durante o andamento da mesma.

O pesquisador \_\_\_\_\_ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado(a) que todos os custos relacionados a exames diagnósticos e tratamento médico serão cobertos por verbas próprias do Projeto de Pesquisa.

Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

Assinatura dos participantes:

PACIENTE \_\_\_\_\_

TESTEMUNHA (nos casos especiais) \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR \_\_\_\_\_

COORDENADOR DO PROJETO \_\_\_\_\_

