

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado

**DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA
HEPÁTICA MAIS AVANÇADA EM PORTADORES DA
INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

MARIANE DE AMARANTE SOUZA

São Luís

2017

MARIANE DE AMARANTE SOUZA

**DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA
HEPÁTICA MAIS AVANÇADA EM PORTADORES DA
INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

São Luís

2017

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

de Amarante Souza, Mariane.

DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA HEPÁTICA MAIS AVANÇADA EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C / Mariane de Amarante Souza. - 2017.

48 f.

Orientador(a): Adalgisa de Souza Paiva Ferreira.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Saúde Pública-UFMA, 2017.

1. Diabetes. 2. Fibrose. 3. Hepatite C. I. de Souza Paiva Ferreira, Adalgisa. II. Título.

MARIANE DE AMARANTE SOUZA

**DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO À DOENÇA
HEPÁTICA MAIS AVANÇADA EM PORTADORES DA
INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes
Universidade Federal do Maranhão

Prof^ª. Dra. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo
Universidade Federal do Maranhão

Prof^º. Dra. Angela Falcai
Universidade CEUMA

“Descobri como é bom chegar quando se tem paciência. E para se chegar onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso antes de mais nada querer.”

Amyr Klink

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, à minha família, aos amigos por todo incentivo e todos aqueles que fizeram com que este trabalho fosse possível.

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração, estímulo e empenho de diversas pessoas. Gostaria de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho se tornasse uma realidade.

Primeiramente agradeço a Deus que permitiu que este momento fosse vivido por mim, trazendo alegria aos meus pais Manoel e Roselene, sem os quais não estaria aqui. Minha eterna gratidão e felicidade pela vida dos dois, que são referência em minha vida. Ao meu namorado George pela compreensão, ajuda e paciência pelo tempo que investi para o desenvolvimento deste trabalho.

A minha querida orientadora Prof.^a Dr.^a Adalgisa de Souza Paiva Ferreira, para quem não há agradecimentos que cheguem. A sua orientação durante esta caminhada foi de grande valia para o meu aperfeiçoamento profissional, além disso sempre serei grata pela atenção e paciência com que sempre me recebeu. Grata também pela liberdade de ação que foi decisiva para que este trabalho contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal. Como orientadora foi o expoente máximo, abriu-me horizontes. Foi, e é fundamental na transmissão de experiências, na criação e solidificação de saberes e neste momento tão importante para o sucesso desta fase da minha vida.

A minha colega de trabalho Ana Paula Dias, que dividiu parte desta jornada comigo de forma carinhosa e amigável, sou muito grata, pois sua ajuda em todas as etapas deste trabalho foram de extrema importância para mim.

A Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e todo o corpo docente do programa de pós graduação em Ciências da Saúde, o qual transmitiu de forma magnífica seus conhecimentos a nós alunos, nos orientou durante essa caminhada e contribuíram para o nosso sucesso.

Aos profissionais que trabalham no ambulatório e ao responsável pelo Núcleo de Estudo do Fígado (NEF) do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), no município de São Luís, Maranhão.

RESUMO

Introdução: O vírus da Hepatite C (HCV) é um RNA vírus, que apresenta seis genótipos diferentes (1 a 6) e é transmitido por via predominantemente parenteral. Existem cerca de 170 milhões de indivíduos portadores do HCV em todo o mundo. É a principal causa de cirrose hepática no mundo ocidental. A história natural da infecção pelo HCV é modulada pela interação de fatores virais e do hospedeiro. Entre os fatores associados ao hospedeiro, Diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) tem sido associada a maior progressão da doença hepática. **Objetivo:** avaliar portadores do HCV e identificar fatores associados a graus mais avançados de fibrose hepática. **Metodologia:** Estudo transversal com portadores da infecção crônica pelo HCV. Foram analisados dados dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório do Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, excluídos portadores de co-infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou vírus da hepatite B (HBV), portadores de doença renal crônica terminal em diálise e transplantados de fígado ou rim. Resgatados dados demográficos (idade e gênero), graus de fibrose hepática, genótipo viral, história de ingestão alcoólica e diagnóstico de T2DM. Os portadores foram categorizados em graus mais e menos avançados de fibrose e comparados quanto aos dados demográficos (idade e sexo), genótipo viral, presença ou não de T2DM e ingestão alcoólica. Diferenças entre variáveis numéricas foram calculadas pelo teste t de *Student* e entre nominais pelo Quiquadrado. Foi realizada regressão logística multivariada para identificar fatores independentemente associados com graus mais avançados de fibrose. O programa SPSS versão 23.0 foi utilizado. **Resultados:** Incluídos 225 pacientes, a maioria do sexo masculino (138/235, 59%), com média de idade 53 ± 10 anos. Foram associados a graus mais avançados de fibrose: idade (OR=1,061 (IC 95% 1,025-1,098) $P < 0,001$), presença de T2DM (OR 2,227 (IC 95% 1,059-4,142) $P = 0,035$) e ingestão alcoólica (OR 1,921 (IC 95% 1,129-3,269) $P = 0,036$). **Conclusão:** Entre portadores crônicos do HCV no Maranhão, a presença de T2DM esteve associada a graus mais avançados de fibrose hepática, sugerindo que é importante o diagnóstico da infecção crônica pelo HCV entre diabéticos, para que o tratamento da infecção seja feito, prevenindo progressão para cirrose hepática.

Palavras-chave: Hepatite C; Diabetes; Fibrose.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) is an RNA virus with six different genotypes (1 to 6). This virus is mainly transmitted through parenteral route. An estimated 170 million individuals are HCV carriers worldwide. HCV infection is considered as the main cause of liver cirrhosis in the West. The natural history of HCV is related to viral and host factors. Among the latter, type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been related with more rapid progression of liver fibrosis. **Aim:** To evaluate HCV carriers and identify factors associated with more advanced degrees of liver fibrosis. **Methods:** A cross-sectional study with chronic HCV carriers. The study was performed at the Center for Liver Study Outpatient Clinic of the Presidente Dutra University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, northeast Brazil. The patients had their medical records analysed. The subjects with the following features were not enrolled for this study: incomplete data, HIV or HBV coinfection, end-stage chronic renal disease on dialysis and individuals who underwent kidney or liver transplantation. Demographic data (sex and age), alcohol intake (yes or no), T2DM (presence or absence), HCV genotype and degrees of liver fibrosis were retrieved from the patients' medical records. The patients were classified as less or more advanced fibrosis. Both groups were compared to demographic variables, viral genotypes, T2DM presence and alcohol intake. We used the chi-square test and student's *t*-test for nominal and numerical variables respectively. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors independently associated with more advanced degrees of liver fibrosis. We used the SPSS version 23.0 for statistical analyses. **Results:** A total of 235 patients participated of this study. These patients had complete data on their medical records and met all the inclusion and exclusion criteria. Most of them were male (138/235; 59%) ranging from 18 to 78 years of age (53 ± 10). They were associated with more advanced degrees of fibrosis: Age (OR=1.061, 95% CI: 1.025-1.098, $p < 0.001$), presence of T2DM (OR 2.227, 95%CI: 1.059-4.142, $p = 0.035$) and alcohol intake (OR 1.921, 95%CI: 1.129-3.269, $p=0.036$). **Conclusion:** T2DM was associated with more advanced degrees of liver fibrosis among the HCV carriers. Thus, diagnosis and treatment of HCV carriers with diabetes are of great importance for interrupting the progression of liver cirrhosis.

Keywords: Hepatitis C; Diabetes; Fibrosis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CT	Tomografia Computadorizada
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ET	Elastografia Transitória
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUUPD	Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra
NAFL	Fígado Gorduroso Não Alcoólico
NASH	Esteatohepatite Não Alcolica
NEF	Núcleo de Estudo do Fígado
RI	Resistência à Insulina
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SBH	Sociedade Brasileira de Hepatologia
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
US	Ultrassonografia
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1	Hepatite C.....	12
2.2	História natural da infecção pelo VHC.....	13
2.3	Doença hepática associada à resistência à insulina e ao Diabetes Mellitus.....	14
2.4	Resistência à Insulina, Diabetes e o VHC.....	15
3	OBJETIVOS.....	18
3.1	Objetivo Geral.....	18
3.2	Objetivos específicos.....	18
4	Material e métodos.....	19
4.1	Tipo de estudo.....	19
4.2	Local de estudo.....	19
4.3	Período de estudo.....	19
4.4	Amostra.....	19
4.5	Critérios de inclusão.....	19
4.6	Critérios de não inclusão.....	19
4.7	Coleta de dados	20
4.8	Análise de dados.....	20
4.9	Aspectos éticos.....	21
5	RESULTADOS.....	22
5.1	Artigo original (Português).....	22
5.2	Artigo original (Inglês).....	37
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS A - Parecer do comitê de ética.....	60
	ANEXO B - Comprovante de submissão de artigo.....	63

1. INTRODUÇÃO

A Hepatite pelo vírus C (VHC) conhecida inicialmente como Hepatite Não A Não B, foi elucidada em 1989 (CHOO et al., 1989) com o isolamento do vírus. É uma doença silenciosa que uma vez não tratada, pode evoluir para a cirrose e o carcinoma hepatocelular (CHC), que se constituem nas principais causas de indicação do transplante de fígado em países ocidentais. (MANGIA e RIPOLI, 2013).

Medidas importantes são necessárias em todo o mundo para a redução do impacto do VHC, tanto na prevenção quanto no tratamento da infecção. Como ele é um vírus de transmissão predominantemente parenteral (LEE et al., 2014), os principais meios de prevenção são as intervenções que interrompam esta disseminação, como biossegurança em serviços de saúde, o não compartilhamento de seringas e afins entre usuários de drogas ou de material cortante não esterilizado na comunidade em geral. (KRETZER et al., 2014)

Além das medidas de prevenção, é importante que sejam amplamente divulgados os benefícios do diagnóstico precoce, ou seja, antes que sejam instaladas lesões irreversíveis, visando oferecer a cura aos seus portadores, com consequente diminuição também da transmissão viral. (SHIFFMAN e GUNN, 2017).

Entre os portadores do VHC, cerca de um terço evoluirão para cirrose hepática (CHEN; MORGAN, 2006). Os fatores que favorecem esta evolução estão relacionados tanto com o vírus, quanto com características do hospedeiro (WESTBROOK e DUSHEIKO, 2014)

Alguns estudos vêm demonstrando que distúrbios metabólicos, entre os quais a resistência à insulina (RI) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podem acelerar a progressão da fibrose hepática em portadores do VHC. (KAWAGUCHI e MIZUTA, 2014). Os mecanismos, pelos quais ocorreria esta evolução ainda não estão totalmente esclarecidos, mas é provável que a doença gordurosa hepática, que acompanha os indivíduos portadores de RI e DM2 tenha um papel relevante. (LONARDO et al., 2015a; NASCIMBENI et al., 2013)

No desenvolvimento da RI e DM2 estão envolvidos tanto fatores genéticos, quanto comportamentais (INZUCCHI, 2012). É provável que na evolução da infecção pelo vírus C, também sejam importantes estas características. No Maranhão ainda não temos estudos que avaliaram dados associados a doença hepática mais avançada em portadores do VHC, assim o objetivo desse estudo foi identificar se,

além dos fatores tradicionalmente já definidos ao redor do mundo, a presença de DM2 está associada a doença hepática mais grave em portadores do VHC na nossa população.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um problema de saúde pública global e uma das infecções mais frequentes em seres humanos. A prevalência global dessa infecção é heterogênea com áreas de baixa, intermediária e de alta prevalência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017)

Estima-se que, em torno de 2% a 3% da população mundial seja portadora do vírus, ou seja, entre 123 e 180 milhões de pessoas infectadas (KRETZER et al., 2014) e que cerca de 20 a 25% destes evoluirão para cirrose hepática, podendo haver também o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) (LINGALA; GHANY, 2015).

No Brasil, estudo de base populacional envolvendo somente as capitais demonstrou que a prevalência da infecção variou entre as regiões: Norte, 2,1%; Nordeste, 0,7%; Centro-Oeste, 1,3%; Sudeste, 1,3%; Sul, 1,2% e Distrito Federal, 0,8% (BRASIL, 2010).

O VHC é um vírus RNA da família *Flaviridae*, identificado em 1999 (SZABÓ et al., 2003) e classificado em seis principais genótipos (designados de 1 a 6) e diversos subtipos (a, b, c), com base na heterogeneidade da sua sequência genômica (CHAYAMA; HAYES, 2011). A importância dos genótipos está principalmente na resposta ao tratamento e em alguns aspectos da sua história natural (BRASIL, 2015).

Globalmente, o genótipo 1 foi descrito ser responsável por 46% das infecções seguido por genótipo 3 (22%), 2 (13%), 4 (13%), 6 (2%), e 5 (1%). Observa-se uma distribuição diferenciada em cada país (GOWER et al., 2014). No Brasil são encontrados, principalmente, os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1 sobre genótipos não-1, com distribuição de 70% e 30%, respectivamente (FOCACCIA et al., 2004; CAMPIOTTO et al., 2005; KERSHENOBICH et al., 2011).

A transmissão do VHC é predominantemente parenteral. A principal fonte de transmissão no passado foram as transfusões de sangue e derivados, quando o vírus

ainda não havia sido identificado (LAVANCHY, 2009). A incidência da doença apresentou grande declínio nos últimos anos, porque a transmissão por sangue e derivados está virtualmente controlada na grande maioria dos países (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Apesar do controle em derivados de sangue, outros mecanismos de transmissão ainda permanecem (LEE et al., 2014).

Existem diferenças geográficas entre os fatores de risco descritos para os novos casos notificados. Enquanto o uso de injeções não seguras por usuários de drogas ilícitas injetáveis, corresponde ao principal mecanismo nos EUA e na maioria dos países industrializados (LEE et al., 2014), procedimentos invasivos em serviços de saúde têm se tornado o fator mais importante em várias outras regiões do mundo (MARTÍNEZ-BAUER et al., 2008; SANTANTONIO et al., 2008).

Outros mecanismos menos frequentemente relatados são a exposição ocupacional, transmissão vertical e contato sexual com indivíduos portadores (COX et al., 2009; CHAN, 2014). No Brasil, um inquérito nacional coordenado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) demonstrou que os principais fatores de risco relacionados com novas infecções pelo VHC são procedimentos hospitalares (FERREIRA et al., 2011).

A infecção aguda pode resolver-se espontaneamente em 20 a 40 % dos casos, o restante torna-se portador crônico da infecção (ALTER, 2007). Entre estes últimos, o risco de cirrose hepática está entre 15-30% em 20 a 30 anos. A cirrose e suas complicações, como o CHC, associados ao VHC, são responsáveis por cerca de 399.000 mortes por ano no mundo (WHO, 2017).

O tratamento atual da hepatite C, que utiliza antivirais de ação direta leva à cura da infecção em até 99% dos portadores, impedindo a progressão da doença hepática e reduzindo significativamente o desenvolvimento das complicações (ZHANG et al., 2016).

2.2 História natural da infecção pelo VHC

Como já descrito, a maioria dos indivíduos que se infecta com o VHC torna-se portador crônico, sendo que a maior parte, cerca de 80%, são assintomáticos na fase aguda (HELLER; REHERMANN, 2005). Em 20 a 30 anos pode haver evolução para cirrose hepática em cerca de 30% dos casos. Os cirróticos apresentam incidência anual de 4% a 5% de CHC (CHEN; MORGAN, 2006).

A progressão da fibrose hepática é variável e modulada pela interação de fatores virais e do hospedeiro (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Entre os fatores relacionados com o vírus, o mais implicado é a maior agressividade do genótipo 3, associado a progressão mais rápida da fibrose hepática e maior incidência de CHC (JACOBSON et al., 2013; LAWITZ et al., 2013).

Entre as características do hospedeiro, que podem estar relacionadas com evolução da doença, são definidas a ingestão alcoólica, o sexo masculino, o estado imunológico, co-infecção com outros vírus (vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou vírus da hepatite B (VHB) e fatores metabólicos (THRIFT et al., 2017). Entre os fatores metabólicos, tem sido associados com progressão mais acelerada da fibrose hepática a resistência à insulina (RI) e o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (ANTONELLI et al., 2014, CHENG et al., 2014).

2.3 Doença hepática associada à resistência à insulina e ao Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma verificada em 90 a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose (OLIVEIRA; VENCIO, 2016). A RI e o defeito na função das células beta estão presentes precocemente na fase pré-clínica da doença (INZUCCHI, 2012). O DM2 é encontrado em maior frequência em indivíduos com mais de 40 anos com obesidade ou sobrepeso, entretanto, sua prevalência vem aumentando em crianças e adolescentes (CAMERON; WHERRETT, 2015).

A apresentação da RI e DM2 no fígado é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (NASCIMBENI et al., 2013; LONARDO et al., 2015a), que se apresenta com duas formas histológico-evolutivas: o fígado gorduroso não alcoólico (NAFL), e a forma mais agressiva com inflamação, que é a esteatohepatite não alcoólica (NASH) (LONARDO et al., 2015b). DHGNA pode progredir para cirrose hepática e CHC nas duas formas, sendo bem mais frequente na NASH (GOH et al., 2015), que já é considerada atualmente uma das principais causas de cirrose hepática no mundo (BERTOT; ADAMS, 2016)

Apesar de o mecanismo pelo qual a NASH leva à fibrose hepática não ser inteiramente esclarecido (MOTA et al., 2016), intervenções voltadas para a orientação da perda de peso entre os pacientes considerados com sobrepeso e obesidade, e a

capacidade de manter o controle dos níveis de glicemia entre pacientes com DM2 podem desacelerar o impacto na progressão da doença hepática (LEANDRO et al., 2006; HAMAGUCHI et al., 2010).

2.4 Resistência à Insulina (RI), Diabetes e o VHC

Alterações no metabolismo da glicose podem ser encontrados na infecção crônica pelo VHC (MILNER et al., 2010), independente do grau de doença hepática (MANGIA; RIPOLI, 2013; KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014; BALLESTRI et al., 2016) e tem sido atribuída ao desenvolvimento de RI e DM2 (KNOBLER; MALNICK, 2016). Esta associação tem sido sugerida por estudos transversais que encontraram prevalência aumentada de DM2 em pacientes com hepatite crônica C, quando comparada à observada em pacientes com outras formas de doença hepática crônica independente do grau de fibrose (KAWAGUCHI; MIZUTA, 2014).

Em concordância com esta observação, estudos longitudinais mostraram que o DM2 é mais frequente em pacientes com infecção pelo VHC quando comparada com aqueles com infecção pelo VHB, em qualquer que seja a gravidade da doença do fígado (MANGIA; RIPOLI, 2013; BALLESTRI et al., 2016).

A associação entre o VHC e a DM2 é atribuída ao desenvolvimento de RI que pode ser desencadeada no curso da infecção (LONARDO et al., 2014, ADINOLFI et al., 2016; KNOBLER; MALNICK, 2016). Uma observação importante é que a associação da infecção pelo VHC com o DM2 é mais forte em pacientes com fatores de risco adicionais, tais como a idade avançada e história familiar de diabetes, demonstrando que o VHC conduz ao diabetes especialmente em hospedeiros susceptíveis (DYAL et al., 2015).

Os mecanismos pelos quais a RI é induzida pelo VHC ainda são pouco esclarecidos e podem incluir um efeito inibidor direto do vírus na via de sinalização de insulina em indivíduos geneticamente predispostos (KRALJ et al., 2016). A infecção pelo VHC portanto pode ser considerada como uma doença sistêmica em que uma das manifestações é a RI e DM2 (NEGRO, 2014; VANNI et al., 2016).

De fato, estudos publicados desde 1994 sugerem que a RI/DM2 seja a manifestação extra-hepática mais comum associada à infecção crônica pelo VHC (KNOBLER; MALNICK, 2016) e que haveria evidências de que em indivíduos predispostos, a infecção pelo VHC precede e acelera o desenvolvimento da DM2 em

aproximadamente 10 anos (NEGRO, 2014).

Assim, no curso da infecção pelo VHC a DGHNA associadas à RI e ao DM2 poderiam contribuir para progressão mais acelerada da fibrose hepática porque se somaria ao efeito lesivo do próprio vírus no fígado (HASSAN et al., 2014; KNOBLER; MALNICK, 2016; SHIFFMAN; GUNN, 2017).

Apesar da RI estar associada a todos os tipos do VHC, o genótipo 3 parece ter mais forte associação, porém seu potencial de maior gravidade está relacionado com sua ação direta sobre a célula hepática e não pela esteatose desencadeada pela RI (KANWAL et al., 2014; GONDEAU et al., 2015).

Recentemente Dyal et al. (2015) publicaram uma revisão sistemática, sobre a relação entre DM2 e doença hepática mais avançada em portadores de VHC. Eles incluíram muitos trabalhos que demonstraram essa associação em análises multivariadas. Um grande estudo de base populacional, que selecionou pacientes com diabetes de início precoce, sugeriu fortemente que a mesma possa favorecer o desenvolvimento de cirrose e sua descompensação nos pacientes portadores de VHC (HUANG et al., 2014).

Com esta via de mão dupla, em que o VHC está relacionado com a incidência do DM2 e que este seja um fator de maior progressão da doença hepática (JHA et al., 2012), seria notável especular que com a grande eficácia dos novos tratamentos da hepatite C, em que mais de 90% dos pacientes tratados eliminam o vírus, é possível que a eliminação do VHC venha contribuir com a diminuição da incidência de DM2 (VANNI et al., 2016).

Concordando com esta ideia, alguns estudos concluíram que os níveis mais elevados do VHC-RNA no soro foram associados com a presença da RI (MOUCARI et al., 2008) e que a eliminação do vírus esteve relacionada com consequente melhora desta alteração metabólica (DELGADO-BORREGO et al., 2010).

O fato de que a presença de DM2 possa estar associada a doença hepática mais grave em portadores do VHC, e que a presença de componentes da síndrome metabólica é uma condição frequentemente associada, sugere que também fatores genéticos favoreçam este desfecho, mas ainda não puderam ser definitivamente esclarecidos.

No Maranhão, Nordeste do Brasil, que apresenta população com diversidade genética considerável, ainda não há informações sobre a relação entre a presença de DM2 e graus de doença hepática em portadores crônicos do VHC. Assim, o objetivo

desse estudo foi avaliar portadores crônicos desse vírus, atendidos em um serviço de referência e identificar fatores associados a graus mais avançados de doença hepática.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar portadores crônicos do VHC, atendidos em um serviço de referência e identificar fatores associados a graus mais avançados de doença hepática, incluindo a presença do DM2.

3.2 Específicos

- Identificar a frequência do DM2 entre portadores da infecção crônica pelo VHC;
- Avaliar se a presença do DM2 está relacionada com graus mais avançados de fibrose hepática.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico que avalia a influência do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no grau de doença hepática entre portadores crônicos do vírus C.

4.2 Local de estudo

Esse estudo foi realizado no ambulatório do Núcleo de Estudo do Fígado (NEF) do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), no município de São Luís, Maranhão.

4.3 Período de estudo

O estudo foi realizado entre março de 2015 a junho de 2016.

4.4 Amostra

Foram incluídos todos os pacientes que procuraram o ambulatório do Núcleo de Estudo do Fígado do HUUPD do município de São Luís – MA no período de 2002 a dezembro de 2015, e que apresentaram positividade para o anti-VHC e VHC-RNA.

4.5 Critérios de inclusão

Portadores do VHC (anti-VHC e VHC-RNA positivos) maiores de 18 anos.

4.6 Critérios de não inclusão

Aqueles que apresentaram dados incompletos, co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou vírus da hepatite B (VHB), portadores de doença renal crônica terminal em diálise e transplantados renais e de fígado.

4.7 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada através da análise de prontuários dos pacientes diagnosticados com infecção pelo vírus C atendidos no ambulatório do Núcleo de Estudo do Fígado do HUUPD. Através da ficha clínica, foram resgatados dos registros dos pacientes os dados demográficos (sexo e idade), ingestão de álcool (sim ou não) presença ou não de DM2, genótipo do VHC e graus de fibrose hepática.

Para definir graus de fibrose hepática, foram avaliados resultados de biópsia hepática (METAVIR F0-F4) (BEDOSSA; POYNARD, 1996), dados de Elastografia transitória (ET) (variando de F0-F4) segundo Castera et al. (2005) e resultados de exames de imagem: Ultrassonografia (US), Tomografia computadorizada (CT), Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e de Endoscopia Digestiva Alta (EDA). Foram considerados cirróticos indivíduos com resultados F4 na biópsia hepática e na ET e presença de sinais de hipertensão porta nos exames de imagem e/ou na EDA (presença de varizes gastroesofágicas). Assim os pacientes foram classificados em: fibrose menos avançada (F0, F1 e F2) ou mais avançada (F3 e F4).

Foram identificados aqueles com DM2 segundo as diretrizes de diagnóstico da *American Diabetes Association* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015): glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl, e os que estavam em tratamento para a doença. Foram feitas análises para identificar se a idade, o gênero, a presença do genótipo 3 do VHC, a ingestão de álcool e a presença de DM estão associados com graus mais avançados de fibrose hepática (F3/F4).

4.8 Análise dos dados

Os dados coletados foram tabulados em planilhas do Programa Excel 2010. Realizou-se análise descritiva. Para comparação entre os dois grupos (F0,F1 e F2 *versus* F3 e F4) entre variáveis nominais, foi utilizado o teste do Qui-quadrado e para variáveis numéricas utilizado o teste *t* de Student.

As variáveis com $P < 0,10$ foram incluídas em análise de regressão logística multivariada para identificar fatores independentemente associados com graus mais avançados de fibrose hepática. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 23.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.9 Aspectos éticos

Este estudo é parte integrante da pesquisa de doutorado 'IMPACTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS C NO CONTROLE DO DIABETES MELLITUS', desenvolvida para o programa de pós-graduação em saúde coletiva do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, submetido e aprovado pelo número do parecer 362.621/2013 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUUFMA, de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (Anexo A).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo original

DIABETES MELLITUS ESTÁ ASSOCIADO A DOENÇA HEPÁTICA MAIS AVANÇADA EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C (DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE–B1- 3.045)

RESUMO

Introdução: A infecção crônica pelo vírus C (VHC) acomete cerca de 170 milhões de indivíduos em todo o mundo. É a principal causa de cirrose hepática no mundo ocidental. Sua história natural tem relação com fatores virais e do hospedeiro. **Objetivo:** Avaliar portadores do VHC e identificar fatores associados a graus mais avançados de fibrose hepática. **Metodologia:** Foram analisados portadores do VHC atendidos em um hospital universitário no Nordeste do Brasil. Categorizados em graus menos (F0-F2) e mais (F3-F4) avançados de fibrose e comparados quanto a idade e sexo, genótipo viral, presença ou não de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e ingestão alcoólica. Realizada regressão logística multivariada para identificar fatores independentemente associados com graus mais avançados de fibrose. **Resultados:** Incluídos 225 pacientes, a maioria do sexo masculino (59%), com média de idade 53 ± 10 anos. Associados a graus mais avançados de fibrose: idade (OR=1,061 (IC 95% 1.025-1,098) $P < 0.001$), presença de DM (OR 2,227 (IC 95% **1,059-4,142**) $P = 0,035$) e ingestão alcoólica (OR 1,921 (IC 95% **1,129-3,269**) $P = 0,036$). **Conclusão:** Na população estudada, DM2 foi fator associado com graus mais avançados de fibrose hepática, sugerindo que é importante o diagnóstico e tratamento da infecção pelo VHC entre diabéticos, prevenindo a progressão para cirrose hepática.

Palavras-chave: VHC; Diabetes Mellitus Tipo 2; Fibrose.

1. Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um problema de saúde pública global e uma das infecções mais frequentes em seres humanos. Estima-se que, em torno de 2% a 3% da população mundial seja portadora do vírus [1]. Cerca de 20 a 25% deles evoluirão para cirrose hepática e entre estes pode haver o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) [2]. O VHC é um RNA vírus, apresenta seis genótipos diferentes (1 a 6), que tem importância epidemiológica e podem influir na história natural da infecção e na resposta ao tratamento [3].

Entre os portadores do VHC, a progressão da fibrose hepática é variável e modulada pela interação de fatores virais e do hospedeiro [4]. Entre os fatores relacionados com o vírus, o mais implicado é a maior agressividade do genótipo 3, associado a progressão mais rápida da fibrose hepática e maior incidência do CHC [5,6].

Entre as características do hospedeiro, que podem estar relacionadas com evolução da doença, são definidas a ingestão alcoólica, o sexo masculino, o estado imunológico, co-infecção com outros vírus tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou vírus da hepatite B (VHB) e fatores metabólicos [7]. Entre os fatores metabólicos tem sido associados com progressão mais acelerada da fibrose hepática, a resistência à insulina (RI) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [8,9].

A apresentação da resistência à insulina e DM2 no fígado é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) [10,11], que pode se apresentar associada a inflamação em 20% dos casos, sendo chamada de esteatohepatite não alcoólica (NASH)[10]. Pode progredir para cirrose hepática e CHC [12]. NASH já é considerada atualmente uma das principais causas de cirrose hepática no mundo[13].

Alterações no metabolismo da glicose podem ser encontrados na infecção crônica pelo VHC [14], independente do grau de doença hepática [15–17] e tem sido atribuída ao desenvolvimento de RI e DM2 [18]. Os mecanismos pelos quais a RI é induzida pelo VHC ainda são pouco esclarecidos e podem incluir um efeito inibidor direto do vírus na via de sinalização de insulina [19]. A infecção pelo VHC, portanto, pode ser considerada como uma doença sistêmica em que uma das manifestações é a RI/DM2 [20,21].

Assim, no curso da infecção pelo VHC a DHGNA associadas à RI e ao DM2 poderiam contribuir para progressão mais acelerada da fibrose hepática porque se

somaria ao efeito lesivo do próprio vírus no fígado [18,22,23]. É muito provável que fatores genéticos possam estar implicados, tanto no desencadeamento de RI e DM2 em portadores do VHC, quanto no seu efeito sobre a maior progressão da doença hepática, mas ainda não puderam ser definitivamente determinados.

No Maranhão, Nordeste do Brasil, que apresenta população com diversidade genética considerável, ainda não há informações sobre a relação entre a presença de DM2 e graus de doença hepática em portadores crônicos do VHC. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar portadores crônicos desse vírus, atendidos em um serviço de referência e identificar fatores associados a graus mais avançados de doença hepática, incluindo a presença do DM2.

2. Material e Métodos

Esse estudo foi realizado no ambulatório do Núcleo de Estudo do Fígado (NEF) do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), em São Luís, Maranhão, Nordeste do Brasil, entre março de 2015 a junho de 2016. Foram incluídos todos os pacientes que tinham anti-VHC e VHC-RNA positivos, que tinham mais de 18 anos.

Foram excluídos os que apresentavam dados incompletos, co-infectados com o vírus HIV e/ou VHB, portadores de doença renal crônica terminal em diálise e transplantados renais ou de fígado. Foram resgatados dos registros dos pacientes os dados demográficos (sexo e idade), ingestão de álcool (sim ou não) presença ou não de DM2, genótipo do VHC e graus de fibrose hepática.

Para definir graus de fibrose hepática, foram avaliados resultados de biópsia hepática (METAVIR F0-F4)[24], dados de Elastografia transitória (ET) (variando de F0-F4 segundo Castera et al. [25] e resultados de exames de imagem: Ultrassonografia (US), Tomografia computadorizada (CT), Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e de Endoscopia Digestiva Alta (EDA). Foram considerados cirróticos indivíduos com resultados F4 na biópsia hepática e na ET e presença de sinais de hipertensão porta nos exames de imagem e/ou na EDA (presença de varizes gastroesofágicas). Assim os pacientes foram classificados em: fibrose menos avançada (F0, F1 e F2) ou mais avançada (F3 e F4). Foi definido que havia DM se o

paciente tinha glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dl}$ [26] ou se estava em tratamento para a doença.

Para comparação entre os dois grupos (F0-F2 *versus* F3-F4) foi utilizado o teste do Qui-quadrado para variáveis nominais e para as numéricas o teste *t* de Student. As variáveis com $P < 0,10$ foram incluídas em análise de regressão logística multivariada para identificar fatores independentemente associados com graus mais avançados de fibrose hepática. Foi utilizado o programa SPSS versão 23.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3. Resultados

Foram incluídos 235 indivíduos que apresentavam todas as informações e cumpriam os critérios de inclusão e exclusão. A maioria era do sexo masculino (59%), com idade variando de 18 a 78 anos, com média de 53 ± 10 anos. Dados demográficos, de ingestão alcoólica, graus de fibrose hepática, genótipos do VHC e frequência de DM2 são apresentados na Tabela 1.

Quando foram comparados os indivíduos com graus menos avançados (F0, F1 e F2) com portadores de graus mais avançados (F3 e F4) de fibrose hepática, na análise univariada todas as variáveis apresentaram $p < 0,10$: idade ($p = 0,001$), gênero masculino ($p = 0,045$), presença de DM2 ($p = 0,004$), ingestão alcoólica ($p = 0,048$) e genótipo 3 ($p = 0,099$) e foram incluídos na análise multivariada. (Tabela 2).

Na análise multivariada apenas idade, presença de DM2 e consumo de álcool permaneceram independentemente associadas com graus mais avançados de fibrose hepática. (Tabela 3).

4. Discussão

Este estudo observou que a idade, história de ingestão alcoólica e DM2 estiveram associados com graus mais avançados de fibrose hepática, em portadores do VHC. De modo esperado, como já demonstrado por outros, foi identificado que a doença em estágios mais adiantados é mais frequente entre indivíduos mais velhos, provavelmente relacionada com maior tempo de infecção ou contaminação em idade mais avançada [27,28].

O efeito da ingestão alcoólica na maior progressão da fibrose hepática, neste cenário, também já está definido e é atribuído ao sinergismo entre a infecção viral e o efeito tóxico do álcool sobre o fígado [29]. Esta associação ficou bem demonstrada em uma metanálise de 20 estudos publicada em 2005, envolvendo 15.000 indivíduos, onde o risco de cirrose hepática foi 2.33 vezes maior entre os que tinham ingestão de álcool, comparada com aqueles que não tinham esse hábito [30]. Os prováveis mecanismos da interação álcool-VHC foram recentemente revisados[31].

Nesta amostra, a presença de DM2 foi um fator fortemente associado com graus mais avançados de fibrose hepática (OR=2,227 IC: **1,059-4,142**, P=0.035). A associação entre DM2 e infecção crônica pelo VHC vem sendo descrita em muitos estudos observacionais [32–34]. Este fato estaria relacionado com o desenvolvimento de resistência à insulina (RI), induzida pelo vírus [15,18]. A RI e a DM2, geralmente associadas a esteatose hepática, podem levar ao desenvolvimento de cirrose hepática, independente da presença do VHC [10,11]. Desse modo, faz sentido que a presença de DM2 favoreça o desenvolvimento de doença hepática mais avançada em portadores do VHC.

De fato, DM2 como preditor de graus mais avançados de fibrose hepática nesta população, como identificado aqui, vem sendo confirmado em estudos provenientes de muitas outras regiões do mundo [16,35–43]. Recentemente Dyal et al. [44] publicaram uma revisão sistemática, onde concluíram que há relação entre fatores associados à resistência à insulina (obesidade, esteatose e DM2) e doença hepática mais avançada em portadores de VHC. Do mesmo modo, um grande estudo americano de base populacional, que selecionou pacientes com diabetes de início precoce, sugeriu fortemente que a mesma possa favorecer o desenvolvimento de cirrose e sua descompensação nos portadores do VHC [45].

Finalmente, em metanálise recentemente publicada, envolvendo 3659 participantes, Patel et al. [43] identificaram forte associação de IR com fibrose hepática mais avançada em portadores do VHC genótipo 1, mas não para aqueles com genótipo 3. O genótipo 3 também tem sido considerado um fator de maior progressão na doença hepática pelo VHC [46]. A razão para sua maior gravidade ainda não está definitivamente esclarecida e apesar de estar mais associado à esteatose hepática do que os outros genótipos, a RI não parece ser o fator determinante para essa evolução e a esteatose, nesse caso, não seria o fator que acarretaria maior progressão da fibrose hepática[47].

Neste estudo não se observou associação entre genótipo 3 e graus mais avançados de fibrose hepática. Segundo Probst et al. [48], a falha de alguns estudos para detectar um efeito significativo para o genótipo 3 provavelmente resulta do tamanho insuficiente da amostra e é o que pode ter ocorrido aqui. Entre os 235 indivíduos estudados apenas 41 (17%) tinham genótipo 3.

Uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de determinação do tempo de infecção, já que a presença de DM2 pode significar que indivíduos portadores dessa doença apresentam fibrose hepática mais avançada porque tem mais tempo de infecção e não por causa do DM2. De qualquer modo, os estudos longitudinais já publicados sugerem que, de fato, a presença da RI e do diabetes concorrem para progressão mais rápida da fibrose hepática em portadores do VHC.

Este estudo contribuiu para chamar a atenção sobre o fato de que a associação do VHC com DM2 é uma situação que piora a doença hepática e que precisa ser rastreada na população, para que portadores do VHC possam ser tratados, eliminando o vírus e diminuindo a incidência de cirrose hepática.

Agradecimentos

Agradecemos ao Centro de Estudos do Fígado do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão por fornecer os dados dos prontuários dos pacientes assim como a autorização desses em participar do estudo. Nossos agradecimentos também à Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA) [Edital: APP UNIVERSAL- 00559/13]

Referências

- [1] Kretzer IF, Livramento A Do, Cunha J Da, Gonçalves S, Tosin I, Spada C, et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: Silent epidemic - Data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *Sci World J* 2014;2014. doi:10.1155/2014/827849.
- [2] Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:717–34. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.003.
- [3] Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016;22:7824–40. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824.
- [4] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:S58–68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- [5] Jacobson I, Gordon S, Kowdley K, Yoshida E, Rodriguez-Torres M, Sulkowski M, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–77. doi:10.1056/NEJMoa1214854.
- [6] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87. doi:10.1056/NEJMoa1214853.
- [7] Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;advance on. doi:10.1038/nrgastro.2016.176.
- [8] Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;5:586–600. doi:10.4239/wjd.v5.i5.586.
- [9] Cheng FKF, Torres DM, Harrison SA. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: Still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat* 2014;21:1–8. doi:10.1111/jvh.12172.

- [10] Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015;47:997–1006. doi:10.1016/j.dld.2015.08.004.
- [11] Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013;59:859–71. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.044.
- [12] Goh GB-B, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin* 2015;3:141–5. doi:10.1016/j.bbacli.2014.09.001.
- [13] Bertot LC, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016;17. doi:10.3390/ijms17050774.
- [14] Milner K-L, van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology* 2010;138:932-41-3. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.050.
- [15] Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol* 2014;20:2888–901. doi:10.3748/wjg.v20.i11.2888.
- [16] Mangia A, Ripoli M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. *Hepatol Int* 2013;7:1–8. doi:10.1007/s12072-013-9460-1.
- [17] Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Baldelli E, Targher G, Lonardo A. Type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis c virus infection???liver: The ???Musketeer??? in the spotlight. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–25. doi:10.3390/ijms17030355.
- [18] Knobler H, Malnick S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. *World J Hepatol* 2016;8:131–8. doi:10.4254/wjh.v8.i2.131.
- [19] Kralj D, Stojsavljevi S, Virovi L, Duvnjak M, Smoli M. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4:66–75. doi:10.14218/JCTH.2015.00051.
- [20] Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes

- mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014;61:S69–78. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.003.
- [21] Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig Liver Dis* 2016;48:105–11. doi:10.1016/j.dld.2015.10.016.
- [22] Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014;20:12082–101. doi:10.3748/wjg.v20.i34.12082.
- [23] Shiffman ML, Gunn NT. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. *Liver Int* 2017;37:13–8. doi:10.1111/liv.13282.
- [24] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–93. doi:10.1002/hep.510240201.
- [25] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018.
- [26] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:S8–16. doi:10.2337/dc15-S005.
- [27] Konerman MA, Yapali S, Lok AS. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring-- predictors and predictive models of disease progression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:863–79. doi:10.1111/apt.12921.
- [28] Rüeger S, Bochud P-Y, Dufour J-F, Müllhaupt B, Semela D, Heim MH, et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2014;1–11. doi:10.1136/gutjnl-2014-306997.
- [29] Testino G, Leone S, Borro P. Alcoholic liver disease and the hepatitis C virus: an overview and a point of view. *Minerva Med* 2016.
- [30] Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*

- 2005;3:1150–9.
- [31] Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Chamorro A-J, González-Sarmiento R, Laso F-J, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:1411–20. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1411.
- [32] Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50–6. doi:10.1053/jhep.2003.50291.
- [33] Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007;166:196–203. doi:10.1093/aje/kwm061.
- [34] Gill K, Ghazian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016;10:415–23. doi:10.1007/s12072-015-9684-3.
- [35] Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano a, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001;21:266–71. doi:liv210407 [pii].
- [36] Verma S, Bonacini M, Govindarajan S, Kanel G, Lindsay KL, Redeker A. More advanced hepatic fibrosis in hispanics with chronic hepatitis C infection: Role of patient demographics, hepatic necroinflammation, and steatosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1817–23. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00682.x.
- [37] Alsatie M, Kwo PY, Gingerich JR, Qi R, Eckert G, Cummings OW, et al. ORIGINAL ARTICLE A Multivariable Model of Clinical Variables Predicts Advanced Fibrosis in Chronic Hepatitis C 2007;41:416–21.
- [38] Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: A retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004;40:147–54. doi:10.1016/S0168-8278(03)00479-3.
- [39] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964–73. doi:10.1002/hep.26087.

- [40] Hessheimer AJ, Forner A, Varela M, Bruix J. Metabolic risk factors are a major comorbidity in patients with cirrhosis independent of the presence of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1239–44. doi:10.1097/MEG.0b013e32833aa19b.
- [41] Lonardo A, Carulli N, Loria P. HCV and diabetes. A two-question-based reappraisal. *Dig Liver Dis* 2007;39:753–61. doi:10.1016/j.dld.2007.05.005.
- [42] Cimino L, Oriani G, D'Arienzo A, Manguso F, Loguercio C, Ascione A, et al. Interactions between metabolic disorders (diabetes, gallstones, and dyslipidaemia) and the progression of chronic hepatitis C virus infection to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A cross-sectional multicentre survey. *Dig Liver Dis* 2001;33:240–6.
- [43] Patel S, Jinjuvadia R, Patel R, Liangpunsakul S. Insulin Resistance is Associated With Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015. doi:10.1097/MCG.0000000000000400.
- [44] Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2015;60:2813–24. doi:10.1007/s10620-015-3760-3.
- [45] Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology* 2014;60:807–14. doi:10.1002/hep.27212.
- [46] Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98–105. doi:10.1002/hep.27095.
- [47] Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014;59:2403–12. doi:10.1002/hep.26905.
- [48] Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression - A systematic review and meta-

analysis. *J Viral Hepat* 2011;18:745–59. doi:10.1111/j.13652893.2011.01481.x.

Tabela 1: Características dos portadores do VHC atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA. 2016 (N=235)

	Variáveis	N (235)	%
Sexo	Masculino	138	59
	Feminino	97	41
Idade (18-78) (média±DP)		53±10	
Ingestão de Álcool	Sim	141	60
	Não	94	40
Diabetes	Sim	40	17
	Não	195	83
Genótipo	1	194	83
	3	41	17
Graus de fibrose	0	17	7.5
	1	63	27
	2	67	28
	3	17	7.5
	4	71	30

Tabela 2: Comparação entre indivíduos portadores do VHC com graus mais leves e mais avançados de fibrose hepática atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA. 2016 (N=235).

		FIBROSE		
	Variáveis	(F0-F2) N=147	(F3-F4) N=88	Valor de P
Genero	Masculino	79 (57%)	59 (43%)	0,045
	Feminino	68 (70%)	29 (30%)	
Idade		51±10	56±8	0,001
Álcool	Sim	81(57%)	60 (43%)	0,048
	Não	66 (70%)	28 (30%)	
DM2	Sim	17 (42%)	23 (58%)	0,004
	Não	130 (66%)	65 (34%)	
Genótipo	3	21(51%)	20 (49%)	0,099
	1	126 (35%)	68 (65%)	

DM2=diabetes mellitus tipo 2

Tabela 3: Variáveis independentemente associadas a maiores graus de fibrose hepática em portadores do VHC atendidos no Núcleo de Estudo do Fígado do Hospital Universitário da UFMA. São Luís – MA. 2016 (N=235).

Variáveis	OR	IC 95%	Valor de P
Idade	1,061	1,025-1,098	< 0,001
DM2	2,227	1,059-4,142	0,035
Consumo de álcool	1,921	1,129-3,269	0,036
Gênero masculino	1,186	0,619-2,274	0,607
Genótipo 3	1,661	0,083-3,434	0,171

DM2=diabetes mellitus tipo 2

5.2 Artigo original (Inglês)

ADVANCED LIVER DISEASE IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS CARRIERS: IS DIABETES MELLITUS AN IMPORTANT RISK FACTOR? (DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE–B1- 3.045)

Abstract

Introduction: There are around 170 million people with chronic hepatitis C virus (HCV) infection worldwide. Chronic HCV is the main cause of liver cirrhosis in the West. Aim: To evaluate HCV carriers and identify factors associated with more advanced degrees of liver fibrosis. **Methods:** HCV patients, from a university hospital located in northeastern Brazil, were analyzed. The patients were sorted into two groups: individuals with less advanced liver fibrosis degree (F0-F2) and with more advanced degree (F3-F4). They were compared with the variables age, gender, viral genotype, presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and alcohol intake. Multivariate logistic regression was performed to identify factors associated with more advanced degrees of fibrosis. **Results:** A total of 235 patients participated of this study. Most of them were male (59%) with a mean age of 53 ± 10 years. Age (OR=1.061, 95% CI: 1.025-1.098, $p < 0.001$), presence of T2DM (OR 2.227, 95%CI: 1.059-4.142, $p = 0.035$) and alcohol intake (OR 1.921, 95%CI: 1.129-3.269, $p=0.036$) were associated with more advanced degrees of fibrosis. **Conclusion:** T2DM was associated with more advanced degrees of liver fibrosis. Thus, diagnosis and treatment of HCV carriers with diabetes are of great importance for interrupting the progression of liver cirrhosis.

Keywords: HCV; Type 2 Diabetes Mellitus; Fibrosis.

1. Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a worldwide public health problem and considered as one of the most common infections in humans. An estimated 2 to 3% of the world's population is infected with HCV [1]. Approximately 20 to 25% of these HCV carriers will progress to liver cirrhosis and eventually to development of hepatocellular carcinoma (HCC) [2]. HCV is an RNA virus with six different genotypes (1 to 6). These genotypes have epidemiological importance and can influence the infection natural history as well as the treatment outcome [3].

The evolution of liver fibrosis among HCV carriers is variable and modulated by viral and host factors [4]. Among the viral factors, HCV genotype 3 infection is associated with more rapid progression of liver fibrosis and higher incidence of HCC [5,6].

Alcoholic beverage intake, male gender, immunological status, viruses co-infection (e.g. human immunodeficiency virus [HIV] and / or Hepatitis B virus [HBV]) and metabolic factors are host characteristics that can influence the evolution of HCV disease[7]. Among the metabolic factors, insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been related with more rapid progression of liver fibrosis [8,9].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) can be caused by insulin resistance and T2DM in the liver [10,11]. NAFLD is classified according to two histologicalevolutionary forms: non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is the most aggressive form with inflammation [10]. Individuals with NAFLD can progress to develop liver cirrhosis and HCC in both NAFLD forms, being much more common in NASH [12]. NASH is already considered to be one of the main causes of cirrhosis in the world [13].

Glucose metabolism changes can be found in chronic HCV infection [14], despite the degree of liver disease [15–17]. Glucose metabolism dysfunction has been linked to development of IR and T2DM [18]. The mechanisms of HCV-induced IR are still unclear and may include a direct inhibitory effect of the virus on the insulin signaling pathway [19]. Thus, HCV infection can be considered as a systemic disease which may cause IR and Diabetes [20,21].

Therefore, association of NAFLD with IR and T2DM in the HCV infection evolution could contribute to more rapid progression of liver fibrosis as this association would worsen effects on livers cells caused by the virus itself [18,22,23].

Genetic conditions are very likely to be involved in causing IR and T2DM among HCV patients as well as in the effect on progression of liver disease. However, these assumptions have not yet been definitively elucidated.

Maranhão state, Northeastern region of Brazil, has a population with considerable genetic variability. There is not information on the relationship between the presence of diabetes mellitus (DM) and degrees of liver disease in chronic HCV patients in Maranhão. Thus, we aimed to evaluate HCV chronic carriers attended at a referral service in Maranhão state as well as identifying factors associated with more advanced degrees of liver disease, including the presence of T2DM.

2. Subjects and ethical approval

This study was performed between March 2015 and June 2016 at the outpatient clinic in the Center for Liver Studies of the Presidente Dutra University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, northeast Brazil. In order to participate in this study, patients had to be older than 18 years, to have positive anti-HCV serological marker and detection of HCV RNA. The research ethics committee of the University Hospital, Federal University of Maranhão, approved this study and written informed consent was obtained of all patients who agreed to participate.

3. Material and Methods

Demographic data (sex and age), alcohol intake (yes or no), T2DM (presence or absence), HCV genotype and degrees of liver fibrosis were retrieved from the patients' medical records. The degrees of liver fibrosis were defined as follows: results of liver biopsy (METAVIR F0-F4) [24], transient elastography (ET) (ranging from F0-F4 according to Castera et al. [25]) and imaging results such as ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic nuclear resonance (NMR) and upper digestive endoscopy (EDA). A patient was considered to be cirrhotic when classified as F4 according to the liver biopsy and ET in addition to have signs of portal hypertension by imaging and /or EDA (presence of gastroesophageal varices). Thus, the patients were classified as less (F0, F1 and F2) or more advanced fibrosis (F3 and F4).

A patient was defined as having T2DM when the fasting glucose level was 126 mg / dL or higher [26] or whether the patient was under treatment for the disease. The subjects with the following features were not enrolled for this study: HIV or HBV

co-infection, end-stage chronic renal disease on dialysis and individuals who underwent kidney or liver transplantation.

3.1 Statistical analyses

In order to compare the groups (F0-F2 versus F3-F4), we used the chi-square test and student's t-test for nominal and numerical variables respectively. Variables with $P < 0.10$ were included in the multivariate logistic regression analysis to identify factors independently associated with more advanced degrees of liver fibrosis. We used the SPSS version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for statistical analyses. P-values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

4. Results

A total of 235 patients participated of this study. These patients had complete data on their medical records and met all the inclusion and exclusion criteria. Most of them were male (138/235; 59%) ranging from 18 to 78 years of age (53 ± 10). Demographic data, alcohol intake, liver fibrosis degrees, HCV genotypes and DM presence are shown in table 1.

The statistical comparison between the less (F0, F1 and F2) and the more advanced degree (F3 and F4) liver fibrosis groups showed all variables with $p < 0.10$ as follows: age ($p = 0.001$), male gender ($p = 0.045$), presence of T2DM ($p = 0.004$), alcohol intake ($p = 0.048$) and genotype 3 ($p = 0.099$). All these variables were included in the multivariate analysis (Table 2). Age, presence of T2DM and alcohol intake remained independently associated with more advanced degrees of liver fibrosis (Table 3).

5. Discussion

In this study, we observed that age, history of alcohol intake and T2DM were associated with more advanced degrees of liver fibrosis in HCV carriers.

As we expected and like other studies had already shown, we identified that liver fibrosis at more advanced stages is more frequently observed among older individuals. This is probably linked to longer durations of infection or older age at contamination [27,28].

The effect of alcohol intake also influences on the increased progression of liver fibrosis. This may be attributed to the synergism between HCV infection and the toxic effect of alcohol on the liver [29]. A meta-analysis study involving 15,000 individuals, of 20 articles published in 2005, demonstrated the association between consumption of alcohol and HCV liver fibrosis. The study showed individuals who drink alcohol had a 2.33 times higher risk of developing cirrhosis in comparison to those who does not consume alcohol [30]. The likely mechanisms of alcohol-HVC interaction were recently reviewed [31].

Our study showed the presence of T2DM as a factor independently associated with more advanced degrees of liver fibrosis (OR 2.227, CI: 1.059-4.142, $p = 0.035$). Association between T2DM and chronic HCV infection has been demonstrated in many observational studies [32–34]. This association may be related to the development of HCV-induced insulin resistance [15,18]. Insulin resistance and T2DM, usually related with hepatic steatosis, may lead to the development of liver cirrhosis, notwithstanding the presence of HCV [10,11].

Therefore, it is reasonable to assume that the presence of T2DM influences the development of more advanced liver disease in HCV carriers. Actually, T2DM as a predictor of more advanced degrees of liver fibrosis, as our results demonstrated herein, has been confirmed in studies worldwide [16,35–43]. A recent systematic review concluded there is a relationship between factors associated with insulin resistance (obesity, steatosis and T2DM) and more advanced liver disease in HCV carriers [44]. A large American population-based study, involving patients with new-onset diabetes, also strongly suggested that diabetes may favor the development of cirrhosis and its decompensation in HCV patients [45].

Other recently published meta-analysis, involving 3,659 participants, identified a strong association of IR with more advanced liver fibrosis in patients harboring HCV genotype 1 [43]. Genotype 3 of HCV has also been considered an important factor for the progression of liver disease [46]. The increased severity of liver disease caused by HCV genotype 3 is still elusive.

Despite this genotype is more associated to hepatic steatosis in comparison to the other genotypes, the RI does not seems to be the determining factor for this evolution [47]. Thus, the steatosis, in this scenario, would not be the factor for more advanced progression of liver fibrosis. We found no association between HCV genotype 3 and more advanced degrees of liver fibrosis in our results. According to

Probst et al. [48], the failure of some studies in detecting a significant effect for genotype 3 may be likely regarded to an inadequate sample size. Thus, this effect may also have occurred in this current study. Among the 235 individuals who participated of this study, only 41 (17%) harbored HCV genotype 3.

Determination of infection duration was one of the limitations of this study. Presence of T2DM is pointed out as a factor for severe liver disease. However, advanced liver fibrosis may be linked to longer durations of infection rather than influence of T2DM. Nevertheless, longitudinal studies have already suggested that the presence of IR and T2DM in HCV patients contributes to a more rapid progression of liver fibrosis.

6. Conclusion

T2DM was associated with more advanced degrees of liver fibrosis. This study draws attention to the importance of the association between HCV infection and T2DM in worsening the liver disease. Hence, this association needs to be screened in the population in order HCV carriers to be treated by eliminating the virus and decreasing the incidence of liver cirrhosis and consequently HCC.

Conflict of interest

The authors declare there is not any conflict of interest.

Acknowledgements

We deeply thank the Center for Liver Studies of University Hospital, Federal University of Maranhão for supplying all data from patients' medical records and the patients who accepted to take part of this study. We also thank the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão – (FAPEMA) for the financial support [grant: APPUNIVERSAL-00559/13].

Referências

- [1] Kretzer IF, Livramento A Do, Cunha J Da, Gonçalves S, Tosin I, Spada C, et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: Silent epidemic - Data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. *Sci World J* 2014;2014. doi:10.1155/2014/827849.
- [2] Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:717–34. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.003.
- [3] Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016;22:7824–40. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824.
- [4] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:S58–68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- [5] Jacobson I, Gordon S, Kowdley K, Yoshida E, Rodriguez-Torres M, Sulkowski M, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–77. doi:10.1056/NEJMoa1214854.
- [6] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87. doi:10.1056/NEJMoa1214853.
- [7] Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;advance on. doi:10.1038/nrgastro.2016.176.
- [8] Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;5:586–600. doi:10.4239/wjd.v5.i5.586.
- [9] Cheng FKF, Torres DM, Harrison SA. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: Still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat* 2014;21:1–8. doi:10.1111/jvh.12172.

- [10] Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015;47:997–1006. doi:10.1016/j.dld.2015.08.004.
- [11] Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013;59:859–71. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.044.
- [12] Goh GB-B, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin* 2015;3:141–5. doi:10.1016/j.bbacli.2014.09.001.
- [13] Bertot LC, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016;17. doi:10.3390/ijms17050774.
- [14] Milner K-L, van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology* 2010;138:932-41-3. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.050.
- [15] Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol* 2014;20:2888–901. doi:10.3748/wjg.v20.i11.2888.
- [16] Mangia A, Ripoli M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. *Hepatol Int* 2013;7:1–8. doi:10.1007/s12072-013-9460-1.
- [17] Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Baldelli E, Targher G, Lonardo A. Type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis c virus infection???liver: The ???Musketeer??? in the spotlight. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–25. doi:10.3390/ijms17030355.
- [18] Knobler H, Malnick S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. *World J Hepatol* 2016;8:131–8. doi:10.4254/wjh.v8.i2.131.
- [19] Kralj D, Stojsavljevi S, Virovi L, Duvnjak M, Smoli M. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4:66–75. doi:10.14218/JCTH.2015.00051.
- [20] Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes

- mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014;61:S69–78. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.003.
- [21] Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig Liver Dis* 2016;48:105–11. doi:10.1016/j.dld.2015.10.016.
- [22] Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014;20:12082–101. doi:10.3748/wjg.v20.i34.12082.
- [23] Shiffman ML, Gunn NT. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. *Liver Int* 2017;37:13–8. doi:10.1111/liv.13282.
- [24] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–93. doi:10.1002/hep.510240201.
- [25] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018.
- [26] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:S8–16. doi:10.2337/dc15-S005.
- [27] Konerman MA, Yapali S, Lok AS. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring-- predictors and predictive models of disease progression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:863–79. doi:10.1111/apt.12921.
- [28] Rüeger S, Bochud P-Y, Dufour J-F, Müllhaupt B, Semela D, Heim MH, et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2014;1–11. doi:10.1136/gutjnl-2014-306997.
- [29] Testino G, Leone S, Borro P. Alcoholic liver disease and the hepatitis C virus: an overview and a point of view. *Minerva Med* 2016.
- [30] Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*

- 2005;3:1150–9.
- [31] Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Chamorro A-J, González-Sarmiento R, Laso F-J, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:1411–20. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1411.
- [32] Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50–6. doi:10.1053/jhep.2003.50291.
- [33] Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007;166:196–203. doi:10.1093/aje/kwm061.
- [34] Gill K, Ghazianian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016;10:415–23. doi:10.1007/s12072-015-9684-3.
- [35] Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano a, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001;21:266–71. doi:liv210407 [pii].
- [36] Verma S, Bonacini M, Govindarajan S, Kanel G, Lindsay KL, Redeker A. More advanced hepatic fibrosis in hispanics with chronic hepatitis C infection: Role of patient demographics, hepatic necroinflammation, and steatosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1817–23. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00682.x.
- [37] Alsatie M, Kwo PY, Gingerich JR, Qi R, Eckert G, Cummings OW, et al. ORIGINAL ARTICLE A Multivariable Model of Clinical Variables Predicts Advanced Fibrosis in Chronic Hepatitis C 2007;41:416–21.
- [38] Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: A retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004;40:147–54. doi:10.1016/S0168-8278(03)00479-3.
- [39] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964–73. doi:10.1002/hep.26087.

- [40] Hessheimer AJ, Forner A, Varela M, Bruix J. Metabolic risk factors are a major comorbidity in patients with cirrhosis independent of the presence of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1239–44. doi:10.1097/MEG.0b013e32833aa19b.
- [41] Lonardo A, Carulli N, Loria P. HCV and diabetes. A two-question-based reappraisal. *Dig Liver Dis* 2007;39:753–61. doi:10.1016/j.dld.2007.05.005.
- [42] Cimino L, Oriani G, D'Arienzo A, Manguso F, Loguercio C, Ascione A, et al. Interactions between metabolic disorders (diabetes, gallstones, and dyslipidaemia) and the progression of chronic hepatitis C virus infection to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A cross-sectional multicentre survey. *Dig Liver Dis* 2001;33:240–6.
- [43] Patel S, Jinjuvadia R, Patel R, Liangpunsakul S. Insulin Resistance is Associated With Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015. doi:10.1097/MCG.0000000000000400.
- [44] Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2015;60:2813–24. doi:10.1007/s10620-015-3760-3.
- [45] Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology* 2014;60:807–14. doi:10.1002/hep.27212.
- [46] Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98–105. doi:10.1002/hep.27095.
- [47] Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014;59:2403–12. doi:10.1002/hep.26905.
- [48] Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression - A systematic review and meta-

analysis. *J Viral Hepat* 2011;18:745–59. doi:10.1111/j.13652893.2011.01481.x.

Table 1. Characteristics of HCV carriers attended at the Center for liver Studies of the University Hospital, Federal University of Maranhão. São Luís-MA, Brazil, 2016 (N=235)

	Variable	N (235)	%
Gender	Male	138	59
	Female	97	41
Age (18-78)*		53±10	
Alcohol intake	Yes	141	60
	No	94	40
Diabetes	Yes	40	17
	No	195	83
Genotype	1	194	83
	3	41	17
Degree of fibrosis	0	17	7.5
	1	63	27
	2	67	28
	3	17	7.5
	4	71	30

*(mean±SD)

Table 2. Comparison between groups of HCV Carriers with less and more advanced liver fibrosis stages attended at the Center for Liver Study of the University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil. 2016 (N=235).

Variable		FIBROSIS		p- value
		(F0-F2) N=147	(F3-F4) N=88	
Gender	Male	79 (57%)	59 (43%)	0.045
	Famale	68 (70%)	29 (30%)	
Age*		51±10	56±8	0.001
Alcohol	Yes	81(57%)	60 (43%)	0.048
	No	66 (70%)	28 (30%)	
Diabetes	Yes	17 (42%)	23 (58%)	0.004
	No	130 (66%)	65 (34%)	
Genotype	3	21(51%)	20 (49%)	0.099
	1	126 (35%)	68 (65%)	

* (mean±SD)

Table 3. Variables that were independently associated with more advanced stages of liver fibrosis in HCV carriers attended at the Center for Livers Studies, University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil, 2016 (N=235).

Variable	OR	CI 95%	p-value
Age	1.061	1.025-1.098	< 0.001
Diabetes	2.227	1.059-4.142	0.035
Alcohol intake	1.921	1.129-3.269	0.036
Male gender	1.186	0.619-2.274	0.607
Genotype 3	1.661	0.083-3.434	0.171

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que indivíduos mais velhos, que ingerem bebida alcoólica e são diabéticos, de forma independente, apresentam graus mais avançados de fibrose hepática, entre portadores da infecção crônica pelo HCV. Desse modo, é de grande importância identificar indivíduos portadores de diabetes, infectados pelo HCV para que esta infecção seja tratada, o vírus erradicado e ocorra melhora do prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS

ADINOLFI L, E., et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 17, n. 6, p. 803, 2016.

ALTER, M. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 17, p. 2436–2441, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. suppl 1, p. S8–S16, 2015.

ANTONELLI, A. et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. **World J Diabetes**, v. 5, n. 5, p. 586–600, 2014.

BERTOT, L. C.; ADAMS LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Int J Mol Sci**. v. 17, n. 5, p. 774, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatites virais no Brasil**: situação, ações e agenda. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Terapêutico de tratamento de hepatite C**. Brasília: MS, 2015.

BALLESTRI, S. et al. Type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis c virus infection-liver: The "Musketeer" in the spotlight. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 3, p. 1–25, 2016.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 24, n. 2, p. 289–93, 1996.

CASTERA, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 128, n. 2, p. 343–350, 2005.

CAMERON F. J.; WHERRETT, D. K, Care of diabetes in children and adolescents: Controversies, changes, and consensus. **Lancet**. v. 385; p. 2096–2106, 2015.

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 1, p. 41–49, 2005.

CHAN, J. **Hepatitis C Disease-a-Month**, 2014.

CHAYAMA, K.; HAYES, C. N. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 26, n. suppl 1, p. 83-95, 2011.

CHEN, S. L.; MORGAN, T. R. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. **Int J Med Sci**. v. 3, n. 2, p. 47–52, 2006.

CHENG, F. K. F.; TORRES, D. M.; HARRISON, S. A. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: Still important in the era of direct acting antiviral therapy? **Journal of Viral Hepatitis**, v. 21, n. 1, p. 1–8, 2014.

CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359 LP-362, 1989.

COX, A. L. et al. Rare birds in North America: Acute Hepatitis C Cohorts. **Gastroenterology**, v. 136, p. 26-33, 2009.

DYAL, H. K. et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 60, n. 9, p. 2813–2824, 2015.

DELGADO-BORREGO, A. et al. Halt-C Trial Group. Reduction of insulin resistance

with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v. 8; p. 458–462, 2010.

FERREIRA, A. S. P. et al. Acute hepatitis C in Brazil: results of a national survey. **J Med Virol.** v. 83, p. 1738–1743, 2011.

FOCACCIA, R. et al. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 8, n. 5, p. 348–55, 2004.

GOH, G. B.-B. et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. **BBA Clinical**, v. 3, p. 141–145, 2015.

GONDEAU, C; PAGEAUX, G. P.; LAR, D. Hepatitis C virus infection: Are there still specific problems with genotype 3? **World J Gastroenterol.** v. 21, n. 42, p. 12101-12113, 2015.

GOWER, E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S45–S57, 2014.

HASSAN, K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 34, p. 12082–12101, 2014.

HAMAGUCHI, E. et al. Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: Tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. **Diabetes Care.** v. 33, p. 284–286, 2010.

HELLER, T.; REHERMANN, B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. **Seminars in liver disease.** v. 25, n. 1, p. 7-17, 2005.

HUANG, Y. et al. Increased Risk of Cirrhosis and Its Decompensation in Chronic

Hepatitis C Patients With .New-Onset Diabetes: A Nationwide Cohort Study. **Hepatology**. v. 60; n. 3; p. 807-814, 2014.

INZUCCHI, S. E. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. **New England Journal of Medicine**. v. 367; p. 542–550, 2012.

JACOBSON, I. et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. **N Engl J Med**, v. 368, n. 20, p. 1867–1877, 2013.

JHA, D. K. et al. Association of type II diabetes mellitus with hepatocellular carcinoma occurrence—a case control study from Kathmandu Valley. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v. 13, n. 10, p. 5097-5099, 2012.

KANWAL, F. et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. **Hepatology**, v. 60, n. 1, p. 98–105, 2014.

KAWAGUCHI, Y.; MIZUTA, T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 11, p. 2888–2901, 2014.

KERSHENOBICH, D. et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. **Liver International**, v. 31, n. suppl. 2, p. 18–29, 2011.

KNOBLER, H.; MALNICK, S. Hepatitis C and insulin action: An intimate relationship. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 2, p. 131–138, 2016.

KRALJ, D. et al. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 4, n. 1, p. 66–75, 2016.

KRETZER, I. F. et al. Hepatitis C worldwide and in Brazil: Silent epidemic - Data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment. **Scientific World Journal**, v. 2014, 2014.

LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver International**, v. 29, n. suppl 1, p. 74-81, 2009.

LAWITZ, E. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. **N Engl J Med**, v. 368, n. 20, p. 1878–1887, 2013.

LEANDRO, G. et al. Relationship Between Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. **Gastroenterology**, v. 130, n. 6, p. 1636–1642, 2006.

LEE, M.-H. et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 28, p. 9270–80, 2014.

LONARDO, A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. **Dig. Liver Dis.** v. 47; p. 181–190, 2015a.

LONARDO, A. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. **Digestive and Liver Disease**, v. 47, n. 12, p. 997–1006, 2015b.

LONARDO, A. et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. **World J Gastroenterol.** v. 20(23); p. 7089-7103, 2014.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. Natural History of Hepatitis C. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 44, n. 4, p. 717–734, 2015.

MANGIA, A.; RIPOLI, M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. **Hepatology International**, v. 7, n. 2013, p. 1–8, 2013.

MARTÍNEZ-BAUER, E. et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C

virus acquisition in Spain. **Journal of Hepatology**, v. 48, n. 1, p. 20–27, 2008.

MILNER, K.-L. et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. **Gastroenterology**, v. 138, n. 3, p. 932-41–3, 2010.

MOTA, M. et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. **Metabolism clinical and experimental**. v. 65, n. 8, p. 1049-1061, 2016.

MOUCARI, R. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. **Gastroenterology**. v. 134, n. 2, p. 416-423, 2008.

NASCIMBENI, F. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. **Journal of Hepatology**, v. 59, n. 4, p. 859–871, 2013.

NEGRO, F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S69–S78, 2014.

OLIVEIRA, J. E. P. DE; VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. **AC FARMACÊUTICA LTDA**, p. 1–348, 2016.

SHIFFMAN, M. L.; GUNN, N. T. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. **Liver International**, v. 37, n. suppl 1, p. 13–18, 2017.

THRIFT, A. P.; EL-SERAG, H. B.; KANWAL, F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 14, n. 2, p. 122-132, 2017.

SANTANTONIO, T.; WIEGAND, J.; TILMAN GERLACH, J. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. **Journal of Hepatology**, v. 49, n. 4, p. 625-633, 2008.

SZABÓ, E. et al. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. **Pathology oncology research**, v. 9, n. 4, p. 215–221, 2003.

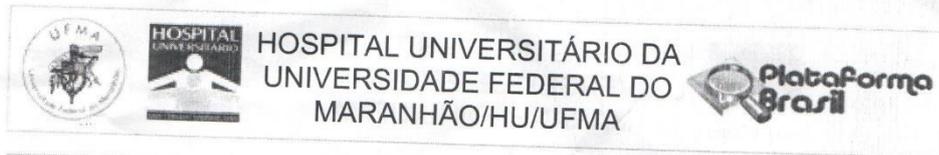
VANNI, E.; BUGIANESI, E.; SARACCO, G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 2, p. 105–111, 2016.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S58–S68, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevention and Control of Viral, Hepatitis C key facts, Fact sheet no. 164, Geneva, Switzerland, 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>> acesso em maio de 2017.

ZHANG, J.; NGUYEN, D.; HU, K. Q. Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Review of Current Direct-Acting Antiviral Treatment Strategies. **North American Journal of Medical Sciences**. v. 9, n. 2, p. 47-54, 2016.

ANEXO A – Parecer do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS C NO CONTROLE DO DIABETES MELLITUS
Pesquisador: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 15538013.1.0000.5086

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

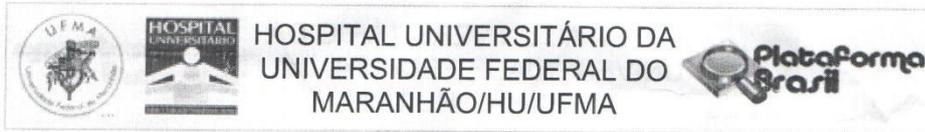
Número do Parecer: 362.621

Data da Relatoria: 16/08/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte prospectivo, com inclusão consecutiva que terá como objetivo avaliar o impacto da presença do HCV no controle do Diabetes Mellitus. Esse estudo será realizado nos ambulatórios de Diabetes, Núcleo de Estudo do Fígado (NEF) e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), no município de São Luís, Maranhão. A amostra será constituída por pacientes com DM2 do ambulatório de Diabetes e paciente também com DM2 e portadores do HCV, atendidos no Núcleo de Estudos do Fígado, ambos do HUUPD do município de São Luís/ MA. A análise estatística será realizada no programa SPSS 17.0 for Windows (2010). As variáveis numéricas serão reportadas como frequência, média \pm desvio-padrão. O teste de Mann-Whitney U será utilizado para avaliar diferenças entre os grupos. O teste de Friedman será usado para avaliar diferenças dentro do mesmo grupo. Variáveis contínuas serão analisadas usando o teste t para observações não pareadas. Dados de categoria e proporções serão analisados usando X² ou teste de Fisher quando necessário. Uma análise de regressão multivariada será realizada tendo como variável dependente o Diabetes Controlado e as variáveis independentes (idade, sexo, cor, tempo de diabetes, índice de massa corpórea, presença de hipertensão arterial, escolaridade, renda, presença do HCV, tipo de tratamento de diabetes e do HCV e níveis das citocinas próinflamatórias). Em todos os testes a margem de erro será de 5%, o intervalo de confiança de 95%.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 362.621

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: avaliar o impacto da presença do HCV no controle do Diabetes Mellitus.

Objetivo Secundário:

- Verificar o controle do DM através da hemoglobina glicada, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e dos marcadores proinflamatórios (PCR, TNF alfa e IL-6) em dois grupos de portadores de DM, com e sem a presença de HCV;
- Avaliar se há diferença no controle do DM e dos marcadores proinflamatórios entre diabéticos que estiverem ou não em tratamento específico para o HCV e nos pacientes sem HCV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador principal declara que:

Riscos: O pesquisador descreve que "O desconforto que você terá será o tempo gasto com a entrevista, o deslocamento até o CEPEC para a realização do exame, e o constrangimento com alguma pergunta que poderá deixar de responder a qualquer momento da entrevista".

Benefícios: Melhor controle do Diabetes Mellitus tipo 2. Porém, no TCLE relata que "O benefício da pesquisa será levantar informações que favoreçam o conhecimento da doença para que possamos definir se a presença do HCV dificulta no controle do diabetes mellitus tipo 2".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância científica e social uma vez que, o diabetes mellitus é um problema de saúde pública em ascendência, oneroso do ponto vista social e econômico e com potencial reconhecido para prevenção.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre as exigências da Resolução CNS/MS nº 466/12 em relação a Folha de rosto, projeto de pesquisa em português, orçamento financeiro (detalhado e em reais) e remuneração do pesquisador, bem como quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O referido projeto atendeu todas as pendências geradas.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 362.621

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente no final da coleta de dados e ao término do estudo.

SAO LUIS, 16 de Agosto de 2013

Assinador por:

p/ Dorlene Maria Cardoso de Aquino
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br

ANEXO B – Comprovante de submissão de artigo científico

De: Diabetes Research and Clinical Practice <EvisSupport@elsevier.com>

Enviado: terça-feira, 9 de maio de 2017 18:02

Para: souzamarianne@hotmail.com

Assunto: Successfully received: submission Advanced Liver Disease in Chronic Hepatitis C virus Carriers: Is Diabetes Mellitus an Important Risk Factor? for Diabetes Research and Clinical Practice

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: DIAB_2017_558

Title: Advanced Liver Disease in Chronic Hepatitis C virus Carriers: Is Diabetes Mellitus an Important Risk Factor?

Journal: Diabetes Research and Clinical Practice

Dear Ms. de Amarante Souza,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Diabetes Research and Clinical Practice . Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=DIAB and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Diabetes Research and Clinical Practice

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2017 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.