



23^ο ετήσιο συνέδριο
Θεσσαλονίκη
12-14 Νοεμβρίου 2009
Ξενοδοχείο Macedonia Palace

Ηπατίτιδα C και Σακχαρώδης διαβήτης

Όλγα Ι. Γιουλεμέ

Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας Α.Π.Θ.

Α΄ Προπ. Παθολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ

HCV

σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο

- **170 εκατομμύρια (2-3% παγκ. πληθ.) έχουν μολυνθεί**
- **85% μεταπίπτουν σε χρόνια λοίμωξη**
- **3-9% σε κίρρωση στην 20ετία**
- **εξέλιξη σε κίρρωση εξαρτάται από παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, αλκοόλ, παχυσαρκία, συλλοιμώξεις, ΣΔ2**

Συσχέτιση HCV και ΣΔ

- γνωστή >10 έτη
- Allison et al 1994: ασθενείς με HCV κίρρωση εμφανίζουν συχνότερα ΣΔ2
- NHANES III 2001: σε >40 ετών η εμφάνιση ΣΔ2 σε άτομα με HCV είναι > τριπλάσια από το γ.π.
- μετά τη μεταμόσχευση συχνότερη εμφάνιση ΣΔ2 σε ασθενείς με HCV

Συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 σε ηπατοπάθειες Liver International 2009

Author	Study population (N)	HCV (%)	Non-HCV (%)
Allison (27)	Cirrhosis (100)	50	9
Grimbert (28)	Chronic liver disease (304)	24	9
Mason (5)	Viral hepatitis (1117)	21	12
Caronia (29)	Virus-related cirrhosis (1232)	23.6	9.4

Επιδημιολογία

- ΗCV-ΧΕΗ σχετίζεται με ΑΙ και ΣΔ2
- δε σχετίζεται με ΣΔ1
- αρχική διαταραχή η ΑΙ
- ΣΔ2 εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου(μεγάλη ηλικία, υψηλό BMI)

Επιδημιολογία

- ΑΙ στη HCV ΧΕΗ → 32-35%
- ΣΔ2 στη HCV ΧΕΗ → 4.9-33%
- HCV κίρρωση → 19.6-50%

- μετά τη μεταμόσχευση
ΣΔ2 σε άτομα με HCV → 40-64%

Επιδημιολογία

- σε ασθενείς με ΣΔ η συχνότητα της HCV κυμαίνεται 5-12%

Author	Study population (N)	Diabetics (%)	Controls (%)
Mason (5)	Diabetics (594) Thyroid (377)	4.2	1.6
Okan (30)	Diabetics (692) Blood donors (1014)	7.5	0.1
Sangiorgio (31)	Diabetics (1514)	7.6	–
Simo (32)	Diabetics (176) Blood donors (6172)	11.5	2.5

- **Liver International 2009**

Επιδημιολογία

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ΑΙ:

- συνδέεται με γονοτύπους 1,2,4

Hepatology 2007

- εξαρτάται από το HCV ιικό φορτίο

Hepatology 2008

- βελτιώνεται με την κάθαρση του ιού μετά από
θεραπεία

Liver Int 2008



άμεση σχέση HCV-ΑΙ



Παθογένεια

Άγνωστη

Πιθανοί παράγοντες:

- φλεγμονή
- άμεση επίδραση του ιού στο σηματοδοτικό μηχανισμό της ινσουλίνης

Παθογένεια-φλεγμονή

παρατεταμένη έκφραση κυτοκινών

- TNF
- IL-6, -1
- λεπτίνη (καμία σχέση)
- αδιπονεκτίνη(αντιφατικά αποτελέσματα)

Παθογένεια- TNF

- αυξάνει την αποδόμηση των IRS1,2
- αναστέλλει την έκφραση των IRS1, PPARs
- επηρεάζει τη λειτουργία των β-κυττάρων είτε άμεσα είτε μέσω αντίστασης στην ινσουλίνη

Q J Med 2005

Expert Rev Anti Infect Ther 2009

Παθογένεια-άμεση επίδραση του ιού στο σηματοδοτικό μηχανισμό της ινσουλίνης

- πρωτεΐνη HCV core
μειώνει την παραγωγή ή την λειτουργία των IRS1,2
- πρωτεΐνη HCV NS5A
αναστέλλει τη δράση του Akt(μέσω ↑PP2A)

World J Gastroent 2009

Παθογένεια-άμεση επίδραση του ιού στο σηματοδοτικό μηχανισμό της ινσουλίνης

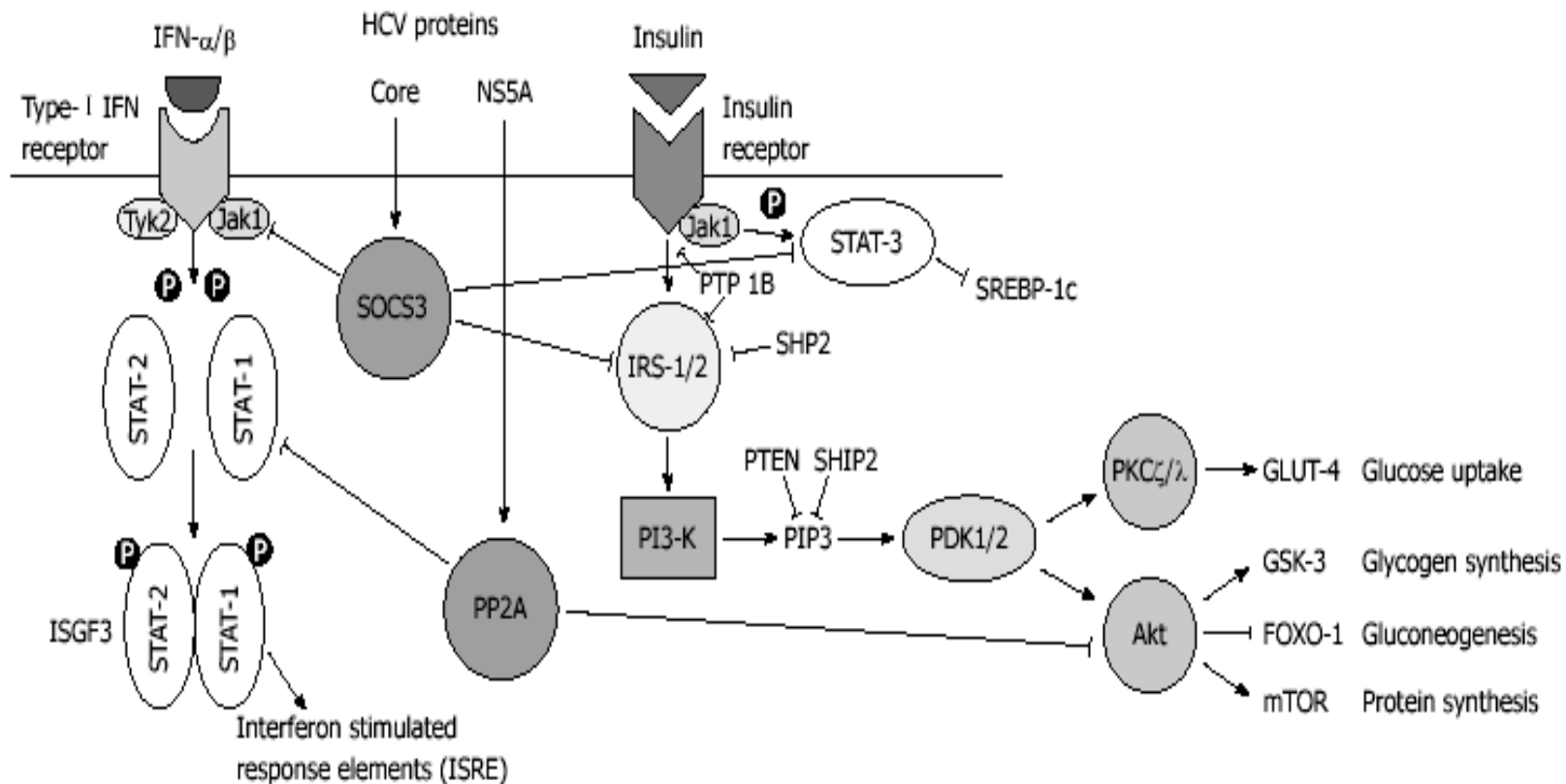
- μείωση των PPARs
- stress ενδοπλασματικού δικτύου
αναστέλλει τη δράση του Akt(μέσω PP2A)
- οξειδωτικό stress

World J Gastroent 2009

Παθογένεια

- δράση στα β-κύτταρα(τοξική, GADA)
δεν έχει αποδειχθεί
- περίσσεια σιδήρου στο ήπαρ
δεν έχει αποδειχθεί
- στεάτωση
γονότυπος 3, ΑΙ σε γονότυπο 1,4
Diabetes Care 2005

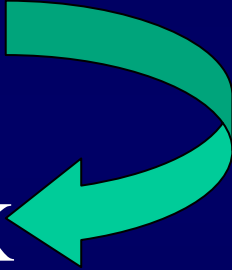
Παθογένεια



Παθογένεια



Κλινικές επιπτώσεις της ΑΙ-ΣΔ2 σε ΗCV

- επιδείνωση της ίνωσης
 - αυξημένη επίπτωση ΗΚΚ
 - κακή ανταπόκριση στη θεραπεία με IFN
- φυσική πορεία
- 

Επιδείνωση της ίνωσης

ΑΙ και ΣΔ2 θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου εξέλιξης της HCV

Προάγουν την ίνωση:

- αυξημένη έκφραση CTGF
- διέγερση των αστεροειδών κυττάρων μέσω στεάτωσης, υπερινσουλιναιμίας, οξειδωτικού stress, κυτοκινών

Expert Rev Anti Infect Ther 2009

ΣΔ2 - πρόγνωση

Σε ασθενείς με HCV:

- Χ2 η ανάπτυξη σοβαρής ίνωσης σε σχέση με AI
- μειώνει την επιβίωση
- οδηγεί γρηγορότερα σε μη αντιρρόπηση
- και προάγει την ανάπτυξη ΗΚΚ

Am J Gastroenterol 2006

Gut 2006

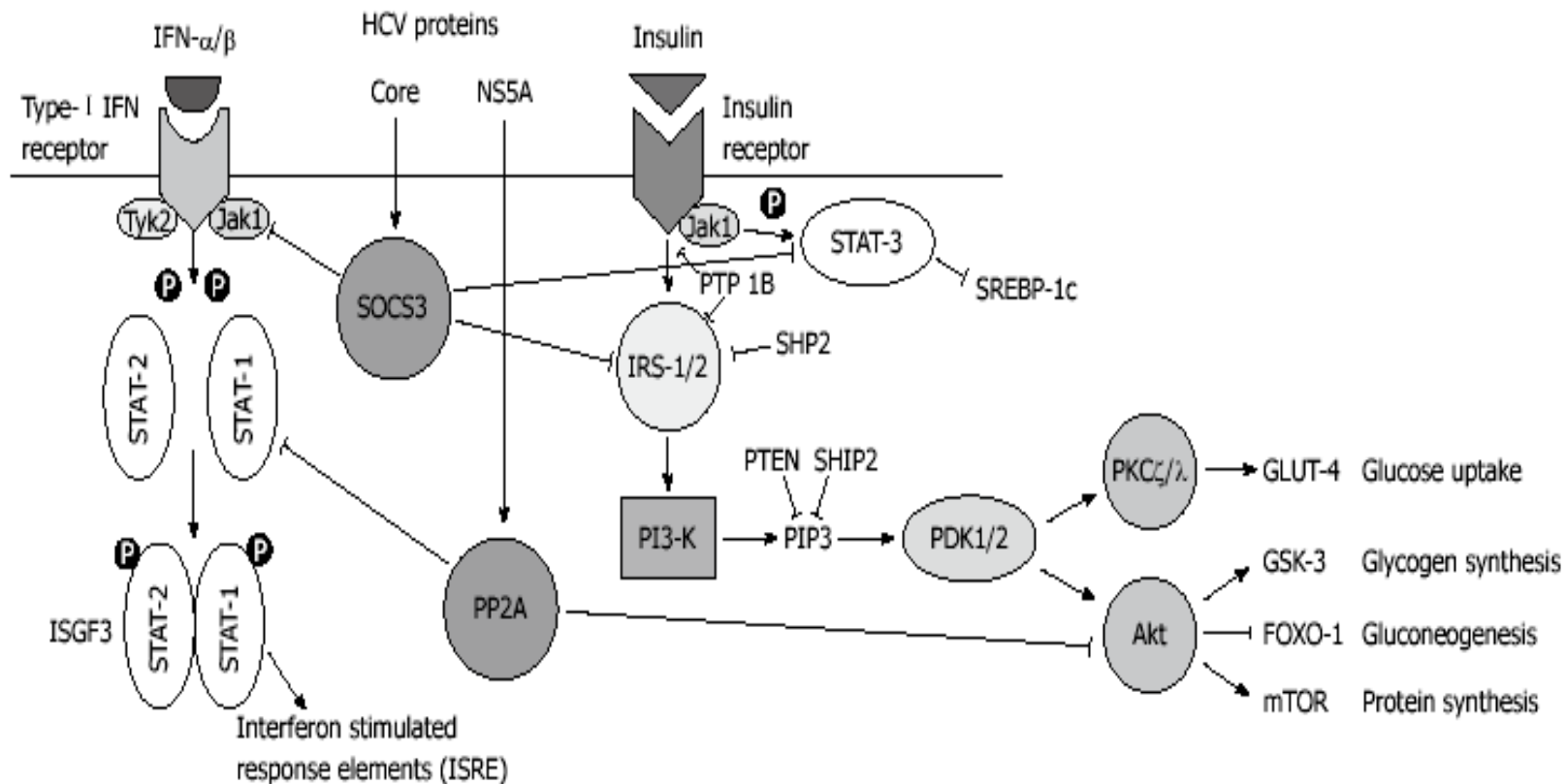


ΑΙ-ΣΔ2 και θεραπεία HCV

- μειωμένη αρχική ανταπόκριση σε θεραπεία με INF/ribavirin
- αυξημένο ποσοστό υποτροπής μετά τη λήξη της θεραπείας
- οφείλεται σε μείωση της δράσης της INF λόγω
↑ SOCS-3

Gut 2006

Παθογένεια



Επίδραση της αντιικής θεραπείας σε ΑΙ και ΣΔ2

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι

- ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία παρουσιάζουν μείωση του HOMA-IR
- η μείωση διατηρείται σε ασθενείς με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση

World J Gastroenterol 2009

Θεραπεία του ΣΔ2 σε ασθενείς με ΗCV ΧΕΗ

Στόχοι της θεραπείας

- μείωση την ινογένεσης
- αύξηση της ανταπόκρισης στην IFN

Θεραπεία του ΣΔ2 σε ασθενείς με HCV ΧΕΗ

- αλλαγή τρόπου ζωής
μείωση ΣΒ, φυσική άσκηση
- ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης
πιογλιταζόνη 15mg , 30mg
J Hepatol 2008, Hepatol 2008
- μετφορμίνη
Hepatology 2008

Θεραπεία του ΣΔ2 σε ασθενείς με HCV ΧΕΗ

- μικρές μελέτες
- αντικρουόμενα αποτελέσματα
- αναπάντητα ερωτηματικά
 - ποιο το φάρμακο εκλογής;
 - πότε η έναρξη της αγωγής σε σχέση με την αντιική θεραπεία;

Χρειάζεται screening;

- έλεγχος για ΣΔ σε HCV κίρρωση
- έλεγχος για AI σε HCV υποψήφιους για θεραπεία

- έλεγχος για HCV σε διαβητικούς;;
- έλεγχος για HCV σε διαβητικούς με προχωρημένη ηπατική νόσο

Dig Liver Dis 2007

μηνύματα

- ✓ Η επίπτωση ΑΙ –ΣΔ2 είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΗCV-ΧΕΗ
- ✓ ΗCV μπορεί να οδηγήσει σε ΣΔ2 μέσω ΑΙ
- ✓ ΑΙ θεωρείται άμεση επίδραση του ιού, αν και ο ρόλος των γονότυπων δεν έχει ξεκαθαρισθεί
- ✓ ΑΙ και ΣΔ2 επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση και τη θεραπεία της ΗCV



ευχαριστώ