

Médica Sur

Volumen
Volume 7

Número
Number 1

Abril-Junio
April-June 2001

Artículo (Article):

Hepatitis C y diabetes mellitus

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Hepatitis C y diabetes mellitus

Juan Francisco Sánchez Ávila,* Víctor Javier Hernández López,** María Saraí González Huevo,***
Jorge Luis Poo Ramírez,**** Misael Uribe*****

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatopatía en el mundo. En esta revisión se comenta la información obtenida en la literatura en relación a la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y hepatitis crónica viral C. Los estudios publicados recientemente han demostrado que la presencia de anticuerpos anti-VHC en diabéticos varía del 4 al 28%, en tanto que en los sujetos con hepatitis crónica C la prevalencia de diabetes puede llegar a ser hasta del 50%. Sin embargo, el papel del virus C en la generación de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos no está definido ni sus implicaciones a largo plazo.

Palabras clave: Hepatopatía, diabetes mellitus, virus de hepatitis C.

Abstract

Hepatitis C virus infection is one of the leading causes of chronic liver disease in the world. The present review focuses on current literature about the relationship between chronic hepatitis C and diabetes mellitus type 2. Recent reports had demonstrated that anti-HCV antibodies can be found in 4 to 28% of diabetic patients, while among chronic hepatitis C patients the prevalence of diabetes mellitus could be as high as 50%. However, the role of hepatitis C virus in the development of impaired carbohydrate metabolism and its long-term implications are not defined.

Key words: Liver disease, diabetes mellitus, hepatitis C virus.

Se calcula que alrededor de 300 millones de personas en el mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C. La infección crónica por el VHC produce un lento y progresivo deterioro de la función hepática hasta en el 70%-80% de los individuos afectados. Aproximadamente, el 20% desarrollará cirrosis y sus complicaciones asociadas y finalmente 1 al 2% de los individuos desarrollarán carcinoma hepatocelular después de 20 a 30 años.¹⁻⁵

Los avances recientes en las técnicas microbiológicas y de biología molecular han revolucionado el entendimiento de las interacciones entre agentes, infecciones y el ser humano. Así, se ha encontrado que varias enfermedades que inicialmente se consideraron no relacionadas a un proceso infeccioso son causadas o están asociadas con agentes transmisibles, entre las que se pueden mencionar la enfermedad ulcerosa gastroduodenal, algunos trastornos neurovegetativos, la enfermedad inflamatoria intestinal y ciertos tipos de neoplasias.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C se ha asociado a múltiples condiciones extrahepáticas como la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la porfiria cutánea tarda, el linfoma de células B y la enfermedad tiroidea autoinmune,⁶⁻⁹ todas ellas parecen estar relacionadas con las interacciones entre el VHC y el sistema inmune del huésped.

Desde hace mucho tiempo se conoce una asociación entre cirrosis hepática, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM);^{10,11} así, el 70-80% de los pacientes cirróticos son intolerantes a la glucosa y el 10-20% de ellos cursan con DM.^{12,13} Son muchos los factores que pueden estar implicados en esta relación entre los que se encuentran: aumento de la gluconeogénesis, resistencia a la insulina y una disminución en la recaptura de la glucosa por parte del hígado enfermo.¹⁰

En los últimos años, se han publicado varios artículos que sugieren la existencia de una asociación entre la infección por virus de la hepatitis C y la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Los estudios publicados se sitúan en dos escenarios clínicos principales: a) Prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y b) Determinación de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes infectados con el VHC.

Los estudios realizados por los endocrinólogos han encontrado una relación entre ambas entidades, con

* Investigador Asociado. Centro de Investigaciones Farmacológica y Biotecnológica. Médica Sur.

** Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna. Hospital General. "Dr. Rafael Barba Ocampo", ISSSTE.

*** Médico Especialista Gastroenterología.

**** Director Médico. Centro de Investigaciones Farmacológica y Biotecnológica. Médica Sur.

***** Departamento de Gastroenterología, Médica Sur.

prevalencia de anti-VHC en los pacientes diabéticos que oscilan entre el 4 y el 28%. Así, en el informe de Gray y colaboradores¹⁴ en el que se estudió la presencia de anticuerpos anti-VHC en 200 pacientes de tres grupos étnicos distintos (100 caucásicos, 50 asiáticos y 50 afrocaribeños) con diabetes mellitus tipo 2, se encontró una alta proporción de niveles séricos altos de aminotransferasas e infección por el virus de la hepatitis C, siendo mayor entre los afrocaribeños con un 28%, seguido por los caucásicos, 12% y los asiáticos, 8%.

En otro estudio realizado en Barcelona, España,¹⁵ se investigó la presencia de anticuerpos anti-VHC en un grupo de 176 pacientes diabéticos y 6,172 donadores de sangre como grupo control y se encontró que los diabéticos contaban con una positividad para anti-VHC cuatro veces mayor (11.5 *vs* 2.5; $p < 0.001$, RM 4.39; IC 95%: 2.61-7.24). No se detectó diferencia entre otros de factores de riesgo epidemiológico entre anti-VHC positivos y negativos.

Mason y colaboradores,¹⁶ publicaron un interesante artículo en el que realizan un análisis retrospectivo de 117 pacientes con hepatitis crónica viral C y un estudio de casos y controles de 594 pacientes diabéticos y como grupo control 377 pacientes con enfermedad tiroidea. En la cohorte de diabéticos el 4.2% fueron positivos para anti-VHC contra el 1.6% de los controles.

Estos hallazgos aunque sugerentes, no establecen una relación causal definitiva y podrían estar en relación a la frecuencia de los exámenes de laboratorio de control en el paciente diabético, y por lo tanto, es posible detectar la presencia de elevación de aminotransferasas y posteriormente se efectúa la búsqueda de la positividad para anti-VHC; además, hay que recordar que este grupo de enfermos es sometido a procedimientos médicos en una proporción mayor que la población general, lo que podría constituir un factor de riesgo para la adquisición de la infección por VHC. Sin embargo, aun excluyendo a los diabéticos con factores de riesgo bien conocidos para el VHC (transfusión, etc.) el porcentaje de seropositividad sigue siendo elevado, lo que nuevamente sugiere una relación real entre ambas enfermedades.¹⁵ Una de las principales limitantes de estos estudios, es que en ninguno de ellos se corroboró la presencia de infección por medio de determinación de RNA del VHC. Además, no se informan resultados de las biopsias hepáticas, lo que impide establecer una relación entre diabetes mellitus y la gravedad de la hepatopatía, ni descartar esteatohepatitis no alcohólica, no relacionada con la infección por el VHC.

En cuanto a los estudios realizados en pacientes con hepatopatía por VHC, Allison y colaboradores,¹⁷ publicaron el primer informe de una posible asociación entre DM y la cirrosis por VHC en una población de 100 cirróticos en lista de espera para trasplante hepático, encontrando que en 50% de los anti-VHC positivos eran diabéticos, en contraste sólo el 9% de los cirróticos con otra etiología, incluyendo VHB, alcohol, colestásica y hepatitis autoinmune, cursaban con DM; sin encontrar asociación con otras variables como origen, género, índice de masa corporal, la severidad de la cirrosis o el tipo de tratamiento.

Resultados similares en los pacientes con cirrosis hepática se han obtenido en múltiples estudios con diferentes diseños. En un estudio retrospectivo que incluyó 1,332 pacientes italianos cirróticos, se observó una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 del 23.6% de los anti-VHC positivos en comparación con un 9.4% en los positivos para el virus de la hepatitis B (RM: 2.78; 95% IC: 1.6-4.79).¹⁸ En este reporte, la presencia de DM estuvo estrechamente relacionada con la severidad de la enfermedad y con la edad. En el artículo de Zien y cols.,¹⁹ nuevamente la prevalencia de diabetes, resultó superior en los enfermos con hepatopatía terminal debida a VHC (25%) comparado con 1.3% con enfermedad colestásica, 19% de los cirróticos por alcohol y 11% con VHC y enfermedad colestásica. Un hallazgo interesante de este estudio es el hecho de que los pacientes con etiología colestásica cuentan con una prevalencia de diabetes mellitus similar a la de la población en general, a diferencia de todas las demás causas, además no se observó influencia de los diferentes factores (género, edad, índice de masa corporal, coinfección por el virus de la hepatitis G, el genotipo del VHC o el HLA-DR3/DR4) que permitiera explicar el aumento en el riesgo de diabetes en los pacientes con hepatitis C.¹⁹ En dos estudios uno realizado por Mangia y colaboradores²⁰ y otro de Del Olmo y colaboradores²¹ si bien se encontró relación entre cirrosis hepática y DM, no se obtuvieron diferencias en cuanto a la etiología. El primer estudio cuenta con un diseño prospectivo, realizado en pacientes hospitalizados, lo que representa un problema para la interpretación de los valores de glucosa por los múltiples factores que intervienen durante la estancia hospitalaria.

Los resultados anteriores, permiten considerar que la alta frecuencia de diabetes mellitus en los pacientes cirróticos por VHC, no sólo se debe a la presencia de una enfermedad hepática avanzada, ya que es mayor en este grupo de enfermos que en los cirróticos por otras etiologías, lo que sugiere la intervención de

otros mecanismos relacionados con la infección por el VHC que aún no se conocen. Mas aún, en los estudios realizados en pacientes infectados por el VHC sin cirrosis²² se corrobora una mayor prevalencia de DM al compararlos con pacientes con hepatitis crónica por virus B y controles sin enfermedad hepática, con valores de 21-33% en HCV, 12% en HVB y 5.6% en los controles.^{16,22}

La relación entre cirrosis hepática por virus C y la DM parece estar ligada aún después del trasplante hepático, tal como lo sugiere el estudio de Bigam y colaboradores²³ quienes estudiaron a un grupo de pacientes cirróticos por VHC que fueron trasplantados de hígado y compararon la frecuencia de DM antes del trasplante, al año y 5 años postrasplante, con las frecuencias de DM en un grupo de enfermedad colestásica y otro con cirrosis por VHB. Observaron que la frecuencia de DM fue superior en los HCV positivos que en los VHB y enfermedad colestásica (29%, 6% y 4% respectivamente) diferencia que se mantuvo al año 37%, 10% y 5% respectivamente. El análisis de estos datos mostró que el desarrollo de DM al año estaba relacionada con el sexo masculino y con la infección por el VHC, por lo que proponen a esta última como un predictor para la aparición de DM postrasplante.

A pesar de que todos los datos anteriormente mencionados constituyen una fuerte evidencia de la asociación entre la infección crónica por el VHC y DM, es necesario hacer algunas consideraciones: a) Desafortunadamente, la selección de los pacientes y los controles en los estudios no es homogénea, lo que no permite hacer una comparación válida, b) La mayoría de ellos no consideran variables de confusión como índice de masa corporal, so de drogas endovenosas y estado socioeconómico; y c) Son estudios realizados en centros de referencia, lo representa una población seleccionada.

Recientemente, se publicó un estudio realizado en los Estados Unidos de Norteamérica basado en los datos obtenidos en la Tercera Investigación Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) que examina la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con infección por el VHC.²⁴ El estudio tiene la ventaja de que está realizado en una muestra representativa de la población general en ese país. En el se evaluaron 9,841 personas, de las cuales el 8.4% padecían DM tipo 2 y el 2.1% fueron anti-VHC positivos. En los sujetos mayores de 40 años, se observó que los sujetos con VHC tenían un riesgo tres veces mayor de padecer DM (RM: 3.77; IC 95% 1.80 a 7.87). No se encontró relación entre el abuso de alcohol y ambas enfermedades, la in-

fección por HCV no se asoció con coinfección por VHB ni con la presencia de diabetes tipo I. Un punto importante es que los pacientes con VHC y DM tipo 2 tuvieron cuentas plaquetarias menores que los que no contaban con ambas enfermedades, lo que puede sugerir que pudo haber un mayor número de cirróticos en este grupo.^{25,26} Posteriormente se realizaron determinaciones de RNA-VHC, resultando positivo en el 74% de los sujetos anti-VHC positivos. El riesgo relativo de padecer DM entre los sujetos RNA positivos fue mayor de dos veces comparado con los anti-VHC positivos pero RNA-negativos (RM: 2.48; IC 95%: 1.235.01).²⁷ Los resultados de este estudio aportan una evidencia aún más fuerte de la asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y un incremento en el riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Un aspecto aún sin aclarar, son los posibles mecanismos por los cuales el VHC puede predisponer o bien actuar como gatillo para el desarrollo de DM. Ciertos virus, como el de la rubéola, coxsackievirus B, citomegalovirus y adenovirus han sido implicados como inductores de diabetes mellitus por destrucción directa de las células B pancreáticas,²⁸⁻³⁰ en el caso del VHC, si bien se ha encontrado en el tejido pancreático,³¹ no existe evidencia de que la infección del páncreas por el VHC lleve a destrucción de las células B. Además, en caso de ser así, el daño a las células B lleva a la aparición de diabetes tipo 1, y el VHC está asociado a la diabetes tipo 2. Otra posibilidad es que el VHC pudiera modificar el metabolismo de la glucosa tal como lo sugieren los hallazgos en algunos estudios en los que se han detectado niveles bajos de insulina y péptido C en los pacientes infectados con VHC al compararlos con controles sin la infección.³² En esta misma línea se encuentran los resultados de un estudio realizado en pacientes con B-talasemia con intolerancia a los carbohidratos en los que los factores de riesgo para la misma fueron la concentración sérica de ferritina y la infección por el VHC.³³ En otro estudio, en pacientes con hepatitis crónica por virus C sin diabetes, se encontró que hay una relación inversa entre el índice de fibrosis con la sensibilidad y la secreción en la primera fase de la insulina.³⁴ El alto riesgo de DM en los pacientes VHC positivo en combinación con otras causas como la sobrecarga de hierro o el uso de inmunosupresores sugieren más bien una interacción entre los diferentes factores en el que el VHC jugaría un papel permisivo más que causal directo.²⁶ Finalmente es bien conocido que una

de las características histológicas del virus de la hepatitis C es la esteatosis. En el modelo transgénico se ha demostrado que la proteína core del VHC es capaz de inducir esteatosis. En un estudio conducido en Japón se encontró una correlación entre la expresión intrahepática de la proteína core y los niveles de aminotransferasas elevadas, índice de masa corporal y esteatosis, queda por determinar el papel que juega la proteína core en la inducción de trastornos del metabolismo intermedio.³⁵

En resumen, existe una fuerte evidencia de la asociación entre la infección crónica por el VHC y la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Aún existen múltiples preguntas por responder en cuanto al papel que juega el VHC en el desarrollo de la DM. Se requiere de estudios multidisciplinarios, que permitan esclarecer los aspectos relacionados con esta asociación.

Referencias

1. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clinics in Liver Disease* 1997; 1: 559-569.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis* 1994; 15: 5-114.
3. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C infection. *JAMA* 1990; 264: 2231-2235.
4. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
5. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 67: 671.
6. Agnello VV, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1889-905.
7. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, Obando J, Di Bisceglie A, Tattre C et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998; 27: 1661-9.
8. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmunity in hepatitis C and D virus infection. *J Viral hepatitis* 1996; 3: 49-59.
9. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, Thiers VV, Chau HT, Hastier P et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-7.
10. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: A review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 691-709.
11. Proietto J, Alford FP, Dudley FJ. The mechanism of the carbohydrate intolerance in cirrhosis. *J Clin Metab* 1980; 51: 1030-6.
12. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 103-11.
13. Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 63-74.
14. Gray H, Wreghitt T, Straton N, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in afro-caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; 12: 244-9.
15. Simó R, Hernández C, Genescá J, Jardí R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 998-1000.
16. Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Keping Q, Alexander GJM et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-33.
17. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJM. Evidence for link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21: 1135-9.
18. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J et al. Further evidence for an association between non-insulin dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 1059-63.
19. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease.
20. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J gastroenterol* 1998; 93: 2363-7.
21. Del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM. Liver cirrhosis and diabetes mellitus. *J Hepatol* 1996; 24: 645.
22. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 355-9.
23. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 87-90.
24. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Int Med* 2000; 133: 592-9.
25. Graeme A. An association between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: what is the connection? *Ann Int Med* 2000; 133: 650-52.
26. Everhart J. A confluence of epidemics: Does hepatitis C cause type 2 diabetes? *Hepatology* 2001; 33: 762-3.
27. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee S, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 820.
28. Forrest JM, Menser MA, Burges JA. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet* 1971; 2: 332-4.
29. Karjalainen J, Knip M, Hyoty H et al. Relationship between serum autoantibodies, islet cell antibodies, and coxsackie B-4 and mumps virus specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 diabetes. *Diabetologia* 1988; 1: 397-9.
30. Pak CY, Eun HM, McArthur RG et al. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; 21-4.
31. Gowans EJ. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 85-102.

32. Grimbart S, Valensi P, Levy-Marchal C, Perret G, Richardet JP, Raffoux C et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 544-8.
33. Chem JPS, Lin KH, Lu MY, Lin DT, Lin KS, Chen JD, F Ch-Ch. Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent B-thalassemic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 850-4.
34. Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, Toffolo G, Briem D, Lormann J et al. Evaluation of factor controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon alfa. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 111-21.
35. Fujite H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol* 1999; 59: 141-5.

Correspondencia:

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Médica Sur. Puente de Piedra 150, Torre II,
Consultorio 615, Toriello Guerra, Tlalpan.
Tel. 56 66 61 56.