

González Nadia*
Castro Luis**
Yáñez Manuela***
Reyes Jiménez Abraham Emilio****

Resistencia a la insulina y genotipo en pacientes infectados por virus de hepatitis C

Insulin resistance and its relationship with the genotype in patients infected with hepatitis C virus

Fecha de aceptación: febrero 2013

Resumen

INTRODUCCIÓN. Los pacientes con hepatopatías presentan resistencia a la insulina, siendo mayor en los pacientes con infección por virus de hepatitis C.

OBJETIVO. Determinar si existe relación entre la resistencia a la insulina (RI), el genotipo y la carga viral del virus de hepatitis C (VHC).

MATERIAL Y MÉTODO. La muestra se constituyó de 20 pacientes; se determinaron glucosa e insulina; en el expediente se buscó el genotipo y la última carga viral; se estadificó la enfermedad según la clasificación de Child y se calculó el HOMA (Homeostasis Model for Assessment).

RESULTADOS. El promedio de edad fue de 64.7 años. El genotipo más frecuente fue el tipo 1, mismo que constituyó 75% de los casos. De los pacientes estudiados, 30% contaba con el antecedente de diabetes mellitus tipo 2; 45% presentó una carga viral alta, 50% baja, y en 5% no se contó con la carga viral. 40% presentó resistencia a la insulina (RI), con un HOMA promedio de 3.42. De éstos, 25% eran portadores de diabetes mellitus tipo 2; 75% no se conocían diabéticos y no cumplían con las cifras de glucosa en ayuno diagnósticas para diabetes mellitus.

CONCLUSIONES. Los pacientes con carga viral alta presentan 80% más de probabilidades de presentar resistencia a la insulina en comparación con los pacientes que presentan carga viral baja. En cuanto al genotipo, no se encontró relación con la presencia de resistencia a la insulina.

Palabras clave: virus de hepatitis C, resistencia a la insulina, genotipo, carga viral.

Abstract

BACKGROUND. Patients with liver disease have insulin resistance, being higher in patients infected with hepatitis C.

OBJECTIVE. To determine the correlation between insulin resistance (IR) with genotype and viral load of hepatitis C virus (HCV).

METHODS. The sample consisted of 20 patients; glucose and insulin were determined, genotype and last viral load were registered, disease was stratified according to Child-Pugh classification, the HOMA (Homeostasis Model for Assessment) was calculated.

RESULTS. Mean age was 64.7 years. The most frequent genotype was type 1 constituting 75% of cases. 30% had a history of type 2 diabetes. 45% had a high viral load, 50% lower, and 5% had no viral load. In 40% of Insulin Resistance (IR) with an average of 3.42 HOMA, of these, 25% were carriers of type 2 diabetes, 75% were not known diabetics and did not meet diagnostic of diabetes mellitus according fasting glucose.

CONCLUSIONS. Patients with high viral load have 80% more likely to develop insulin resistance compared to patients with low viral load, genotype as there was no relationship with the presence of insulin resistance.

Keywords: Hepatitis C virus, insulin resistance, genotype, viral load.

*Residente de cuarto año de Medicina Interna.

**Jefe de Servicio de Medicina Interna.

***Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología.

****Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Correspondencia:

Dra. Nadia del Carmen González Fernández.

Calle Poza Rica 109, Colonia Petrolera, Delegación Azcapotzalco, CP 02480, México, DF.

Dirección electrónica: naida007@hotmail.com

Introducción

El VHC es un virus de RNA del cual se han descrito seis genotipos.¹ La infección por VHC es un problema de salud que afecta a más de 130 millones de personas en el mundo.² A partir del Consenso en hepatitis C, en 2002, realizado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos,³ se determinó como tratamiento de elección establecido (TEE) el uso de interferón pegilado (INF-PEG) con ribavirina. Éste fue ratificado en la actualización de las guías de diagnóstico y tratamiento de hepatitis C de 2009 y las guías de la EASL 2011.⁴ Alrededor de 50% de la población mundial no ha respondido al TEE. Dado que, hasta el momento, es la única terapia disponible, es necesario optimizarla.⁴ Existen factores implicados en una pobre respuesta viral sostenida (RVS) que incluyen edad > 40 años, sexo masculino, raza, índice de masa corporal >30, resistencia a la insulina (RI), coinfección con VHB y VIH, carga viral inicial alta (CVA) y genotipo 1.⁴

El VHC provoca sobreproducción de TNF. Éste es responsable de la fosforilación de los residuos de serina de los sustratos del receptor de la insulina 1 y 2, e intensifica la producción del supresor de citoquinas (SOC3). La sustancia SOC inhibe la fosforilación de Akt y de fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K). Todas estas alteraciones en la señalización intracelular bloquean la transactivación de GLUT-4, impidiendo el consumo de glucosa por las células.⁹

Un modelo matemático llamado Homeostasis Model for Assessment (HOMA= insulina en ayuno [mUI/ml] / glucosa en ayuno [mmol/l]) ha demostrado ser útil para medir la sensibilidad a la glucosa de los pacientes euglicémicos.¹⁰ Un índice de HOMA > 2 disminuye la posibilidad de RVS en 40%.¹⁰

Lo anterior no solo favorece progresión a fibrosis, sino también afecta la replicación viral y las posibilidades de curación. El tratamiento de la resistencia a la insulina puede constituir una nueva diana terapéutica en pacientes con hepatitis C.¹⁰

Material y Método

Se incluyeron a todos los derechohabientes de PEMEX, con adscripción al Hospital Central Norte, que acudieron a la consulta externa de gastroenterología del 1 de enero al 14 de mayo de 2012, tanto en el turno matutino como en el vespertino; mayores de 18 años; portadores de VHC, independientemente de que hubieran, o no, recibido tratamiento; con o sin respuesta al mismo; diabéticos y no diabéticos; que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron a los pacientes no derechohabientes, con diagnóstico o sospecha de hepatocarcinoma, con coinfección por virus de inmunodeficiencia humana y/o virus de hepatitis B, y aquellos que no aceptaron ser incluidos. Se eliminaron a los pacientes con resultado falso positivo para infección por VHC, pacientes que no acudieron a la cita de laboratorio, y pacientes que perdieron derechohabiencia o fallecieron durante el estudio.

Se obtuvieron, mediante la búsqueda en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria, 39 pacientes, mismos

a los que se les contactó vía telefónica. No se contó con el número telefónico de seis pacientes, cinco no respondieron la llamada (después de tres intentos), uno resultó falso positivo para infección por VHC, uno cambió su adscripción a Tamaulipas, tres se negaron a participar, y tres no acudieron al laboratorio. La muestra, finalmente, se constituyó de 20 pacientes.

Se definió CVA a la mayor de 800 000 UI/mL y carga viral baja (CVB) a la menor de 800 000 UI/mL. Resistencia a la insulina se definió como un HOMA > 2.

Se tomaron muestras para determinar glucosa, insulina, albúmina, bilirrubina total y tiempos de coagulación; en el expediente electrónico se buscó el genotipo, así como la última carga viral en un periodo no mayor a un año; se estadificó la enfermedad según la clasificación de Child-Pugh y se calculó el HOMA (Homeostasis Model for Assessment) con la siguiente fórmula: insulina en ayuno [mUI/ml] / glucosa en ayuno [mmol/l]).

Análisis estadístico

Los datos fueron organizados en hoja de Excel de Office 2010, el análisis estadístico se realizó mediante la prueba de SPSS 15, los resultados se presentaron en las gráficas de salida del programa y las tablas realizadas en Excel 2010.

Resultados

La muestra se constituyó de 20 pacientes, de los cuales 13 (65%) fueron del sexo femenino y 7 (35%) del masculino. El promedio de edad fue de 64.7 años, con un rango de 42-86 años. Se observa una mayor frecuencia de casos (8 pacientes) en el quinquenio de edad de 65-70 años. Se realizó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk que arrojó un estadístico de 0.986 y una significancia estadística de 0.985, por lo que podemos decir que nuestros pacientes presentan una distribución normal y, por lo tanto, la muestra es representativa de la población a la que estamos estudiando (véase el cuadro 1).

De los pacientes estudiados, 30% (seis pacientes) contaba con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; cinco se encontraban bajo tratamiento, tres con antidiabéticos orales, dos con insulina de acción intermedia, y uno no ameritaba manejo farmacológico por insuficiencia renal crónica estadio 5.

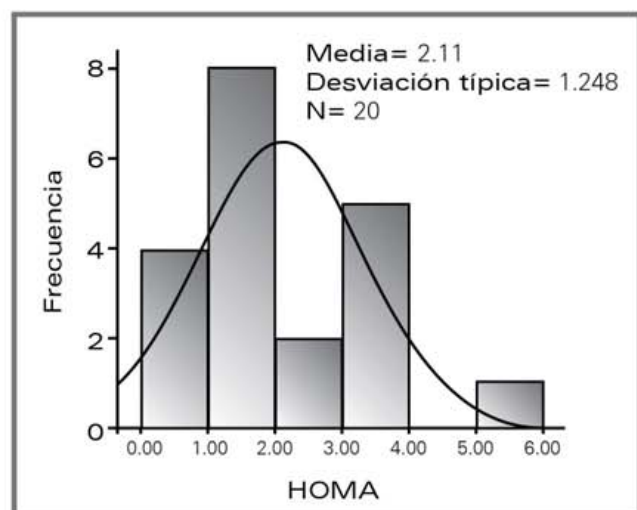
En 40% no fue posible determinar el genotipo; de éstos, se contó con el reporte de 37.5% a tiempo. De los casos cuyo genotipo se conoció, el más frecuente fue el tipo 1, constituyendo un 75%; el 25% restante se constituyó por el tipo 2.

En cuanto a la carga viral, 45% la presentó alta, 50% presentó una carga viral baja, y de estos últimos, 50% se reportó como no detectable, y de 5% no se contó con la carga viral, por tratarse de un paciente con diagnóstico reciente y en espera del resultado de la misma.

Cuadro 1
Características de la población

Estadísticos		GLOBAL n(%)	CON RI n(%)	SIN RI n(%)
EDAD n=	Media (rango)	20 64.7 (42-86)	8 57.8 (42-69)	12 69.3 (54-86)
SEXO n=	HOMBRE/MUJER # (%)	20 7/13 (35/65)	8 4/4(50/50)	12 3/9(25/75)
DM n=	SIN/CON	20 14 /6 (70/30)	8 6/2 (75/25)	12 8/4 (66.7/4)
CHILD	A B	19 (95) 1 (5)	8 (100) 0	11(91.7) 1(8.3)
AFP n=	Media	17 14.49 (3.6-62.2)	7 24.24 (4-62.2)	10 7.7 (3.6- 20.3)
CARGA VIRAL x10 ³	Media Rango	19 1795.7 83.7-8220	8 1566.6 83.7-3380	11 1967.5 240- 8220
GENOTIPO n=	DESCONOCIDO CONOCIDO 1 2	20 8 (40) 12 (60) 9 (75) 3 (25)	n=6 4 (66.7) 2 (33.3)	n=6 5 (83.3) 1 (16.7)
TRATAMIENTO	SIN/CON	18 8/10 (44.4/55.6)	8 3/5 (37.5/62.5)	10 5/5 (50/50)
RVS n=	SIN/CON	9 5/4 (55.6/44.4)	5 2/3 (40/60)	4 3/1 (75/25)

Gráfica 1
HOMA



De los casos estudiados, 40% presentó resistencia a la insulina con un HOMA promedio de 3.42, (véase la gráfica 1). De éstos, 25% eran portadores de diabetes mellitus tipo 2; 75% no se conocían diabéticos y no cumplían con las cifras de glucosa en ayuno diagnósticas para diabetes mellitus.

Un 55.6% de los pacientes recibió tratamiento de elección establecido (TEE). De éstos, 44.4% presentó respuesta viral sostenida (RVS), 55.6% no respondió al tratamiento, y 5% se encuentra aún en tratamiento. De los pacientes con RVS, 25% presentó RI; en cuanto a los que no respondieron a tratamiento, 60% presentó RI. Del paciente que se encuentra en tratamiento, se reporta última carga viral no detectable. Sin embargo, presentó resistencia a la insulina.

En cuanto al tratamiento, 44.4% no lo recibió; de éstos 37.5% fue por decisión propia; otro 37.5% no lo recibió por última carga viral indetectable; 12.5% no fue candidato, por documentarse cirrosis en biopsia; otro 12.5% no fue candidato a tratamiento, por comorbilidades; y 37.5% presentó RI. Un paciente espera resultados de carga viral y genotipo

para decidir inclusión a tratamiento y otro paciente, ya con resultados de laboratorio, aún no consiente el tratamiento.

De todos los casos, 95% se encontraban en estadio Child A; el 5% restante, en estadio Child B, por lo que no es posible establecer una relación entre la resistencia a la insulina y la progresión de la enfermedad.

Los pacientes que presentan carga viral alta tienen 80% más de probabilidades de presentar RI, en comparación con los pacientes que presentan carga viral baja. Se realizó la Prueba Ji de Mantel y Haenszel y se obtuvo un valor de 4.8. No obstante, al observar los intervalos de confianza al 95% (3.5 a -1.7), vimos que incluye la unidad, por lo que el valor de RMP se debe al azar. La razón de prevalencia y la razón de momios para la prevalencia de tratamiento y respuesta viral sostenida no es significativa (ver cuadro 2).

Para el caso de genotipo de alto riesgo, éste pareciera un factor protector por el valor de la Razón de momios para

la prevalencia de 0.40, lo cual significaría que los pacientes con infección por virus de la hepatitis C que presentan genotipo 1 tienen 40% menos riesgo de presentar resistencia a la insulina que los que presentan genotipo 2. Sin embargo, esta observación se debe al azar, debido al análisis del intervalo de confianza.

Se realizó el análisis bivariado entre los niveles de HOMA de los pacientes con VHC y no se halló significancia estadística al comparar la relación entre los niveles de HOMA y las variables –como sexo, genotipo de alto riesgo, recibir o no tratamiento, RVS, carga viral alta y DM– ya que, si bien los estadísticos de Prueba t y su significancia muestran una diferencia entre los valores promedios de HOMA de los pacientes con VHC, los IC al 95% incluyen el valor nulo, que es de cero, para la diferencia de medias. Por lo tanto, concluimos que estas observaciones son debidas al azar (véase el cuadro 3).

Cuadro 2
Razón de prevalencia y razón de momios para la prevalencia de la resistencia a la insulina en los pacientes con infección de VHC

Resistencia a la insulina <i>versus</i>	RP	RMP	XMH	IC	
				mín. 95%	máx.
Carga viral	1.8	2.4	4.8	3.5	-1.7
AFP	2.8	5.8	19.9	3.9	-0.4
Genotipo	0.7	0.4	-4.1	1.8	-3.7
Tratamiento	1.3	1.7	6.9	2.4	-1.4
RVS	1.9	4.5	4.7	4.4	-1.4

RP (Razón de Prevalencias), RMP (Razón de momios para la prevalencia), XMH (Prueba de Ji de Mantel y Haenszel (significancia), IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Cuadro 3
Análisis bivariado del índice de HOMA y los factores de riesgo asociados

HOMA						
		n	Media	Prueba t*	Sig	IC 95% (min-max)
Sexo	F/M	13/7	2.09/2.13	-0.06	0.95	-1.30 a 1.22
Genotipo	Bajo/Alto riesgo	3/9	2.40/2.44	-0.04	0.966	-2.00 a 1.93
Tratamiento	No/Sí	8/10	1.89/2.46	-0.94	0.36	-1.84 a 0.70
RVS	Sin/Con	5/4	2.79/1.79	1.09	0.31	-1.18 a 3.18
Carga viral	Baja/Alta	4/9	1.39/2.54	-1.4	0.17	-2.89 a 0.59
DM	Sin/Con	14/6	2.19/1.92	0.44	0.66	-1.03 a 1.58
AFP	Elevada/Baja	9/8	1.56/2.91	-2.51	0.02	0.03 a -1.35

*Debido a que se encontró que las varianzas eran iguales, se utilizó la prueba t para evaluar la diferencia de medias (Prueba de Fisher con significancia mayor a 0.05 en todas las variables enlistadas en la tabla).

Se analizó, también, si la resistencia a la insulina influye en la respuesta al tratamiento antiviral; se realizó una regresión logística sin encontrar significancia estadística para determinar la relación entre estas dos variables.

Discusión

Nuestros resultados coinciden en cuanto a la distribución por sexo y edad de la infección por VHC, así como la frecuencia por genotipos, siendo el más frecuente el tipo 1. Sin embargo, en cuanto a este último, estadísticamente no se logró establecer una relación.

El 100% de los pacientes que recibieron tratamiento lo hicieron acorde con lo propuesto por el Consenso en hepatitis C, realizado en 2002, por el Instituto Nacional de Salud en Estados Unidos. En nuestro estudio se encontró que 55.6% de los pacientes no respondió al tratamiento, lo cual es similar a lo que sucede en el nivel mundial, donde aproximadamente 50% de los pacientes no responden al TEE.

Se observó que la RI se presentó de manera independiente a la presencia, o no, de diabetes mellitus tipo 2, ya que la mayoría de los pacientes que presentaron un índice de HOMA de más de 2 no tenía este antecedente, ni contaba con cifras de glucosa diagnósticas, como se ha referido en la literatura.

También se encontró que los pacientes con CVA presentan 80% más de probabilidades de presentar la RI en comparación con los pacientes que presentan carga viral baja.

Se documentó que, en los pacientes que no respondieron al TEE, fue más frecuente la RI, comparada con

aquellos que presentaron una RVS, lo cual coincide con los hallazgos de Aparcero y colaboradores, quienes hallaron que un HOMA > 2 disminuye la posibilidad de RVS en aproximadamente 40%; mientras que los pacientes con un índice de HOMA < 2 presentan una RVS de 60.5%.

Una limitación fue que la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio Child-Pugh A, por lo que no fue posible establecer una relación entre el estadio y la presencia de la RI. Este hecho quizá se deba a que los pacientes en estadio C tenían limitantes para acudir a la toma de muestras.

Como hallazgo, se encontró que, a mayor edad, el riesgo de resistencia a la insulina es menor, por lo que es necesario investigar qué otros factores presentaban estos pacientes que pudieran condicionar este menor grado de resistencia a la insulina, como podría ser un menor índice de masa corporal.

A pesar de que la muestra analizada es representativa, es una muestra pequeña, lo que limita analizar si existe correlación entre la resistencia a la insulina, el genotipo y la carga viral. Por lo tanto, este estudio podrá considerarse como piloto y habrá que continuar con él hasta obtener una muestra mayor que permita establecer si los datos encontrados tienen significancia estadística. Será útil tomar, también, niveles de hemoglobina glucosilada para poder, así, descartar el diagnóstico de diabetes mellitus. Si tras esto se logra establecer una relación entre la RI, la carga viral y/o el genotipo del VHC, sabiendo que la RI predice una menor respuesta al tratamiento y una mayor progresión hacia la fibrosis, entonces el tratamiento de la RI constituirá una nueva diana terapéutica para los pacientes con infección por VHC.

Referencias

- Valdespino JL, Conde GC, Olaiz FG, Palma O, Kershenebich, Sepúlveda J. "Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Pública Mex* 2007; 49 suppl 3: S395-S403.
- Sadaf BB, Bushra K, Muhammad I, et al. "Association of Hepatitis C Virus with insulin resistance: Evidences from animal studies and clinical studies". *Hepat Mon* 2012; 11-15.
- Gutiérrez GY, Ponciano RG, Méndez SN. "Viral hepatitis infection and insulin resistance: A review of the pathophysiological mechanism". *Salud Pública Mex* 2011; 53 suppl I: S46-S51.
- Cisneros GL. "Nuevos avances en el manejo de la hepatitis C". *Salud Pública Mex* 2011; 53 suppl I: S52-S60.
- Meirelles SA, Lima PF, Fonseca CJ, Castro FE. "Insulin resistance in non-diabetic patients with chronic hepatitis C: what does it mean?". *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55-56.
- Mohamed AA, Loitfy SA, Craik JD, Hashem AG, Siam I. "Chronic hepatitis C genotype-4 infection: role of insulin resistance in hepatocellular carcinoma". *Virology Journal* 2011; 8: 496.
- Persico M, Masarone M, Vincenzo LM, et al. "Clinical expression of insulin resistance in hepatitis C and B virus-related chronic hepatitis: Differences and similarities". *World J Gastroenterol* 2009; 15(4): 462-466.
- Machado MV, Cortez PH. "Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C". *Annals of hepatology* 8(1) 2009: S67-S75.
- Romero GM. "Hepatitis C y Resistencia a la insulina: esteatosis, fibrosis y no respuesta". *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(8): 605-615.
- Aparcero LR, Antonio CJ, Romero GM. "Hepatitis C y síndrome metabólico". *Gastroenterol of Hepatol* 2010; 33(7): 530-540.
- Eslam M, AboElneen KM, Harrison SA. "Insulin resistance and hepatitis C: An evolving story". *Gut* 2011; 60: 1139-1151.
- Del Campo JA, Romero GM. "Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: A way out for the virus?". *World J Gastroenterol* 2009; 15(40): 5014-5019.
- Bernsmeier C, Heim MH. "Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanism and clinical relevance". *Swiss Med Wkly* 2009; 139 (47-48): 678-684.
- Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, et al. "Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C". *Hepatology* 2007; 45(1).
- Camma C, Bruno S, Di Marco V, et al. "Insulin Resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C". *Hepatology* 2006; 43: 64-71.