

Hepatitis C y diabetes

J. Salmerón

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Las manifestaciones extrahepáticas asociadas al virus de la hepatitis C (VHC) son más frecuentes que las del virus de la hepatitis B (VHB). Entre las más importantes destaca la crioglobulinemia mixta, en la mayoría de los casos asintomática, y la porfiria cutánea tarda. Otras enfermedades tienen una relación más dudosa, como los linfomas malignos de bajo grado, la tiroiditis autoinmune y el liquen plano. Por último, hay un grupo de enfermedades con una relación improbable: síndrome de Sjögren, aplasia medular, poliarteritis nudosa, eritema nudoso y fibrosis pulmonar idiopática. Es conocido que los pacientes con enfermedad hepática tienen una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa. Sin embargo, el VHC podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus y quizá en un futuro habría que añadir esta enfermedad al listado de manifestaciones extrahepáticas del VHC.

La hepatitis C se asocia a alteraciones del metabolismo lipídico, como es la esteatosis hepática, y del metabolismo de los hidratos de carbono, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En cambio, no se relaciona con la diabetes mellitus tipo 1^{1,2}. Mehta et al¹ realizaron un estudio transversal en 9.841 norteamericanos mayores de 20 años, el 8,4% tenía DM2 y el 2,1% eran anti-VHC positivos. Considerando sólo a los mayores de 40 años, los infectados por el VHC tenían 3 veces más posibilidades de presentar una DM2 que los que no lo estaban. Por el contrario, los infectados por el VHB tenían la misma tasa de DM2 que los no infectados (8%). En una cohorte de 604 pacientes VHC con un 41% de cirrosis hepática se observó que, después de excluir a los que tenían algún factor predisponente de hiperglucemia, la DM2 se presentó en el 21%. Como en el caso anterior, los 486 pacientes infectados por el VHB tenían una posibilidad de DM2 significativamente menor (12%)². En algún estudio prospectivo, con

un número pequeño de pacientes sin cirrosis hepática, se ha detectado una probabilidad de DM2 en pacientes con infección por el VHC muy superior a la indicada (33%)³. Analizando retrospectivamente a 1.151 pacientes italianos con cirrosis hepática por VHC y 181 por VHB⁴, la prevalencia de DM2 fue más alta en los casos con VHC (23,6%) que en los casos con VHB (9,4%). La prevalencia aumentaba con la edad y se asociaba estrechamente con el grado de Child-Pugh. Además, en este estudio, se incluye prospectivamente a 235 pacientes con hepatitis crónica viral que fueron biopsiados y a quienes se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Sólo 1 de 70 pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis tenía una DM2, mientras que el 24,4% de la cirrosis C y el 7,9% de la cirrosis B tenían diabetes. Asimismo, en el estudio de Mason et al² se observa una mayor prevalencia de DM2 en pacientes con cirrosis hepática (28%) que en no cirróticos (16%) infectados por el VHC.

Los factores asociados a la DM2 han sido los siguientes: el sexo masculino⁴; la edad superior a los 40 años¹ (en el estudio de Mason et al² la edad junto con la infección por el VHC fueron los únicos valores independientes de la DM2) y, por último, las lesiones hepáticas más intensas, incluida la cirrosis^{3,4}. Analizando los factores de riesgo de DM2 en 123 pacientes infectados por el VHC, las variables predictivas fueron la cirrosis hepática, el índice de masa corporal (IMC), aunque en la mayoría de los estudios esta variable no entra en el modelo matemático, y la edad⁵. Un aspecto muy interesante es cómo influye el genotipo del VHC en la DM2. El genotipo 2a es el más frecuente (29%) seguido del 1b (24%)². En otro estudio la diabetes mellitus también se relacionó con el genotipo 1b³. El genotipo 2a del VHC se ha asociado a la crioglobulinemia mixta⁶. Sin embargo, la esteatosis hepática, que puede ser un punto de encuentro entre la DM2 y el VHC, se correlaciona más con el genotipo 3 del VHC. Hay que destacar que los pacientes con genotipo 3a del VHC son significativamente más jóvenes que los infectados por el genotipo 2a/c, y la prevalencia de DM2 se incrementa con la edad. Esto podría explicar la baja asociación entre genotipo 3a y DM2. No se conoce si la DM2 puede modi-

Correspondencia: Dr. J. Salmerón Escobar.
Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio.
Dr. Olóriz, s/n. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: fsalmeronescobar@sepd.es

Recibido el 18-12-2004; aceptado para su publicación el 23-12-2004.

ficar la historia natural de la infección VHC, pero si se sabe que los pacientes con enfermedad hepática más avanzada presentan con mayor frecuencia una DM2, aunque es posible que esto sólo refleje una mayor resistencia a la insulina.

Analizando el problema desde la otra perspectiva, es decir, qué número de pacientes con DM2 presenta una infección por el VHC, se ha observado que los pacientes con DM2 tienen 5 veces más posibilidades de presentar una infección por el VHC comparados con un grupo control⁷. En un estudio de casos y controles, en 594 pacientes con DM2 y 377 con enfermedad tiroidea, se observó que la prevalencia de anti-VHC fue del 4,2% para el primer grupo y del 1,6% para el segundo². Se podría pensar que los pacientes con diabetes mellitus están más expuestos a factores de riesgo, como las hospitalizaciones o el uso de jeringuillas, lo que justificaría una mayor prevalencia de la infección por el VHC. Si esto fuera cierto, el VHC se asociaría con más frecuencia a la diabetes mellitus tipo 1 y no a la DM2.

También se ha investigado la diabetes mellitus en los pacientes infectados por el VIH coinfectados con el VHC. Se estudió a 26.988 pacientes con VIH de los cuales el 22,8% tenía una hepatitis C⁸. La coinfección se asoció a un mayor riesgo de presentar una diabetes mellitus, y ésta se incrementaba significativamente con la edad. Además, el mayor riesgo de diabetes se presentó sólo en la era HAART y no en el período previo. La explicación más probable del aumento de diabetes en los pacientes coinfectados en la era HAART es la mayor supervivencia, ya que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes para la diabetes. Tampoco se puede excluir que exista algún tipo de interacción entre la medicación del VHC y del VIH que incremente el riesgo de diabetes.

Por último, se ha estudiado la DM2 *de novo* después del trasplante hepático. Se siguió durante 5 años a 555 pacientes trasplantados que previamente no presentaban una diabetes mellitus, de los cuales 156 tenían una infección por el VHC⁹. La DM2 fue definida por el uso de antidiabéticos orales. La diabetes *de novo* se presentó en el 37,7% de los trasplantados: el 28% tenía diabetes transitoria y el 9%, permanente. En los trasplantados infectados por el VHC, la diabetes fue transitoria en el 26% y permanentemente en el 14%; es decir, el VHC predecía a la diabetes permanente pero no a la transitoria. También una mayor edad y el uso de tacrolimus tenían valor independiente para la diabetes permanente, y los corticoides fueron un factor independiente de diabetes transitoria. La presencia de diabetes *de novo* favorecía las infecciones bacterianas, el fallo renal y las complicaciones cardiovasculares. En otros estudios no se ha comprobado un incremento de infecciones¹⁰.

A pesar de que se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos, todavía existen puntos oscuros. Como se observa en los estudios epidemiológicos, la asociación del VHC y la diabetes aparece antes del comienzo de la cirrosis hepática. Se podría pensar que la primera alteración del VHC es la esteatosis hepática, que terminaría desarrollando una resistencia a la insulina

y, como consecuencia, una DM2. Se sabe que la acumulación de grasa en el hígado es causa de resistencia a la insulina. La insulina favorece la lipogénesis e inhibe la lipólisis. En los casos de resistencia a la insulina, se incrementa la lipólisis y se movilizan los ácidos grasos libres hepáticos como fuente de energía. Este aumento de ácidos grasos facilita la liberación de glucosa por el hígado. Simultáneamente, aparece una disminución del consumo de la glucosa por el músculo esquelético, que conduce a una hiperglucemia y a un incremento en la secreción de insulina pancreática, para compensar la resistencia a la insulina. La acumulación de grasa en el tejido no adiposo, incluyendo músculo e hígado, está asociada con la resistencia a la insulina como parte del síndrome de lipotoxicidad. Para que actúe la insulina es necesario que ésta se una a un receptor en la superficie celular dando lugar a la fosforilación de la tirosina, que activa a una serie de sustratos de los receptores de la insulina (IRS), el más importante es el IRS-1¹¹. En el músculo, IRS-1 incrementa la captación de glucosa, mientras que la inhibición de la producción hepática de la glucosa depende de la activación de otro sustrato, el IRS-2. Si aumentan los ácidos grasos libres se afecta la fosforilación de la tirosina.

Otra explicación muy interesante es que las proteínas del VHC actúan directamente en las vías de señalización de la insulina. Se ha demostrado en un modelo experimental, en ratones transgénicos, que específicamente expresan las proteínas del *core* del VHC en los hepatocitos, una resistencia a la insulina secundaria a una alteración en la fosforilación de IRS-1¹². Este defecto en la fosforilación está mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ya que la administración de un anticuerpo frente al TNF- α restaura la sensibilidad a la insulina. En la hepatitis crónica C se detecta un aumento de TNF- α . Aunque hay que confirmar estos resultados, hay evidencias que indican que el VHC origina directamente una resistencia a la insulina, que finalmente termina desarrollando una DM2. No obstante, es posible que el mecanismo de la DM2 sea mixto: por un lado, el aumento del contenido de la grasa en el hígado y, por el otro, la alteración en la señalización de la insulina por las proteínas del *core* del VHC¹¹.

Una resistencia prolongada a la insulina conducirá al desarrollo de distintos grados de intolerancia a la glucosa en individuos predispuestos. No obstante, para que se desarrolle una DM2 es necesario que las células β pancreáticas sean incapaces de hacer frente a la mayor demanda de insulina. Por tanto, la resistencia a la insulina junto con el déficit de la producción de insulina por parte de las células β , son los mecanismos principales para que se desarrolle una DM2 en los pacientes con hepatitis C crónica. Se ha relacionado la DM2 con la esteatosis hepática y la progresión de la fibrosis en la hepatitis C crónica¹³. También se ha observado que la resistencia a la insulina es un factor independiente en el desarrollo de la fibrosis hepática. Incluso que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina aparecen en el estado inicial de la hepatitis C crónica¹⁴. En la patogenia del hígado graso no alcohólico se ha propuesto que la esteatosis, junto con la resistencia a la insulina, serían el «primer golpe». Sin embargo, se re-

quiere un «segundo golpe», que estaría representado por el estrés oxidativo y las citocinas para que progrese la inflamación y la fibrosis hepática. Son tantas las analogías entre la hepatitis C crónica y el hígado graso no alcohólico, que es probable que compartan mecanismos etiopatogénicos.

La resistencia a la insulina puede tener implicaciones terapéuticas, como se ha demostrado en un estudio multicéntrico español en donde se ha relacionado la ausencia de respuesta virológica (RVS) con la resistencia a la insulina¹⁵. En 159 pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón pegilado y ribavirina, se comprobó que los factores independientes de RVS eran la resistencia a la insulina, el genotipo y la fibrosis hepática. En los pacientes con genotipo 1 se observó un 33% de RVS en los que tenían mayor resistencia a la insulina (HOMA-IR > 2; calcula la resistencia a la insulina según los valores de insulinemia y glucemia); en cambio, la RVS fue del 61% para los que tenían menor resistencia a la insulina (HOMA-IR < 2). También se monitorizó la resistencia a la insulina a los 6 meses de tratamiento, y después del seguimiento se pudo comprobar que en los pacientes con RVS la resistencia a la insulina disminuía progresivamente, mientras que en los no respondedores no cambiaba.

Todo parece indicar que el tratamiento de la hepatitis C crónica no se debería limitar al uso de interferón pegilado y ribavirina. Es muy importante que se insista en la dieta, en el cambio del estilo de vida, el ejercicio y sobre todo la pérdida de peso, si el paciente es obeso. Al perder peso se puede conseguir que disminuya la esteatosis y la fibrosis hepática, quizá porque se mejora la sensibilidad a la insulina. Frente al estrés oxidativo, por el momento, se puede hacer poco; se han ensayado algunos fármacos que supuestamente lo mejoran, como el ácido ursodesoxicólico y la vitamina E, pero los resultados no han sido muy demostrativos. También el hierro podría actuar en este sentido, y las flebotomías serían el tratamiento ideal; sin embargo, aunque se ha observado algún beneficio no se considera un tratamiento alternativo. Por último, si la RVS depende de la resistencia a la insulina¹⁵, un abordaje nuevo en el tratamiento de la infección por el VHC sería el uso de fármacos que mejorasen la sensibilidad a la insulina reduciendo el hiperinsulinismo, como las biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas (rosiglitazona y la pioglitazona). En la actualidad, se sabe que los respondedores lentos tienen muchas posibilidades de reactivarse al final del seguimiento. Además tenemos otro grupo de pacientes muy resistentes: los no respondedores a la se-

mana 12, por el criterio del ARN-VHC cualitativo y la carga viral. Es posible que en estos casos, pero sobre todo en los respondedores lentos, se pueda potenciar el efecto del interferón pegilado y la ribavirina añadiendo metformina y se consiga aumentar la tasa de RVS.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Intern Med.* 2000;133:592-9.
2. Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Qian K, Alexander GJM, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999;29:328-33.
3. 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.
4. 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.
5. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;35:279-83.
6. Zigneno AL, Ferri C, Giannini C, Monti M, Lacivita L, Carecchia C, et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med.* 1996;124:31-4.
7. Simo R, Hernández C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1996;19:998-1000.
8. UVT AA, Fultz SL, Kwok GK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology.* 2004;40:115-9.
9. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl.* 2004;10:349-55.
10. Navasa M, Bustamante J, Marrón C, Gonzalez E, Andrew H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol.* 1996;25:64-71.
11. Weinman SA, Belalcazar LM. Hepatitis C: a metabolic liver disease [editorial]. *Gastroenterology.* 2004;126:917-8.
12. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology.* 2004;126:840-8.
13. Ratziu V, Minteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2003;39:1049-55.
14. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, BIT K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology.* 2003;125:1695-704.
15. Romero-Gómez M, Corpas R, Vilorio MM, Andrade R, Salmerón J, Diago M, et al. Insulin resistance impairs the rate of sustained response to pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128(3):636-41.