

Relación entre los depósitos de hierro y la diabetes mellitus en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C: estudio de casos y controles

Cristina Hernández, Joan Genescà^a, J. Ignasi Esteban^a, Lydia García^b
y Rafael Simó

Sección de Endocrinología. Servicios de ^aHepatología y ^bBioquímica. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

FUNDAMENTO: Investigar si la elevada prevalencia de diabetes en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) se relaciona con los depósitos de hierro.

SUJETOS Y MÉTODOS: Se determinaron las concentraciones séricas de ferritina en 123 pacientes infectados por el VHC (55 diabéticos y 68 no diabéticos).

RESULTADOS: Los pacientes diabéticos presentaron concentraciones de ferritina más elevadas que los no diabéticos (205 ng/ml [14-861] frente a 58 ng/ml [15-494]; $p < 0,0001$).

CONCLUSIONES: La ferritinemia se relaciona directamente con la presencia de diabetes en pacientes infectados por el VHC.

Palabras clave: Hepatitis C; Diabetes mellitus; Ferritina.

Relationship between iron stores and diabetes mellitus in patients infected by hepatitis C virus: a case-control study

BACKGROUND: To investigate whether the high prevalence of diabetes observed in patients infected by the hepatitis C virus (HCV) is associated to iron stores.

PATIENTS AND METHODS: Serum ferritin levels were determined in 123 patients infected by HCV (55 diabetic and 68 non-diabetic).

RESULTS: Serum ferritin concentrations were higher in diabetic than in non-diabetic patients (205 ng/ml [14-861] vs. 58 ng/ml [15-494]; $p < 0,0001$).

CONCLUSIONS: Serum ferritin levels are related with the presence of diabetes in patients infected by HCV.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 23-24

Correspondencia: Dra. C. Hernández.
Sección de Endocrinología.
Hospital General Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: crhdez@hg.vhebron.es
Recibido el 30-11-1999; aceptado para su publicación el 29-2-2000

Diversos autores han comunicado una frecuencia elevada de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con diabetes mellitus¹⁻⁴. Por otra parte, se ha demostrado una alta prevalencia de diabetes en sujetos infectados por el VHC en comparación con sujetos con enfermedad hepática de otras etiologías^{4,5}. Se podría especular que esta asociación es debida a la mayor exposición para adquirir infecciones de los pacientes diabéticos (autocontroles capilares de glucemia, más exploraciones complementarias e ingresos hospitalarios). Sin embargo, diversos estudios no apoyan esta posibilidad sino más bien lo contrario^{3,4}, es decir, que el VHC pueda participar en la etiopatogenia de la diabetes. Los mecanismos por los que el VHC causaría una mayor prevalencia de diabetes son desconocidos, pero dado que el VHC se asocia a diversas enfermedades autoinmunes, una posibilidad sería que el VHC desencadenase anticuerpos contra la célula beta pancreática. No obstante, la gran mayoría de pacientes infectados por el VHC desarrollan una diabetes tipo 2, donde la resistencia a la insulina y no la autoinmunidad es la que desempeña un papel relevante. Además, en un estudio previo no observamos diferencias en la frecuencia de autoanticuerpos frente a la célula beta en pacientes infectados por el VHC en comparación con la población general⁶. Por lo que se refiere a la resistencia insulínica hay que tener en cuenta que los pacientes con infección por el VHC presentan un aumento de las concentraciones séricas de ferritina y de los depósitos hepáticos de hierro⁷ y, por otra parte, se ha relacionado la concentración de ferritina tanto con la resistencia a la insulina como con la incidencia de diabetes^{8,9}. El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar, mediante un estudio de casos y controles, si la elevada prevalencia de diabetes que presentan los sujetos infectados por el VHC se relaciona con la ferritinemia.

Sujetos y métodos

Entre los meses de septiembre y diciembre de 1998 se incluyeron 55 pacientes diabéticos tipo 2 infectados por el VHC que acudieron de forma consecutiva a la consulta externa de diabetes de nuestro hospital

para realizar una revisión periódica. El grupo control estuvo formado por 68 sujetos no diabéticos infectados por el VHC equiparados por edad, sexo, índice de masa corporal y grado de lesión hepática con el grupo de pacientes diabéticos.

El diagnóstico de diabetes se basó en los criterios de la Organización Mundial de la Salud. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les había realizado una biopsia hepática percutánea para definir el grado de afectación hepática en los últimos 2 años. No se incluyeron mujeres en edad fértil para evitar la influencia de la menstruación en los valores de ferritina, pacientes que habían presentado alguna hemorragia en los últimos 6 meses, sujetos que recibían tratamiento con hierro, pacientes que consumían alcohol y pacientes en tratamiento con interferón o que lo habían recibido previamente. Asimismo, para descartar la posible existencia de hemocromatosis se excluyeron los sujetos con un índice de saturación de la transferrina superior al 45%.

La concentración de ferritina se determinó mediante inmunoensayo (Bekmann, Access, CA, EE.UU.) con un coeficiente de variación inter e intraensayo inferior al 6%. Para calcular el índice de saturación de la transferrina se determinó la sideremia por espectofotometría y la transferrina mediante turbidimetría (Roche Diagnostica, Mannheim, Alemania).

Dado que la concentración de ferritina no sigue una distribución normal, los resultados se expresan como mediana y rango. Para comparar los valores de ferritina entre ambos grupos se utilizó la prueba de la t de Student para datos independientes. Previamente se realizó una transformación logarítmica decimal de la concentración de ferritina para conseguir una distribución normal que se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados

La concentración sérica de ferritina (mediana [rango]) fue significativamente más elevada en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos (205 ng/ml [14-861] frente a 58 ng/ml [15-494]; $p < 0,0001$). Este resultado se mantenía al considerar el grado de lesión hepática. Así, los sujetos diabéticos presentaban concentraciones séricas de ferritina significativamente superiores tanto en el grupo de pacientes con hepatitis crónica como en el grupo de cirrosis hepática (fig. 1). Finalmente, ya que los varones tenían valores más altos de ferritina que las mujeres, repetimos el análisis considerando el sexo, y los pacientes diabéticos continuaban presentando concentraciones de ferritina significativamente más elevadas (fig. 2).

Discusión

En el presente estudio se demuestra que en los pacientes infectados por VHC, la

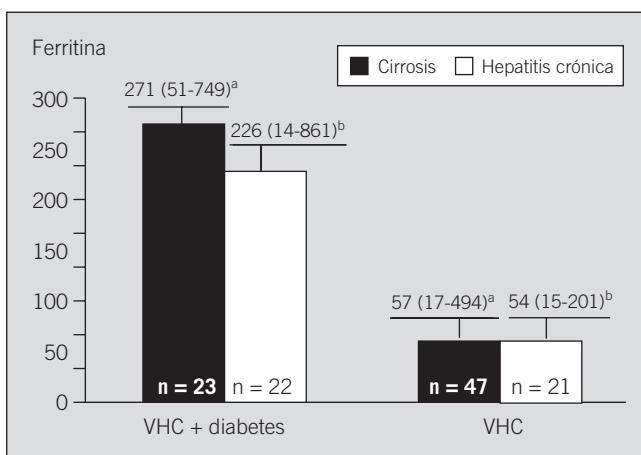


Fig. 1. Concentración sérica de ferritina en los pacientes diabéticos y no diabéticos infectados por el VHC según el grado de lesión histológica hepática (^ap = 0,05; ^bp = 0,03).

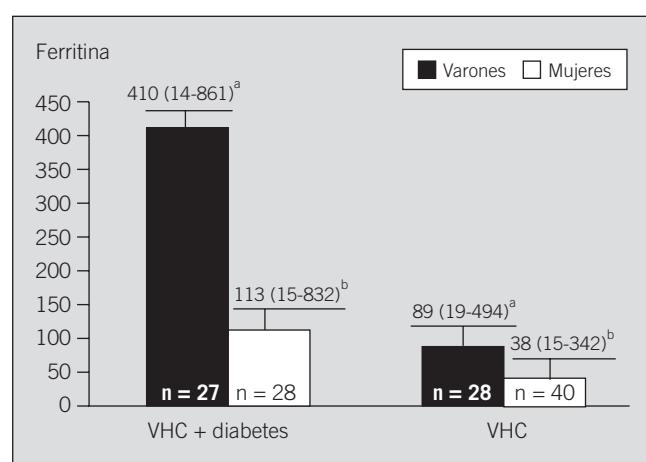


Fig. 2. Concentración sérica de ferritina en los pacientes diabéticos y no diabéticos infectados por el VHC según el sexo (^ap = 0,001; ^bp < 0,001).

presencia de diabetes se relaciona con los depósitos de hierro medidos mediante la determinación de ferritina. Así, las concentraciones de ferritina fueron más elevadas en los pacientes diabéticos que en los sujetos no diabéticos infectados por el VHC.

La influencia de la ferritinemia en la homeostasis de la glucosa se conoce desde hace tiempo. Así, por ejemplo, los pacientes con betatalasemia que reciben múltiples transfusiones o los pacientes diagnosticados de hemocromatosis desarrollan con mayor frecuencia diabetes. Además, recientemente, Salonen et al.⁹ en un estudio prospectivo han demostrado relación entre la ferritinemia y la incidencia de diabetes. Sin embargo, éste es el primer estudio que demuestra esta relación en los pacientes infectados por VHC. Los posibles mecanismos por los que el incremento de la ferritinemia favorecería el desarrollo de diabetes podrían ser un aumento de la resistencia a la insulina en el hígado, o bien un incremento del estrés oxidativo que podría favorecer la resistencia a la insulina en diferentes tejidos o incluso lesionar directamente la célula beta pancreática.

En el presente estudio se han tenido en cuenta las variables clínicas que pueden influir en la concentración de ferritina.

Así, se han considerado unos estrictos criterios de inclusión y se han estudiado varones y mujeres de forma separada, ya que presentan valores de ferritina diferentes. Además, dado que se ha comunicado una mayor prevalencia de hemocromatosis en los pacientes diabéticos que en la población control, sólo se han incluido los sujetos con un índice de saturación de la transferrina inferior al 45%, con lo que la inclusión de pacientes con hemocromatosis queda descartada con un alto índice de fiabilidad¹⁰. Por otra parte, los sujetos infectados por el VHC diabéticos y no diabéticos fueron equiparados por edad, índice de masa corporal y grado de lesión histológica hepática, factores que pueden influir en la incidencia de diabetes.

En definitiva, nuestros resultados sugieren que el incremento de las concentraciones de ferritina en los pacientes infectados por el VHC podría favorecer el desarrollo de diabetes, aunque evidentemente para demostrar esta relación causal serán necesarios estudios prospectivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ozylkan F, Erbas T, Simsek H, Telatar F, Kayhan B, Telatar H. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994; 235: 283-284.
- Gray H, Wright T, Stratton IM, Alexander GJM, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabetic Med* 1994; 12: 244-249.
- Simó R, Hernández C, Genescà J, Jardí R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 998-1000.
- Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Quian K, Alexander GJM, Xu L et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-333.
- Allison MED, Wright T, Palmer CR, Alexander GJM. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21: 1135-1139.
- Piquer S, Hernández C, Enríquez J, Ross A, Genescà J, Bonifacio E et al. Islets cell autoantibodies prevalence and changes in response to interferon alfa in patients with chronic viral hepatitis. *Diabetología* 1998; 41 (Supl 1): A225.
- Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 449-456.
- Fernández-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balancà R, Casamitjana-Abella R, Cabreró D et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-68.
- Salonen JT, Tuominen TP, Nyysönen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998; 317: 727.
- McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SI, Leggett BA, Jazwinska EC et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 543-54.