

## Editorial

# Virus de la hepatitis C y diabetes mellitus

CRISTINA HERNÁNDEZ PASCUAL Y RAQUEL SIMÓ CANONGE

*Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo. Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.*

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la diabetes mellitus tipo 2 son dos importantes problemas de salud pública por su elevada prevalencia, su cronicidad y su capacidad de ocasionar graves complicaciones. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que demuestran una asociación entre ambos procesos<sup>1</sup>. Se ha comunicado tanto una mayor prevalencia de infección por el VHC entre los sujetos diabéticos<sup>2-6</sup> como un incremento de la prevalencia de diabetes en los pacientes infectados por el VHC<sup>4,7,8</sup>. Así, la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en la población diabética es significativamente superior a la de la población general y oscila entre el 1,8 y el 12,1%<sup>2-6</sup>. Por otra parte, en el estudio NHANES III, que incluye a casi 10.000 individuos mayores de 20 años<sup>9</sup>, se observó que la prevalencia de diabetes era mayor en los pacientes con anticuerpos anti-VHC que en los sujetos sin ellos en cada franja de edad a partir de los 40 años. En general, los mayores de 40 años tenían una probabilidad 3 veces superior de tener una diabetes tipo 2 si presentaban una infección por el VHC.

Profundizando en el origen de la asociación, nuestro grupo demostró que la mayor prevalencia de infección por el VHC en los pacientes diabéticos no se explicaba por los reconocidos factores de riesgo de infección ni por otras potenciales vías de transmisión, como un mayor número de ingresos hospitalarios e intervenciones quirúrgicas mayores<sup>2</sup>. Respecto a la relación temporal, todos los pacientes transfundidos con infección por el VHC y diabetes mellitus tipo 2 habían recibido una transfusión entre 10 y 20 años antes del diagnóstico de la diabetes. Además, no detectamos una mayor frecuencia de infección por el virus de la hepatitis B, que comparte similares vías de transmisión con el VHC, en los pacientes diabéticos en comparación con la población general<sup>10</sup>. Finalmen-

te, la prevalencia de anti-VHC entre los diabéticos tipo 1 es similar a la esperada en la población de referencia<sup>2,3</sup>. Según estas observaciones, descartamos que la diabetes favorezca la infección por el VHC y formulamos la hipótesis de que el VHC es un agente diabético.

Respecto a los mecanismos por los que el VHC favorecería el desarrollo de diabetes mellitus, se han investigado diversas posibilidades que a continuación se discuten.

Dado que el VHC se asocia a manifestaciones extrahepáticas de origen autoinmunitario, se ha propuesto que podría desencadenar una reacción autoinmunitaria contra la célula beta. De hecho, una región de la secuencia de aminoácidos del VHC muestra gran homología con la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), uno de los principales antígenos de los islotes pancreáticos<sup>11</sup>. Sin embargo, en ninguno de los estudios que han examinado los autoanticuerpos contra las células betapancreáticas en pacientes infectados por el VHC se ha observado un incremento de su frecuencia<sup>12-14</sup>. Por tanto, la mayor prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes infectados por el VHC no parece explicarse por la presencia de fenómenos autoinmunitarios.

Aunque el VHC afecta principalmente al hígado, también se ha detectado su replicación activa en múltiples localizaciones extrahepáticas, incluido el páncreas<sup>15</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado en sujetos no diabéticos con hepatitis crónica por VHC, en los que ya se detecta un aumento de la resistencia a la insulina, no observamos defectos en la secreción de insulina<sup>16</sup>. Si a ello añadimos que el comportamiento de la diabetes relacionada con el VHC es similar a la diabetes mellitus tipo 2, parece poco probable que la lesión directa de la célula beta sea un mecanismo relevante en el desarrollo de la diabetes secundaria a la infección por el VHC.

La infección crónica por el VHC, al igual que la diabetes, se asocia a concentraciones elevadas de ferritina, y por ello, se ha considerado al VHC como un virus ferrotrópico. En este sentido, el depósito intrahepático de hierro podría favorecer la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes<sup>17</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios que concluyen que el VHC es

Correspondencia: Dra. C. Hernández Pascual.  
Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo. Instituto de Investigación. Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: crhernan@ir.vhebron.net

Manuscrito recibido el 16-7-2007 y aceptado para su publicación el 24-7-2007.

un agente ferrotópico no son controlados, y en aquellos que disponen de un grupo control, no se consideran factores de confusión, como sexo, consumo de alcohol, gravedad de la lesión hepática, mutaciones de la hemocromatosis o diabetes. Tras considerar estos factores de confusión, aportamos evidencias de que entre los pacientes infectados por el VHC sólo aquellos con diabetes tienen concentraciones séricas elevadas de ferritina<sup>18</sup>. De hecho, los pacientes con anti-VHC positivo no diabéticos presentan una concentración sérica de ferritina similar a la de los sujetos del grupo control. Además, la diabetes, pero no la infección por el VHC, se relaciona de forma independiente con la ferritina en el análisis de regresión múltiple<sup>18</sup>. Por tanto, la diabetes es el principal factor relacionado con el incremento de las concentraciones de ferritina detectado en los pacientes infectados por el VHC. En el mismo sentido, no se ha observado correlación entre la resistencia a la insulina y la concentración intrahepática de hierro en pacientes con infección crónica por el VHC<sup>19</sup>, por lo que puede concluirse que los depósitos de hierro no tienen un papel decisivo en la diabetes asociada a la infección por el VHC.

Es bien conocido que la gravedad de la lesión hepática influye directamente en la prevalencia de la diabetes. Así, la diabetes es mucho más frecuente en pacientes con cirrosis que en pacientes con hepatitis crónica. En este sentido, cabe destacar que en los pacientes infectados por el VHC con hepatitis crónica y transaminasas normales ya se observa una mayor prevalencia de diabetes en comparación con pacientes con otras enfermedades hepáticas con el mismo grado de lesión histológica. Sin embargo, en fase de cirrosis, la prevalencia de diabetes en pacientes infectados por el VHC, aunque mucho más elevada, se iguala a la detectada en casos de cirrosis por otras causas<sup>8</sup>. Estos datos indican que la genuina conexión entre la infección por el VHC y la diabetes se inicia ya en los estadios iniciales de la infección.

Más del 50% de los pacientes con infección crónica por el VHC tienen esteatosis hepática<sup>20</sup>. La participación activa del VHC en esta asociación parece estar bien documentada. Por una parte, la proteína del *core* del VHC induce la formación de esteatosis en ratones transgénicos<sup>21</sup>, mientras que en humanos su concentración intrahepática se correlaciona estrechamente con la esteatosis<sup>22</sup>. Además, distintos genotipos del VHC son capaces de estimular la expresión de genes relacionados con la lipogénesis, como las SREBP (*sterol regulatory element binding proteins*)<sup>23</sup>. Por tanto, la esteatosis hepática podría contribuir a la diabetes asociada al VHC aumentando la resistencia hepática a la insulina.

La relación entre inflamación y resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 es bien conocida. En un modelo de ratón transgénico que expresa las proteínas del *core* del VHC en los hepato-

citos, se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) participa en el desarrollo de la resistencia a la insulina asociada al VHC, situación que revierte tras la administración de anticuerpos monoclonales contra el TNF- $\alpha$ <sup>24</sup>. En pacientes con infección crónica por el VHC también se ha detectado mayores concentraciones de interleucina 6 (IL-6) que en la población general<sup>25</sup>. Además, recientemente hemos demostrado que los pacientes infectados por el VHC, que aún no han desarrollado una diabetes mellitus, presentan ya una mayor resistencia a la insulina que los pacientes con otras enfermedades hepáticas, y ello se asocia con una mayor activación del sistema TNF- $\alpha$  y de la IL-6<sup>16</sup>. Por lo tanto, parece que la resistencia a la insulina mediada por las citocinas proinflamatorias sería el principal mecanismo involucrado en la patogenia de la diabetes mellitus asociada a la infección por el VHC.

Como prueba definitiva de que el VHC es un agente diabetógeno, hemos demostrado que la erradicación del VHC mediante tratamiento antiviral disminuye de forma significativa la incidencia de alteraciones hidrocarbonadas<sup>26</sup>. Por otra parte, las alteraciones hidrocarbonadas condicionan una menor tasa de curación tras el tratamiento antiviral<sup>27</sup>.

De los estudios anteriormente comentados se desprenden aspectos clinicoepidemiológicos relevantes. En primer lugar, es probable que la elevada prevalencia de infección por el VHC (alrededor del 2% en nuestro medio) haya contribuido al aumento de la diabetes observado en las últimas décadas. En segundo lugar, que los pacientes con VHC deben considerarse como un grupo de riesgo para desarrollar diabetes. Respecto al diagnóstico de la diabetes en este grupo, y según los resultados obtenidos en un estudio piloto, se debería recomendar la sobrecarga oral de glucosa como prueba de cribado<sup>8</sup>. Sin embargo, hacen falta estudios más amplios que confirmen este punto. Es importante tener en cuenta que la infección por VHC suele ser asintomática u oligosintomática, y en ausencia de otros factores sinérgicos como el consumo de alcohol o la coinfección por el virus de la hepatitis B, se mantiene estable o progresa muy lentamente. Por ello, el manejo de la diabetes mellitus en este grupo debe plantearse con los mismos objetivos de buen control que en el resto de los pacientes. En tercer lugar, es imprescindible descartar la infección por VHC en todos los pacientes diabéticos con transaminasas elevadas, y no atribuir directamente estas alteraciones bioquímicas a la esteatosis, aunque ésta sea muy frecuente en la población diabética. Por último, los pacientes infectados por el VHC con alteraciones hidrocarbonadas (diabetes mellitus o glucemia anómala en ayunas) responden peor al tratamiento antiviral. Si reducir la resistencia a la insulina antes de realizar el tratamiento antiviral puede mejorar la tasa de curación es una cuestión fundamental que todavía está por investigar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: Epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Care*. 2006;29:1140-9.
2. 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.
3. Rudoni S, Petit JM, Bour JB, Aho LS, Castaneda A, Vaillant G, et al. HCV infection and diabetes mellitus: influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission. *Diabetes Metab*. 1999;25:502-5.
4. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29:328-33.
5. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2002;56:175-7.
6. Chen HF, Li CY, Chen P, See TT, Lee HY. Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients. *J Chin Med Assoc*. 2006;69:146-52.
7. Özyilkkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1480-1.
8. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Esteban JI, Jardí R, Simó R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care*. 2004;27:1171-5.
9. 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.
10. Boluda Monzo S, Mesa Manteca J, Obiols Alfonso G, Simó Canonge R. Antígeno de superficie de la hepatitis B en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 1989;92:397.
11. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes mellitus autoantigen tyrosine phosphatase IA2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med*. 1998;4:231-9.
12. 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. *Hepatology*. 2001;33:1554.
13. Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care*. 2000;23:1177-81.
14. Piquer S, Hernández C, Enriquez J, Ross A, Esteban JI, Genescà J, et al. Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J Lab Clin Med*. 2001;137:38-42.
15. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollella M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care*. 2005;28:940-1.
16. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29:1096-101.
17. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117:1155-63.
18. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Garcia L, et al. Diabetes mellitus is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2004;27:2669-75.
19. 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.
20. Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Res*. 2003;60:125-7.
21. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med*. 1998;4:1065-7.
22. Fujie 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.
23. Waris G, Felmlee DJ, Negro F, Siddiqui A. Hepatitis C virus induces the proteolytic cleavage of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and stimulates the phosphorylation of SREBPs via oxidative stress. *J Virol*. 2007; May 16 [Epub ahead of print].
24. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes mellitus: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126:840-8.
25. Malaguarnera M, Di Fazio I, Romeo MA, Restuccia S, Laurino A, Trovato BA. Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 1997;32:211-5.
26. Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2006;29:2462-6.
27. Lecube A, Hernández C, Simó R, Esteban JI, Genescà J. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2007; Jul 7 [Epub ahead of print].