

Virus de la hepatitis C y diabetes mellitus tipo 2, ¿existe relación?

Sr. Director. El virus de la hepatitis C (VHC) se ha relacionado con un número cada vez más creciente de manifestaciones extrahepáticas, entre las que están bien documentadas la crioglobulinemia y la glomerulonefritis. Otras manifestaciones, sin embargo, se encuentran en permanente discusión: PCT, desarrollo de sialadenitis, alteraciones tiroideas, úlcera corneal de Mooren, síndrome de Sjögren, linfomas no hodgkinianos¹, etc., y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{2,3}. Se han propuesto distintos mecanismos para explicar la aparición de la DM2 en pacientes infectados por VHC: el

desarrollo de cirrosis², la acción citopática directa sobre las células β del páncreas⁴ o fenómenos autoinmunes frecuentemente asociados al VHC⁵. Recientemente ha sido propuesto un nuevo mecanismo para explicar esa mayor prevalencia de DM2 en estos pacientes: el aumento de los depósitos corporales de hierro, que catalizaría un fenómeno de estrés oxidativo que puede desencadenar un proceso de diabetes mellitus tipo 2 por disminución de la utilización de la glucosa y de su transporte al interior de las células, aumento de la gluconeogénesis y resistencia a la acción de la insulina^{6,7}.

Para comprobar esta relación entre VHC, depósitos de hierro y diabetes diseñamos el presente estudio. Entre enero y agosto de 2001 se seleccionaron 97 pacientes que presentaron anticuerpos anti-VHC identificados mediante ELISA de segunda generación (HCV Plus, Bio Rad) y confirmados por inmunoblot (Deciscan HCV Plus, Bio Rad). En el 70% de estos pacientes detectamos ARN vírico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (Amplicor HCV, Roche Diagnostics). El grupo control estaba formado por pacientes sin evidencia de afectación hepática, anticuerpos anti-VHC, antígeno VHB ni valores anormales de transaminasas o γ GT, equiparados por sexo, edad y nivel socioeconómico con el grupo de pacientes infectados. A ambos grupos de pacientes se les realizó, además de las pruebas serológicas frente al VHC y VHB, un estudio de las concentraciones plasmáticas de glucosa, hierro, ferritina, transaminasas (ALT y AST), γ GT y proteína C reactiva como marcadores de fase aguda. Se excluyeron del estudio las mujeres menores de 50 años para disminuir sesgos en los valores de ferritinemia por la menstruación, pacientes VHB positivos y diabéticos dependientes de la insulina. Se excluyeron igualmente aquellos individuos con valores elevados de PCR para eliminar la probabilidad de que los valores altos de ferritina pudieran deberse más a su papel como α proteína de fase aguda que como ferroproteína. Los resultados se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 9.0.

Los resultados indican que las concentraciones de ferritina fueron significativamente más elevadas ($p = 0,004$) en los pacientes VHC positivos (119 ng/ml) que en el grupo de control (96 ng/ml) y, dentro de aquéllos, más elevada en los que tenían valores detectables de ARN vírico (126 ng/ml) que en los que no se detectó (99 ng/ml). Los valores de la

glucosa plasmática no arrojaron diferencias significativas entre los pacientes con anticuerpos anti-VHC (113 mg/dl) y el grupo control (106 mg/dl) ni entre los pacientes con (108 mg/dl) y sin ARN vírico (112 mg/dl). Del mismo modo, si consideremos los criterios establecidos por la Asociación Americana de la Diabetes⁸ para el diagnóstico de esta enfermedad (glucemia > 126 mg/dl), tampoco encontramos diferencias significativas entre el porcentaje de diabéticos en los grupos control (4,38%), pacientes VHC + /ARN- (7,14%) y pacientes VHC + /ARN + (12,16%).

Nuestros datos indican una clara relación entre la infección por VHC y el incremento de los depósitos de hierro. Mangia et al⁹ sólo consideran como factores de riesgo de DM-2 la edad (superior a 70 años) y el desarrollo de cirrosis, independientemente de si en su etiología interviene el VHC. Otros autores mantienen posturas contrarias, atribuyendo al VHC un papel determinante en el desarrollo de DM2. Así, Allison² encuentra un *odds ratio* para el desarrollo de DM2 en pacientes infectados por VHC de 10 y Hernández et al³, estudiando la concentración de ferritina sérica en población diabética infectada por VHC, encontraron que es mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Los valores de prevalencia de DM2 en nuestro grupo control (4,4%) se encuentran muy próximos a los estimados por el análisis del consumo de fármacos del año 1996 en la Comunidad de Madrid, que se sitúan en el 3,2%, similar a su vez a la prevalencia referida en otras comunidades autónomas¹⁰. Al intentar relacionar la concentración elevada de ferritina con glucemias altas o un incremento en la prevalencia de diabetes, nos encontramos con datos que, si bien sugieren que el porcentaje de pacientes diabéticos aumenta progresivamente desde el grupo control (4,4%) al grupo VHC + /ARN + (12,16%), no pueden considerarse determinantes al no ser estadísticamente significativos. Por ello, aunque nuestros resultados no permitan incluir la DM2 como una manifestación extrahepática de VHC, podrían justificar posteriores estudios con un mayor número de pacientes.

*Ignacio Vírseda, Jerónimo Jaqueti,
M.^a Dolores Nicolás, Rosa I. Prieto,
M.^a Ángeles Somoza
y Fernando Navarro*

Laboratorio Central. Hospital del Aire.
Madrid.

Bibliografía

- Adrian M. Hepatitis C. Lancet 1998;351:351-5.
- Allison ME, Wreggitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. J Hepatol 1999;29:1135-9.
- Hernández C, Geesca J, Esteban I, García L, Simó R. Relación entre los depósitos de hierro y diabetes mellitus en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Estudio de casos y controles. Medicina Clínica 2000;115:21-2.
- Laskus T. Search for hepatitis C virus extrahepatic sites of replication in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative strand viral RNA in various tissues. Hepatology 1998;28:1398-401.
- Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, Gentile R, Cappucci G, Facciorusso D, et al. Anticardiolipina antibodies in patients with liver disease. Am J Gastroenterol 1999;94:2983-7.
- Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. Metabolism 2000;49 (Suppl):27-9.
- Bassett SE, Di Bisceglie AM, Bacon BR, Sherp RM, Govindarajan S, Hubbard GB, et al. Effects of iron loading on pathogenicity in hepatitis C virus-infected chimpanzees. Hepatology 1999;29:1884-92.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- 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.
- Grupo colaborativo para el estudio de la nefropatía en la diabetes en la Comunidad de Madrid. Informe: prevalencia de afectación renal en la población con diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de insulina) en la Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2000;6:3-15.