

Hiperinsulinemia en pacientes cirróticos infectados por el virus de la hepatitis C

A. Garrido Serrano^a, F.J. Guerrero Igea^b, J.A. Lepe Jiménez^c, S. Palomo Gil^b y A. Grilo Reina^d

^aUnidad de Digestivo. ^bServicio de Medicina Interna y ^cSección de Microbiología. Hospital Comarcal de Riotinto. Huelva.

^dServicio de Medicina Interna. Hospital de Valme. Sevilla.

RESUMEN

OBJETIVOS: *a)* Estudiar prospectivamente la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes cirróticos infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), comparándola con la de cirróticos no virus C, y *b)* investigar los valores de insulinenia basal en ambos grupos, así como los posibles factores responsables de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio que incluyó a 50 pacientes cirróticos por VHC (grupo I) y 50 cirróticos de otras etiologías (grupo II). En ambos grupos se compararon el porcentaje de pacientes diabéticos y los valores de insulinenia basal, así como los factores asociados a resistencia insulínica: edad, índices antropométricos, estadio evolutivo de la cirrosis empleando la clasificación de Child-Pugh, ferritina plasmática y tratamiento con fármacos inductores de resistencia a la insulina.

RESULTADOS: El porcentaje de diabéticos en el grupo I fue del 36% (18/50), frente al 18% (9/50) en el grupo II ($p < 0,05$), y los valores de insulinenia basal $23,5 \pm 9,7 \mu\text{U/ml}$ frente a $15,7 \pm 9,9 \mu\text{U/ml}$, respectivamente ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a las siguientes variables: edad ($58,7 \pm 16,2$ frente a $60,6 \pm 10,0$ años), peso ($73,2 \pm 10,7$ frente a $73,9 \pm 11,2$ kg), talla ($161,9 \pm 8,8$ frente a $161,1 \pm 6,8$ cm), índice de masa corporal ($28,2 \pm 3,1$ frente a $28,5 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ de talla) ni estadio de Child-Pugh (A: 40 frente a 34, B: 7 frente a 10, C: 3 frente a 6, NS). En cambio los valores de ferritina sérica en los pacientes del grupo I fueron más elevados que los del grupo II ($137,7 [12,4-410,2]$ frente a $87,6 [2,4-420,0] \text{ ng/ml}$ $p < 0,05$), mientras que en el momento de inclusión en este estudio 10 pacientes del grupo I recibían diuréticos o bloqueadores no selectivos betaadrenérgicos, frente a 24 pacientes del grupo II, $p < 0,05$.

CONCLUSIONES: Los pacientes cirróticos debido al VHC tienen una mayor prevalencia de diabetes mellitus que la cirrosis debida a otras causas. Además presentan valores más elevados de insulinenia basal, lo que se explicaría por un aumento mediado de resistencia a la insulina asociado a un incremento de los depósitos de hierro que igualmente presentan estos pacientes.

HYPERINSULINEMIA IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION

AIMS: *a)* To prospectively study the frequency of diabetes mellitus in cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection, comparing it with that in cirrhotic patients without HCV infection and *b)* to investigate basal insulinemia values in both groups, as well as the possible factors causing insulinemia.

MATERIAL AND METHODS: Fifty patients with cirrhosis due to HCV infection (group I) and 50 patients with cirrhosis due to other etiologic agents (group II) were studied. In both groups the percentage of diabetic patients, basal insulinemia values and the factors associated with insulin resistance were compared: age, anthropometric indexes, stage of cirrhosis according to Child-Pugh score, plasmatic ferritin concentrations and treatment with drugs inducing insulin resistance.

RESULTS: The percentage of diabetics in group I was 36% (18/50) compared with 18% (9/50) in group II ($p < 0.05$) and basal insulinemia values were $23.5 \pm 9.7 \mu\text{U/ml}$ compared with $15.7 \pm 9.9 \mu\text{U/ml}$ respectively ($p < 0.05$). No differences between the groups were found in the following variables: age (58.7 ± 16.2 vs. 60.6 ± 10.0 years), weight (73.2 ± 10.7 vs 73.9 ± 11.2 Kg), height (161.9 ± 8.8 vs. 161.1 ± 6.8 cm), body mass index (28.2 ± 3.1 vs. $28.5 \pm 5.2 \text{ Kg}/\text{height m}^2$) or Child-Pugh stage (A: 40 vs 34, B: 7 vs. 10, C: 3 vs. 6, NS). In contrast, serum ferritin concentrations were much higher in patients in group I than in those in group II [$137.7 (12.4-410.2)$ vs. $87.6 (2.4-420.0) \text{ ng/ml}$ $p < 0.05$]. At the time of inclusion in this study 10 patients in group I were receiving diuretics or non-selective beta adrenergic blockers compared with 24 patients in group II ($p < 0.05$).

Correspondencia: Dr. A. Garrido Serrano.
Almajarra, 1, bloque 7, 1.^º B.
Urbanización Jard. Sta. Eufemia. Tomares. 41940 Sevilla.

Recibido el 25-7-2000; aceptado para su publicación el 29-9-2000.

CONCLUSIONS: Diabetes mellitus is more prevalent in patients with cirrhosis due to HVC than in those with cirrhosis due to other etiologic agents. Moreover, basal insulinemia values are higher in these patients, which could be explained by an increase in half insulin resistance associated with an increase in iron deposits.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 127-131)

Es conocido que los pacientes con cirrosis hepática tienen una prevalencia más alta de alteraciones del metabolismo de la glucosa frente a pacientes sin hepatopatía, y se estima que al menos un 80% de ellos presentarán esta complicación a lo largo de su historia natural¹. Esta anormalidad no es debida al efecto *shunt* de la glucosa ingerida más allá del hígado, sino a una alteración del metabolismo periférico; así, los pacientes cirróticos tienen valores más elevados de insulina en sangre en ayunas, comparados con sujetos sanos, lo que se ha denominado estado de insulinorresistencia²⁻⁴, comprobándose la existencia de una disminución en el número de receptores periféricos de insulina⁵ y un defecto posreceptor^{4,6}, así como una disminución del aclaramiento de insulina secretada por el páncreas en el hígado cirrótico, que se potencia por el paso de esta hormona a sangre periférica a través de derivaciones portosistémicas⁷. Al margen de estos mecanismos, otras sustancias se han implicado para explicar la resistencia a la insulina en el músculo y tejido adiposo del cirrótico: incremento plasmático de catecolaminas, citocinas, hormona de crecimiento, cortisol y glucagón⁸.

Algunos estudios han comunicado una frecuencia elevada de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes diabéticos^{9,10}, así como una alta prevalencia de diabetes en sujetos infectados por el VHC en comparación con hepatopatías de otras etiologías¹¹⁻¹³, mientras que otros trabajos recientes no encuentran evidencia de tal asociación¹⁴.

Los mecanismos por los que el VHC causaría una mayor prevalencia de diabetes aún no se conocen, pero dado que la gran mayoría de pacientes desarrollan una diabetes tipo 2, donde la resistencia a la insulina desempeña un papel determinante, habrá que investigar entre los factores que conducen al desarrollo de la misma.

El objetivo del presente trabajo ha sido, en primer lugar, conocer la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes cirróticos por el VHC frente a cirróticos de otras etiologías, así como estudiar los valores de insulinemia basal en ambos grupos de pacientes, comparando los factores que pueden influir en la resistencia periférica a la insulina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el período 1997-1999 se realizó un estudio de una muestra representativa de pacientes cirróticos del área del Hospital de Riotinto, dividiéndola en dos grupos principales: grupo I: pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C. Grupo II: pacientes con cirrosis por causas distintas del virus de la hepatitis C.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de cirrosis hepática fueron anamnepatológicos, clinicobiológicos compatibles, o ambos, empleando para su estadificación la clasificación pronóstica de Child-Pugh.

Criterios para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C: a) cribado: las muestras de suero se analizaron mediante un ensayo MEIA AXSYM HVC 3.0, ABBOT, capaz de detectar anticuerpos frente a proteínas estructurales y no estructurales (HCr43, C200, C100-3, NS5, recombinantes), considerándose positivas aquellas en las que el cociente muestra/punto de corte era mayor de 1; b) confirmación: para la confirmación de las muestras se empleó un inmunoensayo en filtro MATRIX HVC 2.0 ABBOT, que contiene proteínas recombinantes purificadas (HC-34, HC-29, C100-3, HC-23, NS5) distribuidas sobre una fase sólida de nitrocelulosa, midiendo la intensidad de color desarrollada frente a cada antígeno por reflectancia, siendo positivos aquellos con un cociente muestra/punto de corte mayor de 1, y c) en todos los casos se confirmó la infección por el VHC mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) en suero, por amplificación genética de la región 5'UTR (no codificante) mediante Nested PCR, con un límite de detección de 100 copias. Las muestras de suero que se iban a analizar se congelaron a B301C hasta su procesamiento.

Criterios para el diagnóstico de diabetes: diagnóstico previo o tratamiento habitual con hipoglucemiantes orales, acarbosa o insulina. Para los casos sin diagnóstico previo se basó en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Criterios de hiperinsulinemia: valores de insulinemia basales iguales o superiores al percentil 90% de una muestra piloto, extraída de la población general, correspondientes a 11 µU/ml. Las determinaciones de insulinemia se realizaron por el método de enzimoinmunoanálisis (AxSYM Insulina, ABBOT científica), con un coeficiente de variación de la técnica del 2,9% para un valor de 8,7 µU/ml, y del 2,1% para un valor de 42,2 µU/ml, para un número de 80 replicados de suero control ensayados durante 80 días consecutivos.

Se realizó un protocolo estandarizado de recogida de datos a la totalidad de los pacientes de la muestra: a) datos de filiación: edad, sexo; b) datos de anamnesis: consumo de alcohol, antecedentes familiares de diabetes mellitus en parientes de primer grado, diagnóstico previo y tipo de diabetes, tratamiento habitual con diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos, o ambos; c) datos antropométricos: peso (kg), talla (cm), medidos en báscula y tallímetro previamente calibrados, y perímetro de cintura (cm) que se midió como el mínimo perímetro registrado entre región umbilical y arcos costales inferiores, y d) datos analíticos: glucemia e insulinemia basales, bioquímica hepática, amilasemia, serología para virus de la hepatitis B y C, y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Concentración de ferritina sérica determinada mediante inmunoensayo. Además, como parte del estudio del paciente cirrótico y para calcular el índice de Child-Pugh, se realizó determinación de estudio de coagulación, proteinograma, alfafetoproteína y ecografía abdominal.

Todas las determinaciones analíticas se realizaron con los pacientes en ayunas.

Criterios de exclusión: en el grupo de pacientes con cirrosis por el VHC se excluyó a aquellos que podían tener evidencia de otra posible causa de enfermedad hepática: consumo de etanol, ANA, anti-SMA, anti-LKM, AMA, ceruloplasmina, alfa 1 antitripsina y serología para VHB y VIH eran normales o negativos. En ambos grupos se excluyó a pacientes con enfermedad por el VIH, aquellos con cualquier condición clinicopatológica que alterase el metabolismo de la glucosa (hemocromatosis, glucogenosis, enfermedad pancreática, etc.), así como a los pacientes que seguían tratamiento con interferón o lo habían hecho durante el año previo a la inclusión en este estudio.

Estudio estadístico: la exposición descriptiva de las variables se mostró como media e intervalo de confianza del 95% para las variables continuas con distribución normal, y en porcentaje e intervalo de confianza del 95% para las dicotómicas. En el caso de variables continuas sin distribución normal, los resultados se expresaron como media y rango. La comparación entre ambos grupos principales se realizó mediante la t de Student o el test de Mann Whitney para variables cuantitativas y la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Se calculó la magnitud de asociación entre VHC y diabetes mellitus (*odds ratio*), y se realizó un análisis de regresión logística en la totalidad de la muestra entre las diferentes variables y la presencia de diabetes mellitus.

RESULTADOS

Se incluyó a 100 pacientes de forma consecutiva, 50 en el grupo I y 50 en el grupo II. Dentro del grupo I, 19 pacientes referían antecedente transfusional, 10 exposición percutánea y en 21 casos se desconocía el posible mecanismo.

TABLA I. Comparación de las variables entre el grupo de pacientes con cirrosis por virus C (grupo I, n = 50) y por otras causas (grupo II, n = 50)

Variables	Grupo I	Grupo II	p
Edad	58,7 (54,0-63,3)	60,6 (57,8-63,4)	NS ^a
Mujeres	18 (36%; 23,3-50,9)	8 (16%; 9,2-30,5)	<0,04 ^b
AF/DM2	7 (14%; 6,3-27,4)	15 (30%; 18,6-43,7)	<0,05 ^b
DM2	18 (36%; 23,7-49,9)	9 (18%; 7,7-28,1)	<0,05 ^b
Insuloterapia	1 (2%; 0,1-12,1)	4 (8%; 2,6-18,2)	NS ^c
Peso (kg)	73,2 (70,2-76,3)	73,9 (70,7-77,0)	NS ^a
Talla (cm)	161,9 (159,4-164,4)	161,1 (159,2-163)	NS ^a
IMC (kg/m ² talla)	28,2 (27-29,4)	28,5 (27,5-29,7)	NS ^a
PCI (cm)	92,7 (89,1-96,4)	97,3 (94,1-100,5)	< 0,07
Child-Pugh A	40 (80%; 71,8-87,4)	34 (68%; 54,2-79,8)	NS ^c
Child-Pugh B	7 (14%; 9,6-22,5)	10 (20%; 11,7-32,1)	NS ^c
Child-Pugh C	3 (6%; 4,1-13,5)	6 (12%; 7,7-24,1)	NS ^c
Insulinemia basal (μU/ml)	23,5 (20,7-26,2)	15,7 (12,9-18,5)	< 0,001 ^a
Hiperinsulinemia	46 (92%; 81,8-97,4)	31 (62%; 48-74,6)	< 0,001 ^b
Ferritina plasmática (ng/ml)	137,7 (12,4-410,2) ^d	87,6 (2,4-420) ^d	< 0,01 ^d
Fármacos que inducen RI	7 (14%; 6,3-27,4)	24 (48%; 30,7-57,9)	< 0,001 ^b

AF/DM2: presencia de antecedentes familiares de DM2 (padre, madre o hermanos); PCI: perímetro de cintura; RI: resistencia a la insulina, IMC: índice de masa corporal.

^at de Student; ^bχ²; ^cprueba exacta de Fisher, ^dU de Mann Whitney; ^erango.**TABLA II. Análisis de regresión logística univariado. Magnitudes de asociación de las diferentes variables con la diabetes mellitus, en la totalidad de la muestra (n = 100)**

Variables	Odds ratio	IC del 95%	p
Edad	1,07	1,00-2,40	< 0,01
Varones/mujeres	1,56	0,59-4,00	NS
AF/DM2	1,80	0,70-4,90	NS
Peso (kg)	0,99	0,96-1,04	NS
Talla (cm)	0,95	0,89-1,00	< 0,09
IMC (kg/m ² talla)	1,07	0,95-1,19	NS
PCI (cm)	0,99	0,95-1,04	NS
Cirrosis por el VHC	2,60	1,02-6,46	< 0,05
Child-Pugh	0,77	0,35-1,70	NS
Insulinemia basal (μU/ml)	1,08	1,03-2,32	< 0,01
Ferritina plasmática (ng/ml)	1,05	1,00-1,19	< 0,03
Fármacos que inducen RI	2,64	1,04-6,70	< 0,05

AF/DM2: antecedentes familiares de DM2 (padre, madre o hermanos); VHC: virus de la hepatitis C; PCI: perímetro de cintura; IMC: índice de masa corporal; RI: resistencia a la insulina.

mo de transmisión. La etiología de la cirrosis en los pacientes del grupo II se distribuye como sigue: 37 casos por etilismo crónico, siete debido a infección crónica por el VHB, 4 casos de cirrosis biliar primaria y dos de cirrosis criptogenética.

Dieciocho pacientes del grupo I presentaban diabetes mellitus (36%), frente a 9 pacientes en el grupo II (18%), p < 0,05.

En la tabla I se detallan las características generales del grupo de pacientes con cirrosis por el VHC (grupo I, n = 50) así como las del grupo de pacientes con cirrosis por causas distintas a las del VHC (grupo II, n = 50), y se comparan las diferentes variables entre los grupos I y II, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la edad, índices antropométricos y grado de Child-Pugh; en cambio los pacientes del grupo I presentaban valores de insulinemia basal y porcentaje de hiperinsulinemia significativamente más elevados que los del grupo II (p < 0,001 para ambas variables), así como de ferritina plasmática (p < 0,01), mientras que los cirróticos del grupo II presentaban una mayor incidencia de antecedentes familiares de diabetes, así como de consumo de fármacos que

TABLA III. Análisis de regresión logística multivariado. Magnitudes de asociación de las diferentes variables con la diabetes mellitus, excluyendo ferritina e insulinemia, en la totalidad de la muestra (n = 100)

Variables	Odds ratio	IC del 95%	p
Edad	1,06	1,01-1,17	< 0,01
Cirrosis por el VHC	3,96	1,04-15,13	< 0,05
Fármacos que inducen RI	8,27	1,88-36,05	< 0,01

IC: intervalo de confianza; VHC: virus de la hepatitis C; RI: resistencia a la insulina. Razón de verosimilitud = 47,5.

inducen resistencia insulínica (p < 0,05 y p < 0,001, respectivamente).

Seguidamente realizamos un estudio de regresión logística univariante en la totalidad de la muestra (n = 100) para conocer la magnitud de asociación de las diferentes variables con la diabetes mellitus (tabla II), obteniendo una *odds ratio* para el VHC de 2,60; finalmente en el análisis multivariado de la totalidad de la muestra (n = 100), excluyendo del mismo la insulinemia basal y ferritina sérica, se obtiene una *odds ratio* para el VHC de 3,96 (tabla III), pero se pierde la significación estadística para el VHC en el análisis multivariante siguiendo el mejor modelo, mientras que insulinemia basal y ferritina sí se comportan como variables independientes asociadas a la diabetes (tabla IV).

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo arrojan la existencia de un nexo de unión entre la infección por VHC y la diabetes; así en el grupo de pacientes cirróticos debido a la infección por VHC el porcentaje de diabéticos fue del 36 frente al 18% en la cirrosis debida a otras etiologías, p < 0,05. Estos resultados concuerdan con los de otros autores⁹⁻¹³, que además encuentran una prevalencia mayor de la esperada de infección por VHC en pacientes diabéticos frente a población no diabética. Los mecanismos por los que el VHC se asocia a una mayor prevalencia de diabetes son

TABLA IV. Análisis de regresión logística multivariado. Magnitudes de asociación de las diferentes variables con la diabetes mellitus seleccionando el mejor modelo, en la totalidad de la muestra (n = 100)

Variables	Odds ratio	IC del 95%	p
Edad	1,07	1,00-1,13	< 0,04
Cirrosis por VHC	1,66	0,36-7,55	NS
Insulinemia basal (μ U/ml)	1,07	1,00-1,12	< 0,03
Ferritina plasmática (ng/ml)	1,05	1,00-1,21	< 0,03
Fármacos que inducen RI	3,84	1,11-13,3	< 0,04

IC: intervalo de confianza; VHC: virus de la hepatitis C; RI: resistencia a la insulina. Razón de verosimilitud = 53,1. Resultados expresados tras corrección con sexo, grado de Child e índices antropométricos.

desconocidos, pero al igual que en otras enfermedades víricas¹⁵, una posibilidad sería que desencadenase fenómenos de autoinmunidad contra la célula beta pancreática, aunque el hecho de que la mayoría de pacientes desarrollan una diabetes tipo 2, donde la resistencia insulínica y no la autoinmunidad es la que tiene el papel fisiopatológico fundamental, no apoya esta teoría.

Podría ocurrir que las características de los pacientes del grupo I fuesen de mayor riesgo “diabetógeno” que las del grupo II; así, es conocido el riesgo de desarrollar diabetes con la edad, pero en nuestro trabajo no existen diferencias en la edad de ambos grupos. La obesidad¹⁶ y la predisposición familiar¹⁷ son factores que también aumentan el riesgo de aparición de diabetes, pero en este sentido no existen diferencias entre los parámetros antropométricos (talla, peso, índice de masa corporal y perímetro de cintura) de ambos grupos, y sí en cambio los pacientes del grupo II presentan una proporción mayor estadísticamente significativa de parientes de primer grado diabéticos, lo cual refuerza aún más el papel diabetógeno del VHC. Por último, es conocido que el hígado desempeña un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa, por lo que la estadificación de la cirrosis y por tanto la reserva funcional hepática^{18,19} podrían falsear los resultados, pero ambos grupos son similares respecto a la puntuación según la clasificación pronóstica de Child-Pugh de su cirrosis, estando la mayoría encuadrados dentro del estadio A; incluso el porcentaje de pacientes que tomaban fármacos que aumentan la resistencia periférica a la insulina (diuréticos y bloqueadores adrenérgicos beta no selectivos) era significativamente mayor dentro del grupo II, factor de riesgo para diabetes nuevamente aumentado en los enfermos de este grupo.

En el estudio de regresión logística multivariado de todos los pacientes de la muestra (tabla III), excluyendo la insulinemia y la ferritina, los factores que muestran asociación significativa con la diabetes son la edad, el consumo de fármacos que aumentan la resistencia a la insulina y el VHC; en cambio, al incluir las dos variables anteriores seleccionando el mejor modelo (tabla IV), el VHC no resulta significativo, de lo que se deduce que la asociación entre diabetes y VHC es dependiente de los niveles de ferritina e insulinemia. Nuestro trabajo, al igual que otros publicados en la bibliografía, confirma que los pacientes

con hepatopatía crónica por VHC tienen un aumento de los depósitos de hierro²⁰⁻²²; la sobrecarga hepática de hierro induce estrés oxidativo²³, que aumentaría el desencadenado por la propia infección viral. El estrés oxidativo ha sido descrito como uno de los mecanismos de insulinorresistencia, especialmente en la inducida por el factor de necrosis tumoral alfa²⁴, cuyos valores séricos están elevados en pacientes infectados por el VHC²⁵, y bien por éste u otros mecanismos, la insulinorresistencia se ha relacionado constantemente con la sobrecarga hepática de hierro²⁶. Así en un trabajo reciente de Hernández et al²⁷, se determinan las concentraciones séricas de ferritina en pacientes infectados por VHC, comparando las de los diabéticos frente a los no diabéticos, encontrando valores significativamente más elevados en los primeros. Nuestro estudio, con estrictos criterios de inclusión y excluyendo cualquier condición que pudiese influir en el metabolismo hidrocarbonado, encuentra además unas concentraciones de insulinemia basal significativamente más elevadas en cirróticos por el VHC que los de otras etiologías, estando ambos grupos equiparados en cuanto a edad, índice de masa corporal, parámetros antropométricos y grado de reserva funcional hepática, factores que pueden influir en la resistencia a la insulina e incidencia de diabetes, incluso siendo significativamente superiores en el grupo de cirróticos sin infección por el VHC los antecedentes familiares de diabetes y el consumo de fármacos que inducen resistencia insulínica, lo que aún confiere más validez a estos resultados.

Así pues, la hipótesis de que la infección por el VHC pueda producir un aumento de los depósitos de hierro, que aumente la resistencia periférica a la insulina y con ello el riesgo de desarrollar diabetes mellitus resulta atractiva. Sin embargo, un estudio reciente considera que la elevación de los valores de ferritina en pacientes diabéticos se produciría como reactante de fase aguda y sin reflejar un aumento de los depósitos de hierro, comprobando que dichos valores se reducen con el control metabólico²⁸, y que los valores de insulinemia están elevados en sujetos con diabetes tipo 2 frente a no diabéticos. Al existir mayor proporción de diabéticos entre los cirróticos por VHC, estos valores podrían ser la consecuencia y no la causa de esta anormalidad.

No obstante, aun cuando no se conocen con precisión los mecanismos implicados, parece que la infección crónica por el VHC, la diabetes mellitus y la sobrecarga de hierro pueden relacionarse estrechamente en su fisiopatología, lo que hace necesario estudios adicionales que contribuyan a clarificar las posibles relaciones causa-efecto entre ellas, así como las mutuas influencias y su impacto en la evolución clínica del paciente²⁹.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido financiado con beca de la Consejería de Educación y Ciencia de la Junta de Andalucía (subvencionado por el Servicio Andaluz de Salud según resolución de 5 de diciembre de 1997 y publicada en BOJA número 149 de 27 de diciembre).

Queremos agradecer la colaboración prestada por la DUE Aurora Belinchón Valera, por su inestimable ayuda en la recogida de índices antropométricos de los pacientes de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. *Sem Liver Dis* 1985; 5: 8-28.
2. Collins JR, Lacy WW, Stiel JN, Crofford OB. Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. A study of etiologic factors and evaluation of insulin actions. *Arch Intern Med* 1970; 126: 608-614.
3. Petrides AS, Schulze-Berge D, Vogt C, Matthews DE, Strohmeyer G. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 284-291.
4. Selberg O, Burchert W, Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radisch E et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993; 91: 1897-1902.
5. Felig P, Sherwin R. Carbohydrate homeostasis, liver and diabetes. *Prog Liver Dis* 1976; 5: 149-171.
6. Petrides AS, Strohmeyer G. Insulin resistance in liver diseases. *Gastroenterology* 1986; 24: 403-415.
7. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gerard PL, Bastens BH, Pirotte J, Belaiche J et al. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1263-1268.
8. Bonora E, Orioli S, Coscelli C, Buzzelli G, Gentilini P, Butturini U. Possible roles of insulin, glucagon, growth hormone and free fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance of subjects with chronic liver diseases. *Acta Diabetol Lat* 1984; 21: 241-250.
9. Gray H, Wreggitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes mellitus and abnormal liver function tests. *Diabetic Med* 1995; 12: 244-249.
10. Simó R, Hernández C, Genescá J, Jardí R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 998-1000.
11. Guerrero FJ, Garrido A, Lepe JA, Palomo S. Alta prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 676-677.
12. Mason AL, Jau 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.
13. Allison MED, Wreggitt 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.
14. Sotiropoulos A, Peppas TA, Skliros E, Apostolou O, Kotsini V, Pappas SI. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 16: 250-252.
15. Baba S, Gould MK, Zimmet P, editores. *Diabetes mellitus. Recent knowledge on aetiology, complications and treatment.* North Ryde: Academic Press Australia. 1984.
16. Katbamna BH, Petrelli M, McCullough AJ. The liver in diabetes mellitus and hiperlipidemia. En: Gitlin N, editor. *The Liver and systemic disease.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1997; 73-113.
17. Riley WJ, Maclarek NK, Krischer JP, Spiller RP, Silverstein JH, Schatz DA et al. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1991; 323: 1167-1172.
18. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 616-627.
19. Vidal J, Ferrer JP, Esmatges E, Salmeron JM, González-Clemente JM, Gomis R et al. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 25: 19-25.
20. Kazemi-Shirazi L, Datz C, Maier-Doberaseberger T. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 116: 127-134.
21. Arber N, Konikoff FN, Moshkowitz M. Increased serum iron and iron saturation with liver iron accumulation distinguish chronic hepatitis C from other chronic liver diseases. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2656-2659.
22. Farinati F, Cardin R, De María 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.
23. Houglum K, Ramm GA, Crawford DH, Witztum JL, Powell LW, Chojkier M. Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor beta 1 in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 26: 605-610.
24. Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS, Buscg AK, Mosthaf L. Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of H_2O_2 . Evidence for a role of H_2O_2 in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 1999; 274: 25078-25084.
25. Larrea E, García N, Quian C, Civeira MP, Prieto J. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 210-217.
26. Ferrannini E. Insulin resistance, iron and the liver. *Lancet* 2000; 355: 2181-2182.
27. Hernández C, Genesca J, Esteban I, García L, Simó R. 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. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 23-24.
28. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1978-1983.
29. García N, Prieto J. Virus C, hierro y azúcar. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 25-26.