

Virus C, hierro y azúcar

Nicolás García González y Jesús Prieto Valtueña

Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna.
Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona.

Hepatitis crónica C; Hierro; Diabetes mellitus

Las relaciones entre la infección crónica por el virus de la hepatitis C, la homeostasis del hierro y el metabolismo hidrocarbonado están siendo objeto de creciente interés en los últimos años. Sobre la base de la conexión meramente epidemiológica entre hepatitis C, diabetes y sobrecarga de hierro, numerosas investigaciones intentan profundizar en las relaciones entre estos procesos, y conocer si, más allá de la asociación estadística, existen datos suficientes para afirmar un nexo etiológico o patogénico entre tales entidades.

La infección crónica por virus C y la diabetes mellitus se relacionan en un doble sentido. Algunos estudios han mostrado una elevada prevalencia de hepatitis C en pacientes con diabetes mellitus^{1,2}. Aun cuando no resulta sorprendente que una infección cuya principal vía de transmisión es la parenteral tenga una mayor prevalencia en pacientes como los diabéticos, más expuestos que la población general a todo tipo de actos médicos, algunos estudios han demostrado que la infección por virus C es también más frecuente que la infección por virus de la hepatitis B, con el que comparte las vías de transmisión³. Sin embargo, trabajos recientes observan en pacientes con diabetes mellitus tasas de infección por el virus C similares a las de la población general⁴. La explicación de estos resultados dispares podría estar en la mejora de las condiciones higienicosanitarias causantes de una notable disminución en la transmisión del virus C en los enfermos con diabetes mellitus en los últimos años. Por otra parte, las diferencias de incidencia entre virus con vías de transmisión similares, como el virus C y el virus B, son probablemente debidas a su diferente tasa de cronificación más que a diferencias en la adquisición del virus.

De mayor relevancia que el discutido incremento de la prevalencia de hepatitis C en diabéticos es la elevada prevalencia de diabetes mellitus en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Es bien conocido que la cirrosis hepática se asocia a resistencia insulínica, que acontece hasta en un 80% de pacientes cirróticos, y a una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2, estimada entre un 10 y un 20%. En un estudio publicado en este mismo año, se ha observado que la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con cirrosis hepática avanzada es diferente según la etiología de la cirrosis, siendo similar a la de la población general en pacientes con enfermedades colestásicas, y notablemente superior en pacientes alcohólicos e infectados por el virus de la hepatitis C⁵. Otros estudios han encontrado hallazgos similares, con una prevalencia de diabetes mellitus significativamente mayor en la hepatopatía crónica por virus C respecto a hepatopatía crónica por virus B^{3,6}. Aun cuando en

ambos casos estas diferencias se manifiestan fundamentalmente en pacientes con cirrosis hepática, el análisis multivariado de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus encontró como únicos factores independientemente asociados la edad y la infección crónica por el virus C.

Pese a existir publicaciones discordantes⁷, esta evidente asociación estadística plantea la cuestión de los posibles mecanismos por los que la infección crónica por el virus C eleva el riesgo de desarrollar diabetes. Por un lado, el virus C es capaz de inducir fenómenos autoinmunes múltiples, por lo que podría especularse que la diabetes mellitus fuera una más de las manifestaciones extrahepáticas atribuidas a la infección crónica por el virus C. Sin embargo, la diabetes mellitus que se presenta en pacientes infectados por el virus C es mayoritariamente de tipo 2, no autoinmune, predominando los fenómenos de insulinoresistencia, y, de hecho, no se han encontrado diferencias en la frecuencia de autoanticuerpos contra las células beta del páncreas con respecto a la población general⁸. También se ha planteado la posibilidad de un efecto citotóxico directo del virus C sobre las células beta de los islotes pancreáticos. Aunque algunos trabajos han sugerido la posibilidad de replicación viral en el páncreas⁹, ésta aún no se ha podido demostrar. Para intentar profundizar en las relaciones entre diabetes mellitus e infección crónica por el virus C es preciso completar el cuadro con el tercer integrante de la tríada, los disturbios en el metabolismo del hierro. Los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C tienen los depósitos hepáticos de hierro ligeramente aumentados. La sobrecarga hepática de hierro induce estrés oxidativo¹⁰, que aumentaría el desencadenado por la propia infección viral¹¹. El estrés oxidativo ha sido descrito como uno de los mecanismos de inducción de insulinoresistencia¹², especialmente en la inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹³, cuyos valores séricos están elevados en pacientes infectados por el virus C¹⁴. Por éste u otros mecanismos, la insulinoresistencia se ha encontrado constantemente relacionada con la sobrecarga hepática de hierro¹⁵.

Por otra parte, el estrés oxidativo inducido por el virus C y facilitado por la sobrecarga de hierro es causa de daño mitocondrial¹⁶, siendo éste uno de los mecanismos recientemente implicados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹⁷. Inversamente, es también posible que la insulinoresistencia pueda inducir sobrecarga de hierro en el hígado, ya que la insulina aumenta la externalización del receptor de la transferrina e incrementa la captación hepática de hierro.

En este número de la revista, Hernández et al¹⁸ refieren los resultados de un estudio cuyo objetivo fue precisamente evaluar si la incidencia de diabetes mellitus en pacientes crónicamente infectados por el virus C se relacionaba o no con los depósitos de hierro. En este estudio de casos y controles se observa que los pacientes diabéticos infectados por el virus C tienen unos valores de ferritina significativamente mayores que los pacientes infectados por el virus C no diabéticos, independientemente del sexo o de la presencia o no de cirrosis. La relación entre los valores de ferritina sérica y la resistencia insulínica ya se había demostrado en individuos sanos¹⁹, estableciéndose la hipótesis de que la sobrecarga de hierro pudiera estimular la síntesis y secreción de insulina por la célula beta pancreática, disminuir la extracción hepática de insulina, y causar insulinoresistencia al producir estrés oxidativo, reducir la utilización de la glucosa y aumentar la gluconeogénesis. Sin embargo, un estudio reciente considera que la elevación de los valores de ferritina en pacientes diabéticos no refleja un aumento en los depósitos de hierro, sino que más bien se produciría como reactante de fase aguda, comprobando que dichos

Correspondencia: Dr. J. Prieto Valtueña.
Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna.
Clínica Universitaria de Navarra
Apdo. 4209. 31080 Pamplona.
Correo electrónico: jprieto@unav.es

Recibido el 10-5-2000; aceptado para su publicación el 12-5-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 25-26

valores se reducen con el control metabólico²⁰. Dado que también en la hepatitis crónica C la ferritina puede elevarse en suero como reactante de fase aguda, hubiera sido útil conocer en este grupo de pacientes la relación entre los valores de ferritina, los de transaminasas y el depósito hepático de hierro.

En la hepatopatía crónica por el virus C es frecuente el desarrollo de esteatosis hepática, lesión presente igualmente en la hepatopatía alcohólica, en la que también se ha detectado una mayor prevalencia de diabetes. La esteatosis se observa, asimismo, en el daño hepático asociado directamente a la diabetes mellitus. El depósito aumentado de hierro y la insulinoresistencia podrían elevar el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, dos factores que estimulan la activación de las células estrelladas del hígado y el desarrollo de fibrosis hepática^{21,22}. Asimismo, el estrés oxidativo puede, a través del daño mitocondrial, favorecer la aparición de esteatosis²³. Es posible que aquellos pacientes con infección crónica por el virus C, esteatosis hepática, sobrecarga de hierro e insulinoresistencia sean los que presenten una evolución más rápida hacia la cirrosis hepática, lo que puede contribuir a explicar el aumento relativo de incidencia de diabetes en estos casos.

En resumen, aun cuando no se conocen con precisión los mecanismos implicados, parece que la infección crónica por el virus C, la diabetes mellitus y la sobrecarga de hierro pueden relacionarse estrechamente en su fisiopatología, lo que hace necesarios 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 paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C virus infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabetes Med* 1995; 12: 244-249.
- Simó 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.
- 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: 328-333.
- 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.
- Zein NN, Abdulkarim AA, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; 32: 209-217.
- 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: 1059-1063.
- 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: 2363-2367.
- Piquer S, Hernández C, Enríquez J, Ross A, Genesca J, Bonifacio E et al. Islet cells autoantibodies prevalence and changes in response to interferon alfa in patients with chronic viral hepatitis. *Diabetologia* 1998; 41 (Supl 1): A225.
- 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: 1398-1401.
- Houglum K, Ramm GA, Crawford DH, Witzum 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.
- Beloqui O, Prieto J, Suárez M, Gil B, Qian C, García N, Civeira MP. N-acetyl cysteine enhances the response to interferon- α in chronic hepatitis C: a pilot study. *J Interf Res* 1993; 13: 279-282.
- Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 2000; 49 (Supl 1): 27-29.
- Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS, Buscag AK, Mosthaf L. Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of H₂O₂. Evidence for a role of H₂O₂ in tumor necrosis factor alpha-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 1999; 274: 25078-25084.
- Larrea E, García N, Qian 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.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapei T, Guyader D et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155-1163.
- Sastre J, Pallardo FV, García de la Asunción J, Vina J. Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Radic Res* 2000; 324: 189-198.
- Gerbitz KD, Gempel K, Brdiczka D. Mitochondria and diabetes. Genetic, biochemical and clinical implications of the cellular energy circuit. *Diabetes* 1996; 45: 113-126.
- Hernández C, Genesca J, Esteban JI, 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: 21-22.
- Tuomainen TP, Nyyssönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. *Diabetes Care* 1997; 20: 426-428.
- Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1978-1983.
- Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-1219.
- Larrea E, Beloqui O, Muñoz-Navas MA, Civeira MP, Prieto J. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1235-1241.
- Fromenty B, Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol* 1997; 26 (Supl 2): 43-53.