

Editorial

Alteraciones hepáticas y diabetes mellitus

C. HERNÁNDEZ

Sección de Endocrinología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La relación entre las alteraciones hepáticas y la diabetes mellitus es un tema que ha cobrado una nueva perspectiva al evidenciarse una clara asociación entre la diabetes y entidades tan prevalentes como la infección por el virus de la hepatitis C y la esteatohepatitis no alcohólica.

La asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la diabetes se ha puesto de manifiesto al demostrarse una elevada prevalencia de infección por el VHC (4,2-11,1%) entre la población diabética¹⁻³. Además, en el estudio poblacional Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) se ha demostrado que los sujetos con infección por el VHC tienen un riesgo 3 veces superior de presentar diabetes que el resto de la población⁴. Recientemente, Metha et al⁵ han comunicado que la infección por el VHC incrementa aún más el riesgo de diabetes en sujetos que presentan otros factores de riesgo para desarrollar diabetes (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes).

En un estudio inicial tuvimos la oportunidad de analizar la asociación entre la infección por el VHC y la diabetes y demostramos una elevada prevalencia de infección por el VHC en la población diabética en comparación con una población control de donantes de sangre (el 11,5 frente al 2%; $p < 0,001$)². Para explicar esta relación, la primera hipótesis propuesta fue que los pacientes diabéticos serían una población de riesgo para adquirir la infección por el VHC, al estar potencialmente más expuestos al contagio (autocontroles de glucemia capilar, exploraciones complementarias, ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas, etc.). Sin embargo, al analizar estos posibles factores epidemiológicos, observamos que no existían diferencias entre los pacientes diabéticos infectados por el VHC y los que no lo estaban. Por tanto, planteamos la hipótesis contraria, es decir, que la infección por el VHC podría favorecer el desarrollo de la diabe-

tes². En este sentido, algunos autores han comunicado una elevada prevalencia de diabetes entre los sujetos con infección por el VHC en comparación con pacientes con otras enfermedades hepáticas^{6,7}. Para profundizar en este tema, recientemente hemos realizado un estudio prospectivo en el que incluimos de forma consecutiva a 642 pacientes (498 anti-VHC positivos y 144 con otras enfermedades hepáticas), teniendo en cuenta posibles factores de confusión no considerados en algunos de los estudios previos, como el grado de lesión hepática. Además de la prevalencia de diabetes, también se ha analizado la frecuencia de glucemia anómala en ayunas y el genotipo del VHC. En estadio de hepatitis crónica, hemos observado una mayor prevalencia de alteraciones hidrocarbonadas (diabetes y glucemia anómala en ayunas) en los pacientes con infección por el VHC que en los sujetos con otras enfermedades hepáticas (el 32 frente al 12%; $p < 0,001$)⁸. Por tanto, los pacientes con hepatitis crónica por VHC deberían considerarse un grupo de riesgo para desarrollar diabetes en el que implementar las medidas diagnósticas. En estadio de cirrosis hepática, aunque obviamente la prevalencia de alteraciones hidrocarbonadas es superior a la referida en fase de hepatitis crónica, ya no observamos diferencias entre los pacientes con cirrosis por el VHC y el grupo con cirrosis de otras etiologías (el 52 frente al 43%)⁸. Estos resultados sugieren que los posibles mecanismos por los que el VHC favorecería el desarrollo de diabetes ya operarían en fases iniciales de la infección. Sin embargo, en fases avanzadas de la hepatopatía, la grave alteración de la histología hepática condicionaría que la etiología de la enfermedad hepática no representara ya un factor de riesgo específico para el desarrollo de diabetes.

En cuanto a los posibles mecanismos fisiopatológicos por los que el VHC podría ocasionar una diabetes podrían hipotetizarse los siguientes:

1. El VHC causaría un aumento de la autoinmunidad contra las células beta pancreáticas. Esta posibilidad se basaría en el hecho de que la infección por el VHC se asocia a diversas enfermedades autoinmunes⁹ y, además, comparte homología con una secuencia de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), uno de los principales antígenos de los islotes pancreáticos¹⁰.

Correspondencia: Dra. C. Hernández.
 Sección de Endocrinología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
 P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
 Correo electrónico: crhernandez@hg.vhebron.es

Manuscrito recibido el 15-9-2003; aceptado para su publicación el 19-1-2004.

Sin embargo, tras determinar en una amplia cohorte de pacientes infectados por el VHC los anticuerpos contra las células pancreáticas endocrinas (GAD, IA-2, ICAs), hemos descartado que la asociación entre diabetes e infección por el VHC tenga una base autoinmune¹¹.

2. El VHC produciría un aumento de citocinas relacionadas con la resistencia a la insulina (IR). Algunos autores apoyan este mecanismo y han demostrado que los pacientes con hepatitis C presentan valores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina (IL) 6 más elevados que los pacientes con otras enfermedades hepáticas^{12,13}. Sin embargo, hacen falta más estudios para poder confirmar este punto y valorar su relevancia.

3. El incremento de los depósitos de hierro hepáticos secundario a la infección por el VHC aumentaría la IR y favorecería el desarrollo de diabetes. En los pacientes con infección por el VHC se ha descrito un aumento de la concentración de ferritina¹⁴, y es bien conocido que el aumento de los depósitos de hierro (p. ej., pacientes con hemocromatosis o politransfundidos) se asocia a una mayor incidencia de diabetes. Además, se ha demostrado que la ferritina es un marcador de IR y es un factor de riesgo para presentar una diabetes^{15,16}. Por tanto, es plausible hipotetizar que el aumento de los depósitos de hierro/ferritina podría ser una de las causas que expliquen la asociación entre la infección por el VHC y la diabetes. En este sentido, en un estudio de casos y controles, en el que se incluyó a 123 pacientes con infección por el VHC, observamos que los pacientes con diabetes presentaban concentraciones de ferritina significativamente más elevadas que los no diabéticos¹⁷. Sin embargo, este estudio no permite responder a la cuestión de si el aumento de ferritina observado en los pacientes diabéticos infectados por el VHC es una consecuencia de la infección por el VHC o está asociado a la propia diabetes. A fin de aclarar este punto, hemos realizado un estudio que incluye una cohorte de 619 sujetos (pacientes anti-VHC positivos, pacientes con diabetes tipo 2 y controles) y observamos que, entre los pacientes infectados por el VHC, sólo los que además son diabéticos presentan valores elevados de ferritina. Por contra, en los sujetos anti-VHC positivos no diabéticos se detectan concentraciones de ferritina similares a las halladas en el grupo control. Como ya habían comunicado algunos autores previamente¹⁸, observamos que los pacientes diabéticos presentan valores de ferritina elevados en comparación con los controles. Además, en el análisis de regresión múltiple, la presencia de diabetes se asocia de forma independiente con la concentración de ferritina, pero no la infección por el VHC¹⁹. Por tanto, de este estudio se concluye que la concentración de ferritina está aumentada en la diabetes tipo 2 y que el aumento de los valores de ferritina observados en los pacientes con infección por el VHC no es secun-

dario a la propia infección, sino que es el resultado de la alta prevalencia de sujetos diabéticos en esa población.

La importancia de los depósitos de hierro en la etiopatogenia de la diabetes es bien conocida, ya que los pacientes con hemocromatosis (paradigma de aumento de los depósitos de hierro) presentan una elevada prevalencia de diabetes (aproximadamente del 40%). Sin embargo, la prevalencia de hemocromatosis no parece estar aumentada en los pacientes diabéticos^{20,21}. Los valores de ferritina sérica se han considerado un buen parámetro para medir los depósitos de hierro en población sana y, como se ha mencionado, el aumento de la concentración de ferritina se asocia a la IR. Sin embargo, la ferritina es también un reactante de fase aguda, y es probable que el aumento detectado en los pacientes diabéticos refleje más el proceso inflamatorio asociado a la diabetes tipo 2 –demostrado por el aumento de citocinas proinflamatorias– que un aumento real de los depósitos de hierro. En este sentido, en una serie autopsica no se observó que los pacientes diabéticos tuvieran un mayor contenido de hierro hepático que la población general²².

Se ha observado que los pacientes con síndrome de IR, además de presentar con frecuencia un aumento de ferritina, también presentan una elevada prevalencia de esteatosis hepática (superior al 50%). Esta alteración hepática se incluye en la entidad denominada esteatohepatitis no alcohólica (*non alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]), y se clasifica en 3 estadios, de acuerdo con la gravedad de la lesión hepática: esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis^{23,24}. En ausencia de manifestaciones clínicas que faciliten el diagnóstico de cirrosis, estos estadios sólo pueden distinguirse por estudio biopsico. Sin embargo, la edad > 45 años, el índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² y un cociente GOT/GPT > 1 son factores predictores de cirrosis^{23,24}. Según estudios transversales se ha estimado que entre el 7 y el 16% de los pacientes con NAFLD se hallan en estadio de cirrosis hepática^{23,24}. En la etiopatogenia de esta enfermedad la IR sería la alteración fundamental y, en realidad, la NAFLD podría considerarse un componente del síndrome metabólico. En algunos sujetos, la coexistencia de otras alteraciones o predisposición genética condicionaría una segunda cascada de acontecimientos que conduciría a la cirrosis hepática²⁵. En cuanto al tratamiento de la NAFLD, se ha demostrado que la pérdida de peso y el ejercicio reducen la alteración hepática valorada por ecografía y biopsia²⁶. Sin embargo, no es recomendable una pérdida rápida de peso (> 1,6 kg/semana), ya que se ha demostrado que facilita la progresión a cirrosis²⁷. En cuanto al tratamiento farmacológico de la NAFLD, se han realizado pocos estudios y con escaso número de pacientes. Sin embargo, parece que los fármacos que reducen la IR (glitazonas y metformina), los fibratos y las estatinas podrían mejorar el curso de esta enferme-

dad²⁶. La elevada prevalencia y potencial gravedad de la NAFLD la han convertido en una de las entidades de moda en la bibliografía médica y, en la actualidad, su investigación está siendo liderada por especialistas en hepatología y aparato digestivo. Teniendo en cuenta que en la base de su etiopatogenia subyace la IR y que su tratamiento consiste en fármacos que mejoren la sensibilidad a la insulina, es obvio que el médico endocrinólogo-diabetólogo deberá asumir un papel clave en el tratamiento de la NAFLD.

En resumen, la infección por el VHC y la esteatosis hepática son 2 entidades que con frecuencia se asocian a la diabetes y que deben descartarse siempre que se observe una alteración de la bioquímica hepática en un paciente diabético. El conocimiento por parte del clínico que asiste a pacientes diabéticos de estas alteraciones hepáticas asociadas a la diabetes permitirá diagnosticarlas de forma precoz e implementar las medidas terapéuticas adecuadas para cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Özyilkan E, 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;235:283-4.
- 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 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.
- 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.
- Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50-6.
- 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;30:1059-63.
- Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000;75:355-9.
- 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.
- Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996;12:741-63.
- Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA2: potential mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med* 1998;4:231-9.
- Piquer S, Hernández C, Enriquez J, Ross A, Esteban I, 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.
- Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, Fang JW, Davis GL, Shen L, et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1997;42:2487-94.
- Grungreiff K, Reinhold D, Ansoerg S. Serum concentrations of sIL-2R, IL-6, TGF-beta1, neopterin, and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. *Cytokine* 1999;11:1076-80.
- Ioannou GN, Tung BY, Kowdley KV. Iron in hepatitis C; villain or innocent bystander? *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:95-108.
- Fernández-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-8.
- Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998;317:727.
- Hernández C, Genescà 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;115:21-2.
- Fernandez-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002;51:2348-54.
- Lecube A, Hernández C, García L, Genescà J, Esteban J, Mesa J, et al. Diabetes is the main factor related to the high ferritin levels detected in patients with hepatitis C virus infection. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A541.
- Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet* 1998;351:1993-4.
- Braun J, Donner H, Plock K, Rau H, Usadel KH, Badenhop K. Hereditary haemochromatosis mutations (HFE) in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:983-4.
- Dinneen SF, Silverberg JD, Batts KP, O'Brien PC, Ballard DJ, Rizza RA. Liver iron stores in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1994;69:13-5.
- Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Non alcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2714-24.
- Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
- Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
- Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:797-810.
- Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.