

09/2006

## Estudian la relación entre el virus de la hepatitis C y la diabetes mellitus



Se ha detectado un incremento de la prevalencia de diabetes en los pacientes infectados por el VHC, así como una mayor prevalencia de infección por el VHC entre los diabéticos. Investigadores de la UAB en la sección de Endocrinología del Hospital del Vall d'Hebron revisan la información disponible y estudian los mecanismos por los que el VHC desencadena la diabetes.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la diabetes mellitus (DM) tipo 2 son dos importantes problemas de salud pública por su elevada prevalencia, cronicidad y capacidad para

ocasionar graves complicaciones a largo plazo. Durante los últimos años se ha comunicado tanto un incremento de la prevalencia de diabetes en los pacientes infectados por el VHC como una mayor prevalencia de infección por el VHC entre los pacientes diabéticos. Así, y de forma global, los individuos mayores de 40 años infectados por el VHC tienen tres veces más probabilidades de tener una diabetes que los individuos no VHC. A pesar de que no hay estudios prospectivos, la ausencia de un factor epidemiológico específico que explique la elevada prevalencia de infección por el VHC entre la población diabética, y los datos que sugieren que la infección por el VHC precede a la aparición de la diabetes, apoyan la hipótesis de que la infección por el VHC favorece el desarrollo de la DM. La edad avanzada, la obesidad, la historia familiar de diabetes, el origen Afro-Americano y la coinfección por el VIH son factores predisponentes que identifican a los pacientes infectados por el VHC con mayor riesgo de desarrollar una DM, mientras que el papel de los distintos genotipos del VHC es controvertida. Por tanto, sería recomendable realizar un cribado sistemático de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en estos pacientes.

Los mecanismos específicos por los que el VHC desencadena la diabetes no han sido completamente aclarados, pero parece que el incremento de la resistencia a la insulina asociado tanto al aumento de las citocinas proinflamatorias como a la esteatosis juegan un papel crucial en la fisiopatología de la diabetes asociada al VHC. Así, los pacientes infectados por el VHC que aún no han desarrollado una diabetes presentan una mayor resistencia a la insulina que los pacientes con otras enfermedades hepáticas, y ello se asocia con una mayor activación del sistema del factor alfa de necrosis tumoral y de la interleucina-6. Por otra parte, la esteatosis hepática está presente en más del 50% de los pacientes con infección crónica por el VHC, especialmente en aquellos con el genotipo 3, y puede tanto empeorar la resistencia a la insulina a nivel hepático como favorecer la fibrosis hepática. Otros mecanismos como la presencia de fenómenos autoinmunes, la replicación activa del VHC en la célula beta pancreática o el aumento de los depósitos de hierro no parecen jugar un papel clave en la diabetes asociada a la infección crónica por el VHC.

En el primero de estos trabajos se revisa la información disponible sobre la asociación entre el VHC y la diabetes, y se discuten también los mecanismos fisiopatológicos relacionados. En el segundo, realizamos un estudio caso-control en el que evaluamos la resistencia a la insulina, el papel de las citocinas proinflamatorias, y el funcionalismo de la célula beta en 28 pacientes no diabéticos con infección crónica por el VHC reclutados de forma consecutiva (anti-VHC+), y en 14 pacientes con hepatitis crónica no infectados por el VHC (anti-VHC -) que sirvieron como grupo control. Ambos grupos estaban estrictamente equiparados por las principales variables clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (edad, índice de masa corporal, índice de cintura-cadera, glucemia basal y antecedentes familiares de diabetes) así como por el grado de fibrosis hepática. Tampoco existían diferencias entre ambos grupos en la extracción hepática de glucosa calculada mediante el cociente entre péptido C e insulina. Los niveles séricos de citocinas proinflamatorias (el factor alfa de necrosis tumoral, sus dos receptores solubles (sTNFR1 y sTNFR2) y la interleucina 6) se determinaron por ELISA. La resistencia a la insulina (homeostasis model assessment, HOMA-IR) y la secreción de insulina basal (HOMA-beta) y tras diversos estímulos (sobrecarga oral de glucosa, administración endovenosa de 1 mg de glucagón, ingesta de una comida estándar) se estimaron mediante diversos índices matemáticos que han sido validados previamente.

El HOMA-IR fue significativamente mayor en el grupo anti-VHC+ que en el anti-VHC- ( $4,35 \pm 2,27$  vs.  $2,58 \pm 1,74$ ;  $p=0,01$ ). Todas las citocinas proinflamatorias analizadas fueron también significativamente superiores en los pacientes anti-VHC+ que en los anti-VHC-. Además, tanto el sTNFR1 como el sTNFR2 se correlacionaron de forma directa con el HOMA-IR. La secreción de insulina (HOMA-beta), así como las respuestas de insulina y péptido-C tras la administración de 1 mg endovenoso de glucagon, fueron significativamente superiores en los sujetos anti-VHC+ que en los anti-VHC-.

En conclusión, los pacientes infectados por el VHC que aún no han desarrollado una diabetes presentan una mayor resistencia a la insulina que los pacientes con otras enfermedades hepáticas, y ello se asocia con una mayor activación del sistema TNF-alfa y de la interleucina 6. Por lo tanto, parece que la resistencia a la insulina mediada por las citocinas proinflamatorias, pero no por un déficit de secreción de insulina, es el principal mecanismo involucrado en la patogénesis de la diabetes asociada con la infección por el VHC.

**Albert Lecube**

Hospital Vall d'Hebron

Universitat Autònoma de Barcelona

[alecube@vhebron.net](mailto:alecube@vhebron.net)

## Referencias

- Artículo: "Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. Epidemiology and pathogenesis" Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Diabetes Care 2006; 29: 1140-1149.
- Artículo: "Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients. A case control study" Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Diabetes Care 2006; 29: 1096-1101.

[View low-bandwidth version](#)