

# HEPATITIS C Y DIABETES MELLITUS TIPO 2: UN ESTUDIO PROSPECTIVO

Magda Ortiz M., Nancy Escalante.

Fundación Zuliana del Hígado. Maracaibo, Estado Zulia.

## RESUMEN

Se ha establecido una relación epidemiológica entre hepatitis C crónica (HCV) Y Diabetes Mellitus tipo 2. El objetivo del presente estudio fue determinar de forma prospectiva la prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) e intolerancia a la Glucosa en ayunas (IGA) en pacientes con hepatitis C crónica no tratados o naive, en comparación con la población general y con pacientes con enfermedades hepáticas de diferente etiología. Se incluyó una muestra de 13 pacientes que acudieron a la consulta de la Fundación Zuliana del Hígado desde Enero del año 2008 hasta Diciembre del año 2009 en el estudio. La prevalencia de DM e IGA fue de 38% comparado con 8% de la Población general (Centro Venezolano de información y estadística) y 25% del grupo control de 16 pacientes con enfermedades hepáticas de otras etiologías. De los 13 pacientes, cinco fueron Genotipo 1b, uno genotipo 1a y siete Genotipo 2a. De los pacientes con DM o IGA, dos fueron Genotipo 1b, uno 1a y dos 2a. De los cinco pacientes con DM o IGA cuatro tenían antecedente familiares de Diabetes. En conclusión, pacientes con HCV crónica tienen una mayor prevalencia de DM e IGA en comparación con la población general y con pacientes afectados por enfermedades hepáticas de otra etiología. El Genotipo no tuvo relación en este estudio con la DM o la IGA; los marcadores antropométricos de Obesidad estuvieron asociados en tres de los cinco pacientes lo cual sumado a la historia familiar de Diabetes sigue una relación multifactorial en la patogénesis de la DM en los pacientes con HCV.

**Palabras claves:** Hepatitis Crónica C, Diabetes Mellitas tipo 2, Intolerancia a la Glucosa en ayunas.

## SUMMARY

An epidemiologic link between chronic Hepatitis C (HCV) and Type 2 Diabetes mellitus (DM) has been established. The objective of the present study was to prospectively determine the prevalence of Diabetes Mellitus (DM) and impaired fasting glucose (IFG) in patients with hepatitis C not treated or naive, in comparison with the general population and patients with other hepatic diseases. A sample of 13 patients who went to the outpatient clinic of the Zuliana Foundation of the Liver, from January of year 2008 to December of year 2009 was included in the study. The prevalence of DM and IGA was of 38% compared with 8% of the general Population (Center Venezuelan of information and statistic) and 25% of the group control of 16 patients with other hepatic diseases. Of 13 patients five were Genotype 1b, one genotype 1a and seven Genotype 2a. Of the patients with DM or IGA, two were Genotype 1b, one 1a and two 2a. Of the five patients with DM or IGA four had family history of Diabetes. In conclusion, patients with chronic HCV have a greater prevalence of DM and IGA in comparison with the general population and patients affected by different hepatics diseases. There was not relation in this study between the Genotype with the DM or the IGA; the anthropomorphic markers of Obesity were associated in three of the five patients, which added to the familiar history of Diabetes will follow a multifactorial relation in the pathogenesis of the DM in the patients with HCV.

**Key Words:** Chronic Hepatitis C, Diabetes Mellitus type 2, Impaired fasting glucose

## INTRODUCCIÓN

Se ha establecido una relación epidemiológica entre Hepatitis crónica C (HCV) y Diabetes Mellitus (DM). Esta asociación está basada en estudios realizados en todo el mundo incluyendo los Estados Unidos<sup>(1,2,3,4)</sup>.

La mayoría de estos estudios describen esta asociación basándose en análisis retrospectivos, los cuales tienen el problema de que existen factores que aparecen en el transcurso o evolución de la enfermedad y que pueden tener influencia en su desenlace. Por ejemplo el estadio histológico de la enfermedad o el tratamiento con Interferon el cual es sabido puede inducir insulino resistencia en el área esplácnica y en los tejidos periféricos además de producir anticuerpos contra las células de los islotes de Langerhans<sup>(5,6,7)</sup>.

El objetivo del presente estudio es: (i) establecer la prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM) y/o intolerancia a la Glucosa en ayunas (IGA) en pacientes con Hepatitis C crónica no tratados con Interferón o Naive y compararlo con la prevalencia en la población general y en pacientes con enfermedades hepáticas de otras etiologías, (ii) definir el papel de los factores del huésped y factores virales como predictores de DM y/o IGA en pacientes con hepatitis C crónica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de corte transversal, en el cual se incluyó una muestra de 13 pacientes de la consulta de la Fundación Zuliana del hígado desde Enero del 2008 hasta Diciembre del 2009, de ambos sexos y mayores de 18 años y con diagnóstico de Hepatitis C establecido por inmunoensayo de tercera generación y corroborado por PCR. Los pacientes previamente tratados con Interferón fueron excluidos independientemente del tipo y duración de la terapia toda vez que el interferón ha mostrado inducir insulino resistencia en los tejidos espláncnicos y anexos, además existe una controversia sobre si el Interferón produce anticuerpos contra los islotes de Langerhans. Igualmente fueron excluidos aquellos pacientes que tomen o hayan tomado corticosteroides los cuales pudieran alterar el metabolismo de la Glucosa. También fueron excluidos pacientes con cirrosis hepática descompensada. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa con sus datos incluyendo antecedentes familiares de Diabetes y abuso de alcohol (más de 140 grs/semana en las mujeres y más de 210 grs/semana en los hombres).

Medidas Antropométricas. Se midieron el peso y la talla para medir el índice de masa corporal o superficie corporal (IMC). La clasificación de Índice de masa corporal se realizó tomando 25-29,9 como sobrepeso y mayor de 30 obeso.

A todos los pacientes se les tomó una muestra de Glicemia en ayunas y de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes se consideraron diabéticos aquellos pacientes con Glicemias iguales o mayores a 126mgs./dl. en ayunas en al menos dos ocasiones y niveles alterados de Glucosa en ayunas o Intolerancia a la Glucosa en ayunas aquellos con cifras entre 112-125 mgs./dl<sup>(8)</sup>.

### El factor viral investigado fue el genotipo.

El Grupo Control estuvo conformado por un grupo de pacientes con enfermedades hepáticas diferente a la hepatitis C diagnosticados y evaluados en la misma Institución cuyos

datos e información fueron obtenidos de las historias clínicas y de la base de datos de la Fundación. Los resultados se presentan en cifras absolutas y porcentajes. Para el análisis se usó el paquete epinfo 3.5.1

## RESULTADOS

Un total de 13 pacientes positivos para hepatitis C diagnosticada por inmunoensayo de tercera generación y corroborado por PCR constituyeron la población estudiada.

De los trece pacientes cinco tuvieron DM ó IGA de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes ADA lo cual representó una prevalencia de 38%. De los cinco pacientes uno solo fue del sexo masculino los cuatro restantes fueron mujeres, todos fueron mayores de 60 años tres en el grupo etario entre 60-70 años y dos en el grupo etario entre 70 y 80 años.

El cuadro 1 presenta la distribución de los casos de hepatitis C y Diabetes Mellitus de acuerdo al sexo. La diabetes está presente en el 38,46% de los casos de hepatitis C. De ellos 30,76% corresponde al sexo femenino, representando un 80% del total de casos de Diabetes. En el sexo masculino la frecuencia de Diabetes fue del 7,70%. Las diferencias observadas no son significativas ( $p > 0,05$ ).

**Cuadro 1.-** Hepatitis C y Diábetes Mellitus y según Sexo Maracaibo, 2008-2009

| SEXO      | DIABETES MELLITUS |                        |    |             | TOTAL |       |
|-----------|-------------------|------------------------|----|-------------|-------|-------|
|           | SI                |                        | NO |             | N°    | %     |
|           | N°                | %                      | N° | %           |       |       |
| masculino | 1                 | 7,70                   | 3  | 23,08       | 4     | 30,78 |
| Femenino  | 4                 | 30,76                  | 5  | 38,46       | 9     | 69,22 |
| TOTAL     | 5                 | 38,46                  | 8  | 61,54       | 13    | 100   |
|           |                   | Chi <sup>2</sup> =0,44 |    | P=0,5059850 |       |       |

Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado.

Dos pacientes tenían genotipo 1b, uno genotipo 1a y dos genotipo 2a. tal como se observa en el cuadro número 2.

**Cuadro 2.-** Hepatitis C y Diábetes Mellitus según Genotipo Viral. Maracaibo, 2008-2009

| GENOTIPO VIRAL | DIABETES MELLITUS |       |    |       | TOTAL |       |
|----------------|-------------------|-------|----|-------|-------|-------|
|                | SI                |       | NO |       | N°    | %     |
|                | N°                | %     | N° | %     |       |       |
| 1a             | 1                 | 7,70  | 0  | 0     | 1     | 7,70  |
| 1b             | 2                 | 15,38 | 3  | 23,08 | 5     | 38,46 |
| 2a             | 2                 | 15,38 | 5  | 36,46 | 7     | 53,84 |
| TOTAL          | 5                 | 38,46 | 8  | 61,54 | 13    | 100   |

Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado.

De acuerdo al Índice de masa corporal tres de los pacientes eran obesos del sexo femenino, los dos restantes un hombre y una mujer estaban dentro del rango de Índice de masa corporal normal.

**Cuadro 3.-** Hepatitis C y Diabetes Mellitus según Índice de Masa Corporal. Maracaibo, 2008-2009

| ÍNDICE DE MASA CORPORAL | DIABETES MELLITUS |             |    |                          | TOTAL |       |
|-------------------------|-------------------|-------------|----|--------------------------|-------|-------|
|                         | SI                |             | NO |                          | N°    | %     |
|                         | N°                | %           | N° | %                        |       |       |
| Normal                  | 2                 | 15,38       | 1  | 7,70                     | 3     | 23,08 |
| Sobrepeso               | 1                 | 7,70        | 5  | 38,46                    | 6     | 46,16 |
| Obeso                   | 2                 | 15,38       | 2  | 15,38                    | 4     | 30,76 |
| TOTAL                   | 5                 | 38,46       | 8  | 61,54                    | 13    | 100   |
| Chi²=1,31               |                   | P=0,2522438 |    | Test de Fisher=0,3146853 |       |       |

Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado

En relación al índice de masa corporal, las cifras del Cuadro 3 revelan que el sobrepeso y la obesidad representan el 76,92 % del total de casos de Hepatitis C. En los Diabéticos, el exceso de masa corporal está presente en el 60,01 % del total de casos, mientras que el exceso de masa corporal está presente en el 87,48 % de los casos sin Diabetes. Las diferencias entre diabéticos y no diabéticos no tienen significación estadística (p>0,05). En cuatro de los cinco pacientes con DM o IGA había antecedentes familiares de Diabetes.

**Cuadro 4.-** Hepatitis C y Diabetes Mellitus según Antecedente Familiar de Diabetes. Maracaibo, 2008-2009

| ANTECEDENTE FAMILIAR DIABETES MELLITUS | DIABETES MELLITUS |             |    |                          | TOTAL |       |
|--|-------------------|-------------|----|--------------------------|-------|-------|
|  | SI                |             | NO |                          | N°    | %     |
|  | N°                | %           | N° | %                        |       |       |
| Si                                     | 4                 | 80          | 1  | 12,50                    | 5     | 38,46 |
| No                                     | 1                 | 20          | 7  | 87,50                    | 8     | 61,54 |
| TOTAL                                  | 5                 | 100         | 8  | 100                      | 13    | 100   |
| Chi²=5,92                              |                   | P=0,0149434 |    | Test de Fisher=0,0318570 |       |       |

Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado

El Cuadro 4 presenta información sobre la relación del antecedente familiar de Diabetes Mellitus. Se observa que el antecedente familiar de Diabetes Mellitus está presente en 4 de los 5 casos de Hepatitis C y Diabetes Mellitus, es decir, en el 80 % de los mismos; en los casos de Hepatitis C sin Diabetes, el antecedente familiar está presente en 1 de 8 casos, es decir, en el 12,5 %. Las diferencias observadas son significativas y revelan que el antecedente familiar aumenta la probabilidad de Diabetes en los casos de Hepatitis C.

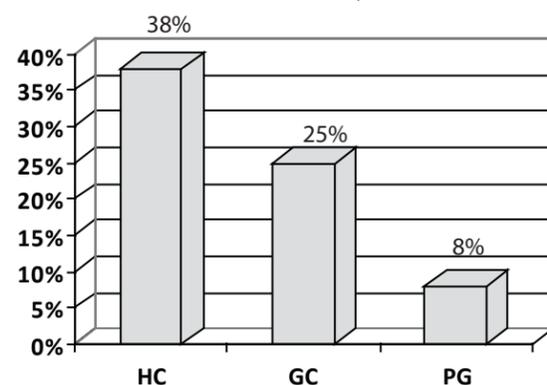
Para determinar la posible relación entre la Hepatitis C y Diabetes Mellitus, así como la influencia de otras enfermedades hepáticas en el riesgo de Diabetes, se compararon las cifras obtenidas en el estudio con la prevalencia de Diabetes en la población general (8% según Centro venezolano de Información y estadística). Los Cuadros 5 y 5a muestran los resultados:

**Cuadro 5.-** Diabetes Mellitus según Grupos de Población Estudiada. Maracaibo, 2008-2009

| GRUPO POBLACION ESTUDIADA    | DIABETES MELLITUS |       |    |       | TOTAL |     |
|------------------------------|-------------------|-------|----|-------|-------|-----|
|                              | SI                |       | NO |       | N°    | %   |
|                              | N°                | %     | N° | %     |       |     |
| Hepatitis C                  | 5                 | 38,50 | 8  | 61,50 | 13    | 100 |
| Otras enfermedades Hepáticas | 4                 | 25    | 12 | 75    | 16    | 100 |
| Población General            | 8                 | 8     | 92 | 92    | 100   | 100 |

Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado. Centro Venezolano de Información y Estadística\*

**Gráfico 1.-** Diabetes Mellitus según Grupos de Población Estudiada. Maracaibo, 2008-2009



Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado.

HC: Hepatitis crónica C GC: Grupo control PG: Población general

**Cuadro 5a.-** Enfermedad Hepática como Factor de Riesgo de Diabetes Mellitus Según Grupos de Población Estudiada. Maracaibo, 2008-2009

| Factor de Riesgo/Diabetes Mellitus | OR   | Chi²  | Valor p   | Test Fisher |
|------------------------------------|------|-------|-----------|-------------|
| Hepatitis C                        | 7,19 | 10,49 | 0,0012033 | 0,0070093   |
| Otras Enfermedades Hepáticas       | 3,83 | 4,30  | 0,0381584 | 0,0609273   |
| Todas las Enfermedades Hepáticas   | 5,18 | 10,43 | 0,0012432 |             |

Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado.

Al comparar las Enfermedades Hepáticas, con la población general como factor de riesgo de Diabetes Mellitus, se aprecia que las personas con Enfermedades hepáticas en general (VHC y de otra etiología) comportan un riesgo de Diabetes Mellitus 5,18 veces mayor que la población general. Para Hepatitis C el riesgo es 7,19, con p < 0,05 y test exacto de Fisher = 0,007. Para otras Enfermedades hepáticas (de otra etiología: autoinmune, VHB, coinfección, alcohol) el riesgo es 3,83 veces mayor que en la población general. Estos resultados traducen una gran asociación entre Hepatitis C y Diabetes Mellitus.

**Cuadro 6.-** Grupo Control según Enfermedad Hepática y Sexo. Maracaibo, 2008-2009.

| ENFERMEDAD HEPÁTICA                | SEXO     |       |           |       | TOTAL |       |
|------------------------------------|----------|-------|-----------|-------|-------|-------|
|                                    | FEMENINO |       | MASCULINO |       | N°    | %     |
|                                    | N°       | %     | N°        | %     |       |       |
| Hepatitis Autoinmune               | 4        | 25    | 1         | 6,25  | 5     | 31,25 |
| Hepatitis Autoinmune + Alcohol     | 0        | 0     | 1         | 6,25  | 1     | 6,25  |
| Hepatitis Autoinmune + Hepatitis B | 0        | 0     | 1         | 6,25  | 1     | 6,25  |
| Cirrosis Alcohol                   | 0        | 0     | 1         | 6,25  | 1     | 6,25  |
| Hepatitis B                        | 6        | 37,50 | 1         | 6,25  | 7     | 43,75 |
| Hepatitis B + HIV                  | 1        | 6,25  | 0         | 0     | 1     | 6,25  |
| TOTAL                              | 11       | 68,75 | 5         | 31,25 | 16    | 100   |

Fuente: Registro de Casos. Fundación Zuliana del Hígado.

## DISCUSIÓN

Este estudio analizó prospectivamente 13 pacientes y confirmó una asociación entre la HCV y DM. Una prevalencia significativamente elevada (38,5%) fue demostrada en pacientes con HCV comparada con la población general (8%) y comparada con el grupo control constituido por pacientes con otras enfermedades hepáticas (25%) aunque entre estos últimos no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Estudios retrospectivos han descrito una alta prevalencia de Diabetes en pacientes con HCV, y algunos pocos estudios de corte transversal han arrojado resultados divergentes de prevalencia de DM y HCV<sup>(9)</sup>. En el presente estudio evaluamos el comportamiento en nuestro medio relacionándolo con factores como genotipo viral, índice de masa corporal, antecedente familiar de diabetes.

Es interesante observar que uno de los factores bien reconocidos como de riesgo para DM/IGA en la población general<sup>(10,11,12)</sup>, como es la obesidad definida por los marcadores antropométricos, peso y talla no estuvo independientemente asociado con DM/IGA en los pacientes con HCV; lo cual coincide con otros estudios.

De todas las variables asociadas estudiadas la historia familiar o antecedente de DM/IGA fue un predictor independiente significativo lo cual conduce a concluir que la predisposición genética juega un papel importante y determinante en los pacientes con Hepatitis C como factor de riesgo para desarrollar DM.

No hubo relación entre el genotipo viral y la DM/IGA en este estudio.

Estas observaciones sugieren que la patogénesis de DM en la HCV es única, multifactorial, y difiere de la patogénesis usual de DM en pacientes sin HCV. Parece ser que factores asociados con HCV y factores genéticos predisponentes para DM son los responsables en la alteración del metabolismo de la Glucosa. Estudios posteriores para dilucidar la naturaleza y los mecanismos de esta asociación serán de suprema importancia.

En resumen, este estudio demuestra una alta prevalencia de DM en pacientes con HCV en comparación con la Población general. La relación con el grupo control constituido por pacientes con otras enfermedades hepáticas fue mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa. La historia familiar fue el único factor predictivo como variable independiente asociado con DM/IGA en nuestra cohorte de pacientes con HCV.

La presencia de DM impacta la sobrevida de los pacientes con Cirrosis cuando se compara con los pacientes sin DM<sup>(13)</sup>. Además la diabetes preexistente en pacientes que van a ser trasplantados disminuye la sobrevida después del trasplante y aumenta la incidencia de rechazo, infecciones y complicaciones multisistémicas<sup>(14)</sup>. La detección temprana y el tratamiento puede retrasar o prevenir los daños orgánicos y conduce a un descenso en la morbilidad y mortalidad cuando coexisten ambos trastornos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zeinn NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. J Hepatol 2000;32:209-17
- Mehta SH, Bracanti FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Ann Intern Med 2000;133:529-9
- Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999;29:604-5
- Knobler H, Schimmanter R, Zinfroni A, et al. Increased risk of type 2 diabetes mellitus in non cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. Mayo Clin Proc 2000;75:355-9
- Petrides AS, Vogt C, Schulzeberge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatology 1994;19:616-27
- Piquer S, Hernandez C, Enriquez 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
- Di Cesare E, Previti M, Russo F, et al. Interferon alpha therapy may induce insulin autoantibody development in patients with chronic viral hepatitis. Dig Dis Sci 1996;41:1672-7
- American Diabetes Association. Report of the expert committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: Clinical Practice recommendations 2000- C Report. Diabetes care 2000;23:S4-S19
- Zein C, Levy C, Basu A et al. Chronic Hepatitis C and Type II Diabetes Mellitus: A prospective Cross-Sectional Study. Am J Gastroenterol 2005;100:48-55
- Hartz AJ, Rupley DC, Kalkhoff, et al. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. Prev Med 1983;12:351
- Petit JM, Bour JB, Gallant Joss C et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2001;35:279-83
- Harris MI, Flegal KM., et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose in US adults: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Diabetes care 1998;21:518-24
- Bianchi G, Marchesini G, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology 1994;20:119-25
- John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus. A case control study. Hepatology 2001;34:889-95

Para cualquier información o separata contactar a la: Dra. Magda Ortiz. Centro Médico de Occidente, Maracaibo, Venezuela.

Correo - e: dramagdaortiz@gmail.com

Fecha de Recepción: Sep. 2010 Fecha de Revisión: Ago. 2010

Fecha de Aprobación: Ago. 2010.