

R. 31794

G/214

T.D  
G/214



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ASOCIACION ENTRE DIABETES MELLITUS Y  
CIRROSIS HEPATICA POR VIRUS C.**

Trabajo presentado para optar al **GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA** por el licenciado **Antonio Garrido Serrano**.

**DIRECTOR:** Dr. A. Grilo Reina. Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Valme.

**CODIRECTOR:** Dr. F.J. Guerrero Igea. Doctor en Medicina por la Universidad de Granada. Facultativo Especialista de Area del Hospital de Riotinto.

Sevilla, 2000.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "A. Garrido Serrano". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.

El **Dr. ANTONIO GRILO REINA**, Profesor Titular de Patología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Valme y el **Dr. FRANCISCO JAVIER GUERRERO IGEA**, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Riotinto,

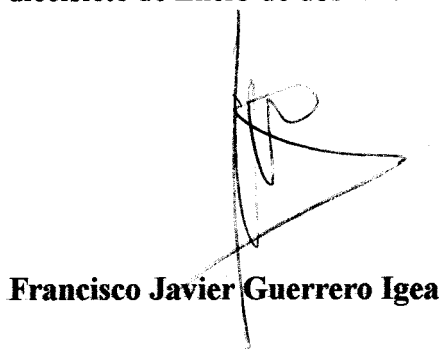
**CERTIFICAN** que:

**D. ANTONIO GARRIDO SERRANO** ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Asociación entre diabetes mellitus y cirrosis hepática por virus C”, reuniendo las condiciones necesarias para poder optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, firman la presente en Sevilla, a diecisiete de Enero de dos mil.



**Antonio Grilo Reina**



**Francisco Javier Guerrero Igea**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**Este trabajo ha sido realizado en la consulta externa de Aparato Digestivo y de Medicina Interna número 2 del Hospital de Riotinto. Quiero expresar mi agradecimiento:**

- **Al Profesor Pérez Cano, director del Departamento de Medicina, por haber aceptado la realización de esta tesis doctoral.**
- **Al Dr. Grilo Reina por su labor de dirección y orientación, que ha facilitado enormemente mi tarea.**
- **Al Dr. Guerrero Igea por su labor de codirección, horas que me ha dedicado y cooperación en este trabajo, así como su imprescindible colaboración en el estudio estadístico.**
- **A los servicios de Hematología y Análisis Clínicos del Hospital de Riotinto, por su gran ayuda. Al Dr. Lepe Jiménez, Microbiólogo del Hospital de Riotinto, por su interés y contribución.**
- **A todos los miembros del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Riotinto, por su colaboración.**
- **A Aurora Belinchón Varela, ATS de la consulta de Aparato Digestivo, que desinteresadamente me ha brindado su tiempo y esfuerzo en muchas ocasiones.**
- **A los amigos que constantemente me han animado.**

**Finalmente mi especial reconocimiento al apoyo y al cariño de todos los componentes de mi familia, sin cuyo estímulo no hubiera podido presentar esta tesis.**

**A ellos se la dedico.**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado ante el Claustro de Doctor al  
folio 83 número 121 del Libro  
correspondiente.  
Sevilla, 12 ABR. 2008

El Jefe del Negociado

Alvaro Raffetto

**INDICE**

INTRODUCCION .....	1
INTRODUCCION GENERAL .....	2
1. Introducción histórica .....	2
1.1. Un agente desconocido causa la mayoría de las hepatitis postransfusionales. ....	2
1.2. Clasificación taxonómica de los agentes responsables de las hepatitis postransfusionales. ....	3
1.3. Descubrimiento del virus de la hepatitis C. ....	4
2. Características generales de la infección por el virus C. ....	5
2.1. Mecanismos de transmisión. ....	5
2.2. Importancia de la infección por VHC. ....	7
FACTORES ETIOLOGICOS Y PREDISPONENTES A DIABETES MELLITUS .....	10
Factores genéticos .....	10
Factores inmunológicos .....	11
Virus .....	12
Factores ambientales .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
CIRROSIS HEPATICA Y DIABETES MELLITUS: PRELIMINARES FISIOPATOLOGICOS .....	16
1. Papel del hígado en el metabolismo de la glucosa. ....	16
2. Acciones y metabolismo de la insulina. ....	18
3. Producción de energía a partir de la glucosa. ....	19
4. Fisiopatología de la relación entre diabetes mellitus y cirrosis hepática .....	20
ENFERMEDAD HEPATICA COMO CONSECUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS .....	22
1. Depósito de glucógeno .....	22

2. Hígado graso: esteatohepatitis .....	23
3. Cirrosis .....	24
<b>TRABAJOS QUE SUGIEREN UNA RELACION ENTRE LA INFECCION CRONICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y LA DIABETES MELLITUS .....</b>	<b>25</b>
<b>CARACTERISTICAS GENERALES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>28</b>
Ambito de estudio .....	29
Diseño .....	29
<b>OBJETIVOS CONCRETOS .....</b>	<b>30</b>
<b>PACIENTES, MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>32</b>
Pacientes. Criterios de inclusión. Grupos I y II .....	32
Protocolo de recogida de datos .....	34
Criterios para el diagnóstico de diabetes .....	35
Criterios de hiperinsulinemia .....	36
Criterios para el diagnóstico de cirrosis hepática .....	36
Criterios para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C .....	36
Criterios de exclusión .....	37
<b>ESTUDIO ESTADISTICO .....</b>	<b>39</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
Características generales .....	45
Comparación de variables entre los grupos I y II .....	50
Etiología de la cirrosis en los pacientes del grupo II .....	52
Patología asociada y otras incidencias .....	53
Factor de riesgo para la transmisión del VHC dentro del grupo I .....	53
Porcentaje de diabéticos en ambos grupos .....	54

Características de los diabéticos de ambos grupos según estadio de su cirrosis y factor de riesgo/etiología .....	55
Antecedentes familiares de diabetes mellitus en ambos grupos .....	56
Valores antropométricos de ambos grupos .....	57
Valores de insulinemia basal y ferritina sérica .....	58
Estudio de variables en pacientes no diabéticos de ambos grupos (subgrupo Ia y Ib). .....	59
<b>OTROS RESULTADOS .....</b>	<b>61</b>
Magnitud de asociación de las diferentes variables con la cirrosis por virus C en no diabéticos .....	63
-Regresión logística univariada .....	63
-Regresión logística multivariada .....	64
Parámetros influyentes en los valores de insulinemia basal .....	65
-Ecuación de regresión lineal simple .....	65
-Ecuación de regresión lineal múltiple .....	66
Factores asociados a la insulinemia basal en no diabéticos .....	67
Magnitud de asociación de las diferentes variables con la diabetes mellitus .....	68
-Regresión logística univariada .....	68
-Regresión logística multivariada .....	69
<b>PREVALENCIA DE ANTI-VHC EN SUJETOS DIABETICOS VS NO DIABETICOS.</b>	<b>71</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>73</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>84</b>
<b>APLICABILIDAD PRACTICA .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO 1. Protocolo de recogida de datos. Casos. ....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO 1. Protocolo de recogida de datos. Controles. ....</b>	<b>91</b>

ABREVIATURAS UTILIZADAS .....93

VALORES DE REFERENCIA .....97

BIBLIOGRAFIA .....98



# INTRODUCCION

## INTRODUCCION GENERAL

### **1. Introducción histórica.**

#### **1.1. Un agente desconocido causa la mayoría de las hepatitis postransfusionales.**

La aplicación generalizada de los marcadores serológicos que permiten la identificación de los virus de la hepatitis A, B, Delta y de otros menos frecuentes, como Citomegalovirus y Epstein-Barr, descubrió la existencia de numerosos casos de hepatitis aguda infecciosa sin que pudiera adscribirse la etiología a los virus mencionados. Su aplicación rutinaria en las donaciones de sangre con objeto de evitar las hepatitis postransfusionales trajo consigo una escasa reducción de las mismas sin que se pudiera atribuir, en la mayoría de los casos, la etiología a alguno de los virus conocidos. Estos hechos indujeron a algunos autores a establecer el término de no A no B para definir la existencia de un nuevo agente etiológico desconocido, capaz de producir hepatitis, y cuyo diagnóstico se establecía por exclusión de las demás causas.

## **1.2. Clasificación taxonómica de los agentes responsables de las hepatitis postransfusionales.**

Los estudios experimentales realizados en chimpancés mediante inoculación de material infeccioso, el estudio fisicoquímico de los inóculos utilizados, y el estudio del hígado con microscopía electrónica permitieron sugerir la existencia de diversos virus no A no B. En este sentido, Bradley y cols<sup>1</sup>. demostraron la existencia de agentes formadores de túbulos (lesión ultraestructural característica de las células infectadas por virus no A no B), unos sensibles y otros resistentes al cloroformo. Los estudios de microfiltración permitieron determinar que el tamaño aproximado de estos agentes formadores de túbulos (VHC) es inferior a 80 nm y que contienen una envoltura lipídica. Estudios posteriores, utilizando filtración con membranas de policarbonato de diferentes tamaños y la inoculación a chimpancés, demostraron que el tamaño de dicho virus oscila entre 30 y 60 nm.

Por un proceso de eliminación y clasificación taxonómica se determinó que estas partículas formadoras de túbulos podrían pertenecer a virus de la familia de los Togaviridae/Flaviviridae, Hepadnaviridae, virus Delta o a una nueva familia de virus no descubierta. Los estudios de hibridación con ácidos nucleicos realizados posteriormente permitieron sugerir que no tenían relación alguna con los virus Hepadnaviridae ni con el virus Delta. Estudios posteriores demostraron que el virus VHC presenta algunas características genómicas similares a los flavivirus y pestivirus<sup>2</sup>.

### **1.3. Descubrimiento del virus de la hepatitis C.**

En 1982 el Centro para el Control de las Enfermedades(CDC) en Atlanta, en colaboración con la Chiron Corporation en California, comenzaron a realizar los primeros estudios de clonación del genoma del virus de las hepatitis postransfusionales no A no B, asumiendo que fuera un virus ARN basándose en los estudios de microscopía electrónica y en las propiedades fisico-químicas de los agentes formadores de túbulos.

En 1989 Choo y cols<sup>3</sup>, investigadores de la Chiron Corporation (USA) dieron a conocer al mundo el descubrimiento del virus de la hepatitis C. Tras aislar el ácido ribonucleico (ARN) del suero de un chimpancé con hepatitis no A no B, de probada infectividad, aislaron copias de ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc), las insertaron en un plásmido vector (Agt11) y posteriormente las clonaron en E. Coli. Los millones de clones bacterianos fueron enfrentados al suero de un paciente con hepatitis no A no B, que en teoría debía contener anticuerpos contra el virus no A no B. Con esta metodología se logró identificar cinco clones positivos, uno de los cuales resultó ser un derivado de la molécula de ARN que reaccionaba con el suero del paciente.

## **2. Características generales de la infección por el virus C.**

### **2.1. Mecanismos de transmisión.**

Los estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que la exposición percutánea directa, a través de sangre y hemoderivados, constituye una vía de riesgo importante en la transmisión del virus de la hepatitis C. Los primeros estudios sobre la prevalencia del Anti-VHC utilizando el EIA en la hepatitis aguda postranfusal no A no B (utilizando el EIA de primera generación) la sitúan entre un 44% y un 84% alcanzando un 90% y un 100% utilizando las pruebas de segunda generación. Así pues, se puede afirmar que el virus de la hepatitis C es el responsable de la casi práctica totalidad de las hepatitis postransfusionales no A no B<sup>4</sup>.

Conviene señalar no obstante, que esta prevalencia puede variar según que el estudio se realice en hepatitis crónicas (90%) o en hepatitis en resolución (50%), ya que los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C se mantienen positivos prácticamente de manera indefinida en las infecciones crónicas por VHC, mientras que en las formas agudas en resolución éstos pueden desaparecer a los pocos meses o años de evolución.

Mediante el uso de tests de primera generación para detectar anticuerpos frente al VHC, se redujo el riesgo de hepatitis postransfusional aproximadamente a 0,6% por paciente y 0,03% por unidad transfundida<sup>5</sup>, esperándose una reducción aún más significativa cuando se emplee para la selección de donantes técnicas más sensibles de segunda y tercera generación.

La prevalencia de la infección por VHC entre sujetos ADVP se sitúa entre el 48% a 90%, y en aquéllos en programa de hemodiálisis hasta de un 45%, aunque en este subgrupo, al tratarse de pacientes relativamente inmunocomprometidos, el diagnóstico serológico puede infraestimar la prevalencia de la infección, siendo preciso el estudio del ARN sérico del virus mediante reacción en cadena de polimerasa.<sup>6</sup>

En estudios longitudinales, se ha cifrado entre un 0%-4% el riesgo de infección para el personal sanitario tras exposición parenteral accidental de material proveniente de pacientes anti-VHC positivos, cifra que incluso puede elevarse al 10% si se emplea la técnica de la PCR para detectar la infección<sup>7</sup>; incluso algunos trabajos han documentado la transmisión del VHC de un profesional sanitario a varios pacientes<sup>8</sup>.

La transmisión por vía no percutánea, como la vía sexual o la transmisión perinatal son muy poco frecuentes, salvo que el caso índice se encuentre además infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana, que da lugar a títulos de VHC circulantes mucho más elevados, aumentando su infectividad<sup>6</sup>.

A pesar de estos mecanismos, aproximadamente hasta en un 40% de pacientes infectados por VHC no se identifica ningún factor de riesgo atribuible, es lo que se denomina infección esporádica, y se ha intentado explicar mediante exposiciones parenterales inadvertidas o bien una vía no percutánea aún no filiada<sup>9</sup>.

## **2.2. Importancia de la infección por VHC.**

La elevada prevalencia de la hepatitis crónica por virus C y sus consecuencias a largo plazo (progresión a cirrosis con sus complicaciones y hepatocarcinoma) han despertado un gran interés para el estudio de detección precoz en los grupos de riesgo, incluyendo estrategias de prevención para prevenir el contagio intrafamiliar. Así mismo, parte de los esfuerzos de la investigación van encaminados a la elaboración de una vacuna eficaz frente a dicha infección.

En España García Bengoechea y cols.<sup>10</sup> establecen una prevalencia de anti-VHC del 2,85% en una muestra de pacientes que acudían a una consulta de traumatología, pero es aceptado que este grupo no representa a la población general. Recientemente Sacristán y cols.<sup>11</sup> realizaron un estudio epidemiológico en la población general de La Rioja, y describen una prevalencia del 2% en un grupo de sólo 890 sujetos. Otro colectivo frecuentemente analizado son los donantes de productos sanguíneos. En Barcelona se detectó en ellos una prevalencia del 1,2%<sup>12</sup> y en Granada del 1,12%<sup>13</sup>. En Europa se estima que existen unos 3,5 millones de pacientes con hepatitis crónica, de los que al menos un millón tienen cirrosis hepática, y más de 100.000 tienen el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular. Esto confirma que la infección por el VHC constituye un problema sanitario de gran magnitud.

En líneas generales la infección por VHC puede provocar daño hepatocelular por efecto citopático directo<sup>14</sup>, así como mediada por mecanismos inmunológicos<sup>15</sup>.

Después de la infección aguda la mayoría de los pacientes evolucionan a la cronicidad, mientras que una proporción mucho menor puede eliminar completamente el virus. El 62% de las hepatitis agudas adquiridas en la comunidad evolucionan a la cronicidad<sup>16</sup>. Aunque la frecuencia de la cronicidad es independiente de los factores de riesgo, las formas más graves de hepatitis crónica se presentan en los pacientes con antecedentes de transfusión, lo que sugiere que el tamaño del inóculo está asociado con la gravedad de la enfermedad<sup>17</sup>. En los casos postransfusionales, la incidencia de cronicidad suele ser más alta que en los casos esporádicos y en los pacientes ADVP. En un seguimiento de 135 pacientes con hepatitis postransfusional, se observó que el 77% desarrollaban una enfermedad crónica, con evolución posterior a cirrosis en el 32% de los casos<sup>18</sup>. En otro estudio de hepatitis postransfusional la evolución a la cirrosis fue del 42%<sup>19</sup>. Se calcula que al menos un 70% de los pacientes infectados tiene un aumento persistente o intermitente de transaminasas y cambios inflamatorios crónicos en la biopsia. Si analizamos el ARN-VHC en suero e hígado el 80-90% presentarían una infección persistente. Esto explica que algunos autores se pregunten si realmente se puede eliminar la infección.

La evolución de la infección es muy lenta y su historia natural se extiende durante décadas, pudiendo prolongarse hasta 50 años. En muchos pacientes la enfermedad progresa lenta y silenciosamente y la histología permanece como hepatitis crónica persistente durante 20 años, y entonces evoluciona a hepatitis crónica activa o cirrosis. Esto justifica que no se haya demostrado diferente mortalidad entre pacientes trasfundidos con y sin infección subsiguiente por el VHC<sup>20</sup>. Es necesario un periodo de seguimiento más prolongado para evaluar de forma concluyente la mortalidad y morbilidad de la infección crónica por este virus. Se ha estimado que durante los primeros 18 años el paciente desarrolla cambios



histológicos de hepatitis crónica, a los 21 años puede evolucionar hacia cirrosis y a los 29 años hacia carcinoma hepatocelular<sup>21</sup>.

El interferón alfa, durante el periodo de realización de este estudio, es el único tratamiento aprobado para la hepatitis crónica C, aunque los resultados iniciales han demostrado sólo una eficacia parcial de este fármaco para erradicar la infección y por consiguiente prevenir la progresión de la enfermedad. Aún permanece por determinar la dosis y duración óptima del tratamiento, pero la mayoría de grupos emplean 3 millones de unidades tres veces por semana durante un año en aquellos pacientes que responden al fármaco<sup>22</sup>.

## Factores etiológicos y predisponentes a diabetes mellitus.

La etiología de la diabetes obedece a una constelación de factores, algunos de ellos parcialmente conocidos y que deben ser analizados separadamente:

**Factores genéticos:** el hecho de que la enfermedad presente una marcada agregación familiar habla a favor de la herencia como un factor de riesgo para padecerla, no obstante la dificultad para establecer un patrón hereditario de la diabetes estriba en varias razones: de una parte, la posibilidad de que la enfermedad haga su aparición en cualquier momento de la vida; de otra, el hecho de que no existan “marcadores genéticos” que permitan la predicción de la enfermedad, y finalmente el hecho de que estemos ante un síndrome y no ante una entidad única. Se han sugerido diferentes patrones de herencia, fundamentalmente la autosómica dominante con penetración incompleta y la poligénica. Ninguno de estos modelos, no obstante, es capaz de explicar todos los tipos de diabetes. Así, por ejemplo, si se tratara de una herencia autosómica recesiva, los hijos procedentes de dos cónyuges diabéticos deberían padecer todos ellos la enfermedad. En la práctica, sin embargo, el riesgo no es superior al 30% aproximadamente.

La heterogeneidad de la diabetes viene avalada por los estudios en gemelos homocigotos, cuando se tiene en cuenta la edad de aparición de la enfermedad o, lo que es lo mismo, el tipo de diabetes que padecen. Así, la concordancia para la diabetes tipo 2 es del 92%, y en cambio alcanza escasamente el 50% para la tipo 1. Por otra parte, en la diabetes tipo 2 es mucho más frecuente el hallazgo de antecedentes de la enfermedad entre sus antecesores, mientras que en la de tipo 1 a menudo no se encuentran.

Además de las diferencias hereditarias mencionadas, el estudio de los antígenos de histocompatibilidad ha constituido un argumento de peso a favor de la heterogeneidad de la diabetes. Los antígenos HLA (human lymphocytic antigens) constituyen el principal sistema que determina la compatibilidad hística en el hombre y se ha demostrado una asociación clara entre determinadas dotaciones y algunas enfermedades hereditarias de base autoinmune. Así en la diabetes mellitus tipo 1 son mucho más frecuentes que en la población general algunos antígenos como B8 y B15 y Dw3 y Dw4, mientras que otros como Dw2 los poseen muy raramente las personas afectas de esta enfermedad<sup>23</sup>.

No se ha encontrado ninguna relación entre HLA y diabetes tipo 2 a pesar de su indiscutible carácter hereditario.

**Factores inmunológicos:** La demostración de fenómenos autoinmunitarios ha sido un hallazgo observado en pacientes diabéticos. Así, se ha comprobado<sup>24</sup>:

- A) que en las autopsias de estos pacientes que fallecían poco después del diagnóstico se encontraban infiltrados linfocitarios a nivel de los islotes pancreáticos.
- B) que en el suero de los diabéticos juveniles de diagnóstico reciente se identifican con gran frecuencia títulos elevados de anticuerpos antiislotes pancreáticos (ICA), que van decreciendo paulatinamente con el tiempo.
- C) que en este mismo tipo de pacientes se evidencian fenómenos de autoinmunidad celular como se comprueba por el test de transformación linfoblástica y por el de migración linfocitaria.
- D) que la diabetes juvenil se asocia con mayor frecuencia que la debida al azar a otras enfermedades de etiología autoinmunitaria como la enfermedad de Addison o la enfermedad de Graves.

E) que en el suero de pacientes afectos de diabetes juvenil es más frecuente encontrar otros anticuerpos órgano-específicos que en la población general.

**Virus:** la hipótesis de que la diabetes estuviera relacionada de algún modo con las infecciones víricas data nada menos que de 1899, al describirse un caso que apareció poco después de una parotiditis. Otro tipo de observaciones empíricas relacionaba desde hace tiempo la variabilidad estacional de la diabetes juvenil (su aparición es según algunos estudios epidemiológicos más frecuentes en los meses de otoño e invierno) con la variabilidad estacional de las viriasis. También dentro del terreno de la clínica humana se ha comprobado un neto aumento de anticuerpos anti-Coxsackie en el suero de algunos diabéticos juveniles de diagnóstico reciente, así como un riesgo muy elevado de diabetes (alrededor del 20%) en algunas series de niños afectos de rubéola congénita.

En el campo de la experimentación se ha conseguido producir cuadros superponibles a la diabetes juvenil en animales infectados por el virus de la encefalomiелitis, y por otra parte las células del conducto pancreático de algunos diabéticos exhiben unas inclusiones citoplasmáticas semejantes a las de los virus.

Además se ha comprobado el papel directo del virus Coxsackie B4 en casos de inicio de diabetes tipo 1; en este sentido trabajos recientes sugieren una asociación entre la infección por el virus C de la hepatitis y la aparición de diabetes mellitus, que serán comentados con mayor profundidad en otro apartado.

**Factores ambientales<sup>25</sup>:** Este tipo de factores desempeñarían un papel más importante en la diabetes del adulto que en la juvenil. Así se ha comprobado que individuos de una misma raza tienen una incidencia más elevada de diabetes cuando viven en medio urbano que cuando lo hacen en medio rural, estribando la diferencia en el consumo de azúcares refinados, el sedentarismo y quizás el estrés crónico. La obesidad y la gestación

desempeñarían igualmente un notable papel de predisposición a la enfermedad diabética del tipo 2.

En resumen, del análisis de estos datos se desprende fácilmente que la diabetes es una enfermedad de etiología multifactorial<sup>26</sup> en la que una base genética, un determinado tipo de respuesta inmunitaria y quizás en algunos casos un agente infeccioso externo vírico serían la constelación de factores en juego.

## **Planteamiento del problema.**

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología de alta prevalencia y fuerte impacto socio-sanitario, al ser una de las enfermedades más frecuentes en clínica humana. La frecuencia real de la enfermedad no está del todo bien establecida, ya que no existen estudios epidemiológicos suficientes, y por otra parte no se conoce con exactitud el lugar que ocupa la enfermedad como causa de muerte, ya que este dato a menudo se omite o infravalora en los certificados de defunción.

Se estima que en Europa y en los EE.UU. la incidencia se sitúa entre el 2 y 4%, si bien existen notables diferencias entre determinadas zonas geográficas y sobre todo entre determinadas razas. Así, es extraordinariamente frecuente entre los indios pimas americanos (alrededor del 45%) y muy rara entre los esquimales (0,025% de la población), diferencias que en este caso hay que atribuir a razones fundamentalmente genéticas. En nuestro país en un estudio llevado a cabo por Serna y cols.<sup>27</sup> encuentran una prevalencia en la población general del 6,5%, que se eleva al 10,1% en sujetos mayores de 40 años, lo que coincide con otros trabajos como el de Castell et al.<sup>28</sup> que hallan una prevalencia del 10,3% en personas comprendidas entre la edad de 30 y 89 años.

En los últimos años se han publicado varios trabajos de investigación, en los que se sugiere una prevalencia mayor de la esperada de diabetes mellitus en pacientes con cirrosis hepática por el virus C<sup>29-31</sup>, la mayoría de estos trabajos se basan en el hallazgo de una proporción significativamente mayor de pacientes diabéticos entre aquéllos infectados por el VHC, frente a otros cuya causa de enfermedad hepática no es el virus C o bien no

presentan hepatopatía. Este hallazgo, que precisa confirmación pues otros autores no han encontrado evidencia de dicha asociación, es de gran interés, abriendo un amplio campo en la investigación epidemiológica y clínica. No existen, según nuestros datos, en una revisión de los últimos 10 años utilizando la base de datos Med-Line, estudios realizados sobre este tema en la Comunidad Andaluza, lugar en el que la diabetes y la hepatitis C constituyen un problema socio-sanitario de relevancia.

# **Cirrosis hepática y diabetes mellitus: preliminares fisiopatológicos.**

## **1. Papel del hígado en el metabolismo de la glucosa.**

La comprensión del papel que juega el hígado en la regulación de la homeostasis de los carbohidratos, es esencial para entender las alteraciones que ocurren en el hígado en presencia de diabetes y como la enfermedad hepática puede afectar al metabolismo de la glucosa. El hígado utiliza glucosa como moneda energética y posee también la capacidad de almacenarla como glucógeno, así como sintetizarla de novo desde precursores no glucídicos (gluconeogenesis). Mann y Magath<sup>32,33</sup> demostraron que una hepatectomía total en un perro provoca su muerte en pocas horas debido a shock hipoglucémico, resaltando el importante papel que juega el hígado en mantener niveles normales de glucosa en sangre.

La glucosa absorbida desde el tracto intestinal es transportada vía vena porta hasta el hígado. Aunque el destino de esta glucosa es controvertido, algunos autores<sup>34</sup> piensan que la mayoría de la glucosa absorbida es retenida por el hígado, por lo que el incremento en la concentración de glucosa periférica refleja sólo una pequeña proporción de la cantidad absorbida postprandial. Por tanto es posible que el hígado juegue un papel más importante que los tejidos periféricos en la regulación de los niveles sistémicos de glucosa que siguen a



una comida. En cambio Katz et<sup>35</sup> al sostienen que la mayoría de glucosa absorbida no es captada por el hígado sino metabolizada vía glicolisis en tejidos periféricos.

Muchas células del organismo, entre las que se incluyen el tejido graso, hepático y muscular, tienen receptores de membrana específicos para la insulina, y ésta facilita la captación y utilización de la glucosa por estas células, aunque en otras como en el SNC este proceso no es insulín-dependiente<sup>36</sup>.

La glucosa puede ser utilizada como sustrato energético o almacenada en forma de glucógeno, polímero macromolecular, lo cual está mediado también por la insulina aunque la capacidad de almacenamiento de los tejidos es limitada debido al alto peso molecular del glucógeno<sup>37</sup>.

## **2. Acciones y metabolismo de la insulina.**

La insulina es sintetizada desde una molécula precursora, la preproinsulina, que es degradada a proinsulina. Posteriormente se produce la conversión de proinsulina a insulina y un péptido más pequeño denominado péptido C<sup>38</sup>.

Una pequeña cantidad de proinsulina entra en la circulación, y aunque tiene una vida media 3-4 veces más larga que la de la insulina, al no ser metabolizada por el hígado, en cambio sólo posee menos del 10% de la actividad biológica de ésta.

La insulina es metabolizada por insulinasas del hígado, riñón y placenta. Cerca del 50% de la insulina secretada por las células beta de los islotes pancreáticos es metabolizada en su primer paso por el hígado. La insulina promueve la síntesis de glucógeno por el hígado (glucogénesis) e impide su degradación (glucogenolisis). También promueve la síntesis de proteínas, colesterol, triglicéridos y estimula la formación de VLDL. También inhibe la gluconeogénesis hepática, estimula la glucolisis e inhibe la cetogénesis. El hígado es también un órgano diana para la acción del glucagón, donde estimula la glucogenolisis, gluconeogénesis y cetogénesis.

### **3. Producción de energía a partir de la glucosa.**

La glucosa captada por la célula puede ser oxidada para producir energía (glucolisis), bien oxidada a través del ciclo de Emden-Meyerhoff hasta piruvato, el cual es también oxidado en la mitocondria hasta acetylCoA, que entra en el ciclo de Krebs para producir finalmente 36 moléculas de alta energía a partir de una molécula de glucosa por la glicolisis aeróbica.

Si no existe oxígeno disponible, el piruvato es convertido a lactato por la acción de la lactato deshidrogenasa. El lactato se puede utilizar como fuente energética o puede ser reconvertido de nuevo a glucosa. La síntesis de glucosa a partir de lactato u otros precursores no glucídicos se denomina gluconeogénesis y ocurre principalmente en el hígado y riñones, por lo que la glucosa que es metabolizada periféricamente puede ser por tanto reconvertida nuevamente a glucosa o glucógeno hepático vía gluconeogénesis, siendo el lactato el substrato primario, lo que se conoce como ciclo de Cori<sup>36</sup>.

#### **4. Fisiopatología de la relación entre diabetes mellitus y cirrosis hepática.**

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa son frecuentes en pacientes cirróticos, estimándose que al menos un 80% de ellos a lo largo de su historia natural presentaran esta complicación<sup>39</sup>. Esta anormalidad no es debida al efecto shunt de la glucosa ingerida más allá del hígado; sino a una alteración del metabolismo periférico<sup>40</sup>; así, en los pacientes cirróticos, comparados con los sujetos normales tienen niveles más elevados de insulina en sangre en ayunas como tras la sobrecarga oral de glucosa. Esto unido a un metabolismo más lento de la glucosa ingerida indica que el cirrótico es portador de un estado denominado insulinoresistencia<sup>40-42</sup>. El paciente cirrótico no hipersecreta insulina, como se refleja por los niveles de insulina en la vena porta y concentración de péptido C en sangre periférica en respuesta a una carga de glucosa<sup>43</sup>; no obstante, otros trabajos detectan un incremento de péptido C en estos pacientes<sup>44</sup>. En el hígado cirrótico se ha descrito una disminución del aclaramiento de insulina<sup>44,45</sup>, siendo una de las razones para explicar la hiperinsulinemia; en este sentido, la resistencia a la insulina podría ser un mecanismo adaptativo frente a una hipotética hipoglucemia inducida por hiperinsulinemia<sup>46</sup>. Trabajos recientes concuerdan con esta hipótesis, al demostrar una normalización de la sensibilidad a la insulina tras reducción de la hiperinsulinemia con

Octreótido<sup>47</sup>. Al margen de este mecanismo, otras sustancias se han implicado para explicar la resistencia a la insulina en el músculo y tejido adiposo del cirrótico: incremento plasmático de glucagón<sup>48</sup>, catecolaminas<sup>49</sup>, citoquinas<sup>49</sup>, hormona de crecimiento<sup>48</sup>, cortisol

o ácidos grasos<sup>48,50</sup>; depleción de potasio y malnutrición proteico-energética<sup>51</sup>; así mismo, se ha comprobado la existencia de una disminución en el número de receptores periféricos de insulina<sup>52</sup> y un defecto postreceptor<sup>42,53</sup>.

# **Enfermedad hepática como consecuencia de la diabetes mellitus.**

Pero las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y en este caso la diabetes mellitus, también pueden producir alteraciones hepáticas<sup>54</sup>:

## **1. Depósito de glucógeno.**

Depósito de glucógeno: hasta en un 80% de pacientes diabéticos se aprecia excesivo acúmulo de glucógeno en el tejido hepático<sup>55</sup>. Se ha postulado que la deficiencia a largo plazo de insulina puede aumentar la actividad de la sintetasa de glucógeno, a lo que se une el aumento en la gluconeogénesis<sup>56</sup>. El hallazgo de glucógeno en un paciente con hígado graso es sugerente de que la esteatosis hepática es secundaria a la diabetes, aunque Creutzfeld et al<sup>57</sup> también lo han encontrado en pacientes obesos.

Los pacientes con excesivo depósito de glucógeno en hepatocitos pueden presentar hepatomegalia y alteraciones de la bioquímica hepática, e incluso malestar en hipocondrio detrecho, con náuseas y vómitos y mucho más raramente ascitis<sup>57,58</sup>. Todas estas alteraciones pueden mejorar con un adecuado control de las cifras de glucemia.

## **2. Hígado graso: esteatohepatitis.**

Hígado graso, esteatohepatitis: la acumulación de grasa en el hígado es una complicación reconocida de la diabetes, con una frecuencia que varía entre un 40-70%<sup>59,60</sup>. En la diabetes tipo 1 esto no se produce con un adecuado control glucémico, pero en la tipo 2 sí se presenta esta complicación, a pesar de niveles adecuados de glucemia<sup>61</sup>.

La grasa es almacenada en forma de triglicéridos, y puede ser consecuencia de un transporte incrementado de grasas al hígado, aumento en su síntesis o descenso en su metabolismo oxidativo. La esteatosis puede ser micro o macrovesicular y progresar a fibrosis y cirrosis<sup>62</sup>. La presentación clínica más común es como hepatomegalia con transaminasas ligeramente elevadas y bilirrubina normal. El examen ecográfico y la tomografía computarizada<sup>63</sup> son los métodos más sensibles para detectar esteatosis, aunque la biopsia hepática es obviamente el mejor método para detectar la acumulación de grasa, aunque no está claro el momento para la realización de dicha prueba<sup>64</sup>.

El grado de control glucémico no se correlaciona con presencia o ausencia de esteatosis hepática.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una variante de hígado graso<sup>65</sup> en la que la grasa de los hepatocitos se acompaña de inflamación lobulillar y esteatonecrosis. Existe una prevalencia más alta de esta entidad en la diabetes tipo 2, especialmente en mujeres obesas. La clínica varía desde leves alteraciones en las transaminasas a enfermedad

hepática severa, con fibrosis y regeneración nodular, con fallo hepático progresivo, que puede incluso precisar de la realización de un trasplante hepático<sup>66</sup>.

Para estos pacientes se recomienda pérdida gradual de peso<sup>67</sup> y adecuado control de los niveles de glucosa. El ácido ursodexosicólico puede reducir la esteatosis y normalizar las enzimas hepáticas, pero sin alterar la fibrosis<sup>68</sup>.

### **3. Cirrosis.**

Cirrosis: existe una incidencia aumentada de cirrosis en los pacientes diabéticos, a la cual se puede llegar a través de la NASH<sup>69</sup>, que aunque tradicionalmente no se le concedía mayor importancia y se la consideraba como una entidad benigna, se ha documentado grados severos de fibrosis en la biopsia hepática de hasta la mitad de estos pacientes, así como cirrosis bien documentada hasta en una cuarta parte de los mismos, por lo que no existe ninguna duda que la NASH puede evolucionar a estadios más severos de enfermedad hepática, sin que aún se conozcan los factores que pueden incidir en esta progresión.



## **Trabajos que sugieren una relación entre la infección crónica por el virus de la hepatitis C y la diabetes mellittus.**

En 1994 Allison y col<sup>29</sup>. detectaron un aumento significativo de los casos de diabetes en pacientes cirróticos con anticuerpos frente al virus de la hepatitis C, al compararlos con pacientes cirróticos de otras causas; en el análisis estadístico, la magnitud de asociación entre la diabetes y la cirrosis por virus C fue de 10 (Intervalo de confianza del 95% de 3,4-29,3). Este estudio estimuló la realización de otros, abriéndose diversas posibilidades para la explicación de este fenómeno: por un lado la diabetes podría aumentar el riesgo de hepatitis C, en base al mayor riesgo derivado del aumento de prácticas sanitarias y extracciones sanguíneas en estos pacientes, cuando todavía se desconocía la existencia del virus. Por otro lado, como segunda posibilidad, no excluyente con la primera, la infección por virus C podría ejercer alguna acción diabetógena (directa o indirecta), mayor de la presente en las cirrosis por otras causas distintas del virus de la hepatitis C. En 1995, Gray y col<sup>70</sup>., estudiando a pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente con discreta elevación de transaminasas (atribuida clásicamente a la presencia de esteatosis

grasa hepática en sujetos diabéticos), observaron un incremento significativo de la prevalencia de anticuerpos para el virus de la hepatitis C, al compararlos con la población control; este hallazgo fue más acusado en pacientes diabéticos de origen afrocaribeño. Resultados similares se observaron al estudiar la prevalencia de hepatitis C en jóvenes diabéticos de raza egipcia<sup>71</sup>. En 1996 se publicaron otros dos artículos, demostrando una asociación entre la hepatitis crónica por virus C y la diabetes mellitus<sup>30,31</sup>. En el mismo año Simo R y col.<sup>72</sup>, estudiando a 176 pacientes diabéticos españoles (incluyendo a insulino y no insulino dependientes), detectaron una prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C de 11,5%, frente a 2,5% en el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas; la magnitud de asociación observada entre ambas patologías fue de 4,4 (intervalo de confianza del 95% de 2,6-7,2). La asociación no dependió del tipo de diabetes ni de sus complicaciones, procedimientos quirúrgicos o número de hospitalizaciones. Sin embargo, en aquellos diabéticos con antecedentes de transfusiones, el diagnóstico de hepatitis por virus C fue siempre previo al de diabetes. Dado que la hepatitis C cursa con una gran variedad de fenómenos autoinmunes<sup>73</sup>, no puede descartarse entre otras posibilidades, una afectación del páncreas endocrino mediada inmunológicamente. La presencia de linfadenopatías peripancreáticas<sup>74</sup> se ha asociado con las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C; ello sugiere la posibilidad de la presencia de una afectación autoinmune a nivel del páncreas en algunos casos, constituyendo otra hipótesis relacionada con la asociación entre ambas enfermedades. Otros trabajos<sup>75</sup> demuestran un incremento de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) en los pacientes con infección crónica por el virus C, mayor que el detectado en otras hepatopatías. Dicho factor está directamente relacionado con el grado de insulinoresistencia<sup>76</sup>, pudiendo constituir una razón para explicar la asociación entre

diabetes y cirrosis por virus C. Trabajos recientes<sup>77,78</sup> demuestran de nuevo una asociación entre diabetes y hepatitis C y sugieren una participación del virus (directa o indirecta) en la aparición de diabetes mellitus.

## **CARACTERISTICAS GENERALES DEL ESTUDIO**

## Ambito de estudio

El estudio se realizó con pacientes procedentes de la consulta externa de Aparato Digestivo y de Medicina Interna (CEMI-2) del hospital Comarcal de Riotinto de Huelva, durante el periodo comprendido entre Enero de 1997 y Mayo de 1999, en colaboración con el servicio de Laboratorio y Análisis Clínico de dicho hospital y una financiación de 250000 pts. procedente 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).

Area Norte de la provincia de Huelva (Area Sanitaria del Hospital de Riotinto ).

Cobertura: 77.856 habitantes.

## Diseño

Estudio prospectivo Caso-Control.

## Objetivos concretos.

1. Estudiar la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes cirróticos infectados por el virus C (Grupo I), comparándola con la de cirróticos no virus C (Grupo II).
2. Establecer la magnitud de asociación uni y multivariante entre virus C y diabetes.
3. Analizar la secuencia temporal de aparición de diabetes e infección por el virus C en aquellos pacientes que presenten ambas patologías.
4. Estudiar la prevalencia de hiperinsulinemia así como investigar la presencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos entre el grupo I y II, tras omitir a los pacientes diabéticos de ambos grupos
5. Adicionalmente se realizará un estudio caso-control para determinar la seroprevalencia de la infección por virus C en una cohorte de pacientes diabéticos comparándola con la de un grupo de similares características no diabéticos.

6. Establecer la magnitud de asociación uni y multivariante entre el virus C en no diabéticos y la hiperinsulinemia.

## **MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.**



## Pacientes.

### 1. Criterios de inclusión.

Estudio de una muestra representativa de pacientes cirróticos del área del Hospital de Ríotinto, dividiéndola en dos grupos principales:

1. Grupo I: pacientes con cirrosis por el virus C de la hepatitis.
2. Grupo II: pacientes con cirrosis por causas distintas del virus C de la hepatitis.

A efectos del estudio, también se analizó el subgrupo de pacientes cirróticos no diabéticos:

1. Subgrupo Ia: pacientes no diabéticos con cirrosis por el virus de la hepatitis C.
2. Subgrupo Ib: pacientes no diabéticos con cirrosis por causas distintas del virus C de la hepatitis.

## 2. Protocolo de recogida de datos.

Se realizó un protocolo estandarizado a la totalidad de los pacientes de la muestra, incluyendo los siguientes datos:

- a. Datos de filiación: edad, sexo.
- b. Antecedentes familiares de diabetes mellitus.
- c. Datos de anamnesis: hábitos personales, incluyendo consumo de alcohol y el antecedente de adicción a drogas por vía parenteral; antecedentes y fecha de transfusión de hemoderivados. Diagnóstico previo de diabetes así como tratamiento y tiempo de evolución de la enfermedad; patología asociada, tipo de diabetes, tratamiento habitual, incluyendo a aquellos pacientes que recibieran medicación inductora de insulinoresistencia o hiperinsulinemia; terapia o no con interferon.
- d. Datos antropométricos: peso (kg), talla (cm), medidos en báscula y tallímetro previamente calibrado. Índice de masa corporal (IMC, en  $\text{Kg}/\text{m}^2$  de talla), perímetro de cintura (PCI, cm) y de cadera (PCA, cm) e índice cintura/cadera. El perímetro de cintura se definió como el mínimo perímetro entre la región umbilical y los arcos costales inferiores; el perímetro de cadera se midió a la altura de los trocánteres mayores.

e. Datos analíticos: glucemia e insulinemia basales, GOT, GPT, FA, GGT, bilirrubina total y fracción directa, amilasemia, ferritina sérica, serología para VHB, VHC y VIH y anticuerpos anti-islotos pancreáticos en pacientes cirróticos no diabéticos. Además como parte del estudio del paciente cirrótico y para calcular el índice de Child-Pugh se realizaba determinación de estudio de coagulación, proteinograma, alfafetoproteína y ecografía abdominal.

### 3. Criterios para el diagnóstico de diabetes:

- Diagnóstico previo o tratamiento habitual con hipoglucemiantes orales, ascarbosa o insulina.
- Para casos sin diagnóstico previo: valores de glucemia basal de 140 mg/dl o mayores, en sangre venosa, en más de 2 determinaciones.

### 4. Criterios de hiperinsulinemia:

- Valores de insulinemia basal iguales o superiores al percentil 90% de una muestra piloto, extraída de la población general, correspondientes a 11  $\mu\text{U/ml}$ . Las determinaciones de insulinemia se realizaron por el método de enzimoanálisis (EIA).

El resto de parámetros analíticos se consideraron patológicos cuando estaban fuera del rango de normalidad de los valores de referencia suministrados por el servicio de análisis clínicos.

## 5. Criterios para el diagnóstico de cirrosis hepática:

- Diagnóstico anatomopatológico y/o datos clínico-biológicos compatibles, empleando la clasificación pronóstica de Child-Pugh.

## 6. Criterios para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C:

- Screening: 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 muestras en las que el cociente muestra/punto de corte era mayor de 1.
  
- Confirmación: para la confirmación en 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.
  
- Se consideraron positivas las muestras que presentaron reactividad frente al menos dos antígenos, en cuyo caso se efectuaba estudio del VHC mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) en suero mediante amplificación genética de la región 5' UTR (no codificante) mediante Nested PCR, con un límite de detección de 100 copias. Las muestras de suero a analizar se congelaron a -30°C hasta su procesamiento.

## 7. Criterios de exclusión:

- En el grupo de pacientes con cirrosis por virus C se excluía 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 excluyeron pacientes con enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana, así como aquellos que pudieran presentar cualquier condición clínico-patológica que alterase el metabolismo de la glucosa (hemocromatosis, glucogenosis, pancreatitis crónica....etc).

Todas las determinaciones analíticas se realizaban con los pacientes en ayunas, siendo la cena del día anterior lo último ingerido por el enfermo previo a la extracción.

## ESTUDIO ESTADISTICO

Diseño prospectivo. Población de estudio: pacientes cirróticos por virus C y otras causas, del área de influencia del Hospital de Ríotinto. Muestra: pacientes cirróticos de la Unidad de Digestivo. Muestreo consecutivo no probabilístico. Se estudiarán dos grupos de pacientes: grupo I (cirrosis por virus C) y grupo II (cirrosis por otras causas).

1. Cálculo del tamaño muestral: se determinó para probar un valor de “odds ratio” entre VHC y diabetes mellitus de la menos 3 (según referencias de otros estudios), para un error  $\alpha=0,05\%$  y una potencia estadística del 95%.
  
2. Variables en estudio ( incluyendo unidad de medida y tipo de variable ):
  - Edad (continua).
  - Sexo (dicotómica).
  - Antecedentes familiares de diabetes mellitus: presencia/no presencia de esta enfermedad en padres o hermanos (dicotómica).
  - Etilismo crónico: ingesta crónica de más de 80 grs de etanol diarios los hombres y 40 las mujeres (dicotómica).
  - Antecedentes de ADVP (dicotómica).
  - Diabetes Mellitus (dicotómica).
  - Tratamiento habitual con insulina (dicotómica).
  - Presencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos (dicotómica).
  - Peso: en Kg (continua).



- Talla: en cm (continua).
- Índice de masa corporal (IMC): Kg/m<sup>2</sup> de talla (continua).
- Perímetro de cintura (PCI): en cm (continua).
- Perímetro de cadera (PCA): en cm (continua).
- Estadío Child-Pugh: A 5-6 puntos, B 7-9 puntos, C 10-15 puntos. (cualitativa ordinal).
- Ac HBc (dicotómica).
- Insulinemia basal: en  $\mu$ U/ml (continua).
- Hiperinsulinemia: presencia/ausencia de valores iguales o superiores a 11  $\mu$ U/ml (dicotómica).
- Ferritina plasmática: en ng/ml (continua).
- Antecedentes de tratamiento con interferón (dicotómica).
- Tratamiento con fármacos inductores de resistencia a la insulina (dicotómica).

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 expresarán como media y rango.

La comparación entre ambos grupos principales se realizará mediante la t de Student o el test de Mann Whitney para variables cuantitativas y la prueba de Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Se calculará la magnitud de asociación univariante entre VHC y diabetes mellitus (“odds ratio”), expresando los resultados con intervalo de confianza del 95%. Semejantes cálculos se realizaron comparando ambos grupos tras omitir a los pacientes diabéticos.

3. Se realizó un análisis de regresión logística univariante en la totalidad de la muestra, analizando la magnitud de asociación (“odds ratio”) entre las diferentes variables y la presencia de diabetes mellitus, con sus correspondientes intervalos de confianza. Seguidamente se realizará un análisis de regresión logística multivariante (conjunto de grupos I y II), con el objetivo de detectar si el VHC se asocia o no a la presencia de diabetes mellitus; en este análisis se evaluarán otras variables confundentes (incluyendo la presencia o no de tratamiento previo con interferón); se calculará la magnitud de asociación entre VHC y diabetes mellitus e intervalos de confianza, según regresión logística.
4. Se realizó un análisis de regresión logística univariante en la suma de los subgrupos Ia y Ib (pacientes cirróticos no diabéticos), analizando la magnitud de asociación (“odds ratio”) entre las diferentes variables y la presencia de cirrosis por el virus C de la hepatitis, con sus correspondientes intervalos de confianza. Seguidamente realizamos un análisis multivariado, reflejando el modelo final para el análisis de los factores asociados a la cirrosis por el virus C de la hepatitis, siguiendo el método “paso a paso”.
5. Se realizará un análisis de regresión logística multivariante (conjunto de grupos I y II, omitiendo los pacientes diabéticos), con el objetivo de detectar si el VHC se asocia o no a la presencia de hiperinsulinemia; en este análisis se evaluarán otras variables confundentes (incluyendo la presencia o no de tratamiento previo con interferón, glucemia basal, edad, variables antropométricas, etc.); se calculará la magnitud de

asociación multivariante entre VHC y la hiperinsulinemia e intervalos de confianza, según regresión logística.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico R SIGMA. Se consideraron significativos los resultados con una  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

## CARACTERISTICAS GENERALES

Se incluyeron 50 pacientes en el grupo I y 50 pacientes en el grupo II.

Características generales del grupo de pacientes con cirrosis por virus C  
(n=50)

Variables	Media	IC 95%
Edad	58.7	54.0 - 63.3
Mujeres (%)	36	23.3 - 50.9
A.F. DMNID (%)	14	6.3 - 27.4
A.P. ADVP (%)	20	10.5 - 31.4
DMNID (%)	36	23.7 - 49.9
Insulinoterapia (%)	2	0.1 - 12.1
Peso (kg)	73.2	70.2 - 76.3
Talla (cm)	161.9	159.4 - 164.4
IMC (kg/m <sup>2</sup> de talla)	28.2	27 - 29.4
PCI (cm)	92.7	89.1 - 96.4
PCA (cm)	100.4	99.0 - 105.4
Child A (%)	80	71.8 - 87.4
Child B (%)	14	9.6 - 22.5
Child C (%)	6	4.1 - 13.5
Insulinemia basal (uU/ml)	23.5	20.7 - 26.2
Hiperinsulinemia (%)	92	81.8 - 97.4
Ferritina plasmática (ng/ml)	137.7	110.6 - 164.8
A.T. I. (%)	32	21.9 - 42.1
Fármacos que inducen RI (%)	20	12.3 - 33.4

A.F.DMNID: presencia de antecedentes familiares de DMNID (padre, madre o hermanos; A.P.ADVP: antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; A.T. I.: antecedentes de tratamiento con Interferón (IFN); RI: resistencia a la insulina. IMC: índice de masa corporal.

Características generales del grupo de pacientes con cirrosis por otras etiologías distintas al virus C (n=50).

VARIABLES	Media	IC 95%
Edad	60.6	57.8 - 63.4
Mujeres (%)	16	7.2 - 28.5
A.F. DMNID (%)	30	18.6 - 43.7
Etilismo crónico (%)	74	60.6 - 84.7
DMNID (%)	18	9.7 - 30.1
Insulinoterapia (%)	8	18.6 - 43.7
Peso (kg)	73.9	70.7 - 77.0
Talla (cm)	161.1	159.2 - 163.0
IMC (kg/m <sup>2</sup> talla)	28.5	27.5 - 29.7
PCI (cm)	97.3	94.1 - 100.5
PCA (cm)	96.2	93.2 - 99.2
Child A (%)	68	54.2 - 79.8
Child B (%)	20	11.7 - 32.1
Child C (%)	12	3.7 - 24.1
Ac HBc (%)	14	3.3 - 27.4
Insulinemia basal (uU/ml)	16.2	13.4 - 19.0
Hiperinsulinemia (%)	62	48 - 74.6
Ferritina plasmática (ng/ml)	87.6	61.8- 113.8
A.T. I. (%)	1	0.1 - 8.5
Fármacos que inducen RI (%)	48	34.7 - 61.9

A.F.DMNID: presencia de antecedentes familiares de DMNID (padre, madre o hermanos; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; A.T. I. : antecedentes de tratamiento con Interferón (IFN); RI: resistencia a la insulina. IMC: índice de masa corporal.

Características generales del grupo de pacientes con cirrosis por virus C no diabéticos (n=32)

VARIABLES	Media	IC 95%
Edad	54.4	48.3 - 60.6
Mujeres (%)	31	17.1 - 48.7
A.F. DMNID (%)	9.4	2.4 - 23.4
A.P. ADVP (%)	34.4	19.6 - 51.9
Peso (kg)	72.9	69.5 - 76.3
Talla (cm)	163.6	160.5 - 166.7
IMC (kg/m <sup>2</sup> talla)	27.6	26.1 - 29.1
PCI (cm)	92.7	88.6 - 96.8
PCA (cm)	101.8	98.1 - 105.5
Child A (%)	96.9	85.5 - 99.8
Child B (%)	0	0 - 0
Child C (%)	3.1	0.16 - 14.5
Insulinemia basal (uU/ml)	21.5	18.6 - 24.4
Hiperinsulinemia (%)	87.5	72.5 - 95.9
Ferritina plasmática (ng/ml)	123.3	94.1 - 152.5
A.T. I. (%)	40.6	24.8 - 58.1
Fármacos que inducen RI (%)	9.4	2.5 - 23.4

A.F.DMNID: presencia de antecedentes familiares de DMNID (padre, madre o hermanos; A.P.ADVP: antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; A.T. I.: antecedentes de tratamiento con Interferón (IFN); RI: resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal.



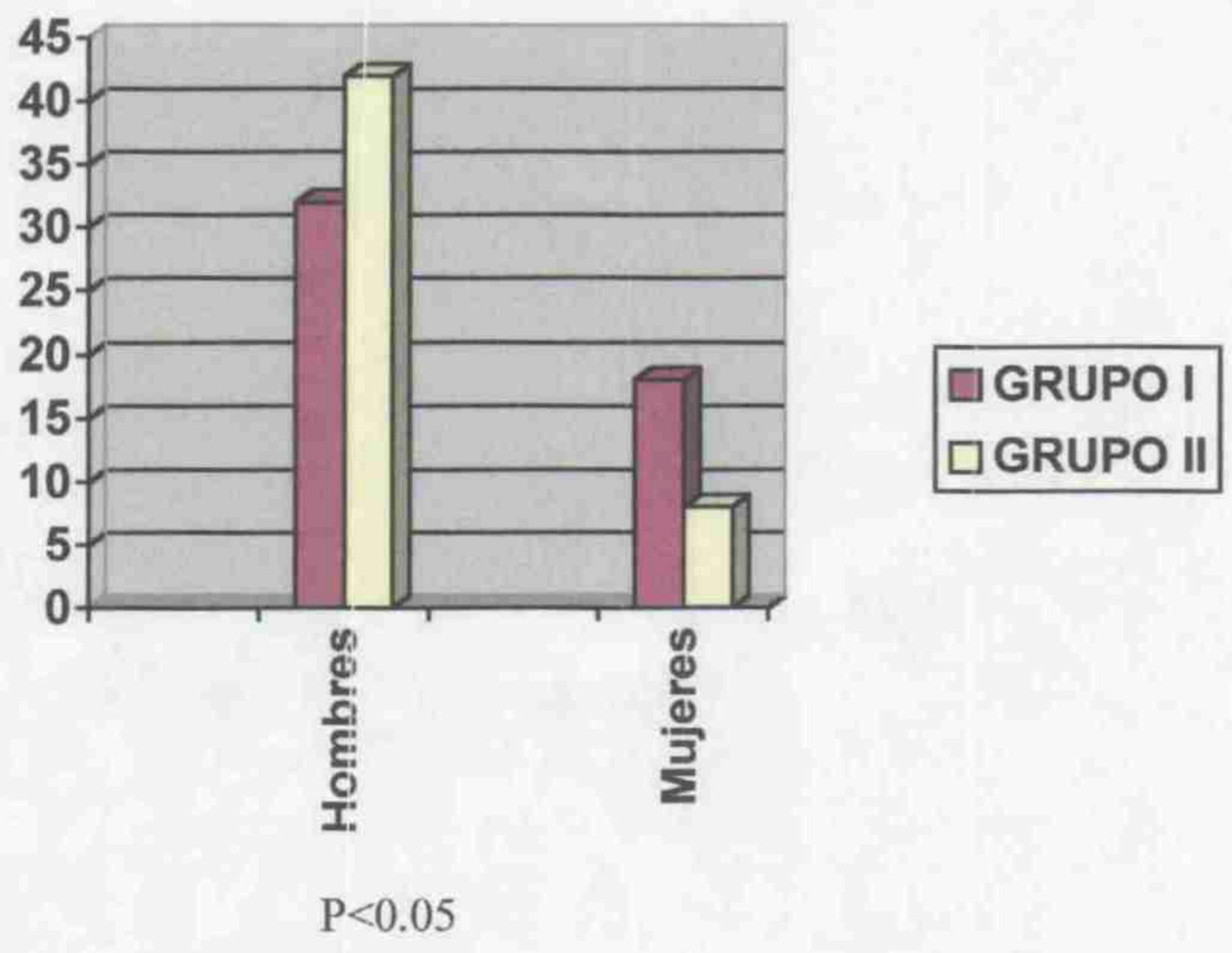
Características generales del grupo de pacientes con cirrosis por otras causas diferentes del virus C, no diabéticos (n=41)

VARIABLES	Media	IC 95%
Edad	59.5	56.3 - 62.7
Mujeres (%)	19.5	9.5 - 33.7
A.F. DMNID (%)	27	15 - 41.8
Etilismo crónico (%)	70.7	55.6 - 83.1
Peso (kg)	74.2	70.8 - 77.7
Talla (cm)	161.3	159.4 - 163.2
IMC (kg/m <sup>2</sup> talla)	28.4	27.3 - 29.5
PCI (cm)	97.5	94.1 - 100.9
PCA (cm)	102.9	100 - 105.8
Child A (%)	65.9	50.5 - 79.1
Child B (%)	17.1	7.8 - 30.9
Child C (%)	17.1	7.8 - 30.9
Ac HBc (%)	16.8	5 - 31.8
Insulinemia basal (uU/ml)	14	10 - 18
Hiperinsulinemia (%)	56.1	40.8 - 70.6
Ferritina plasmática (ng/ml)	67.7	45.3 - 87.7
A.T. I. (%)	0	0 - 0
Fármacos que inducen RI (%)	34.2	20.9 - 49.5

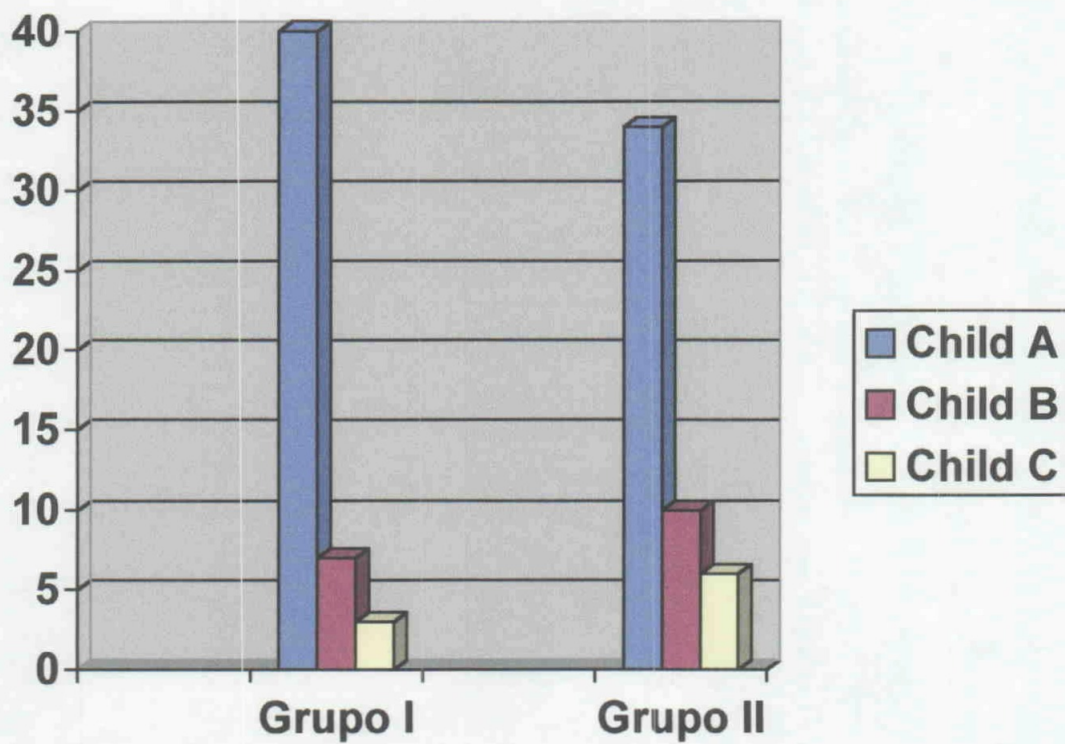
A.F.DMNID: presencia de antecedentes familiares de DMNID (padre, madre o hermanos; A.P.ADVP: antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; A.T. I.: antecedentes de tratamiento con Inter-ferón (IFN); RI: resistencia a la insulina. IMC: índice de masa corporal.

A continuación se realiza la comparación de las diferentes variables entre los pacientes de los grupos I y II:

	Grupo I (n=50)	Grupo II (n=50)	
Edad media (años)	58.66±16.22	60.80±10.05	P=0.43 (ns).

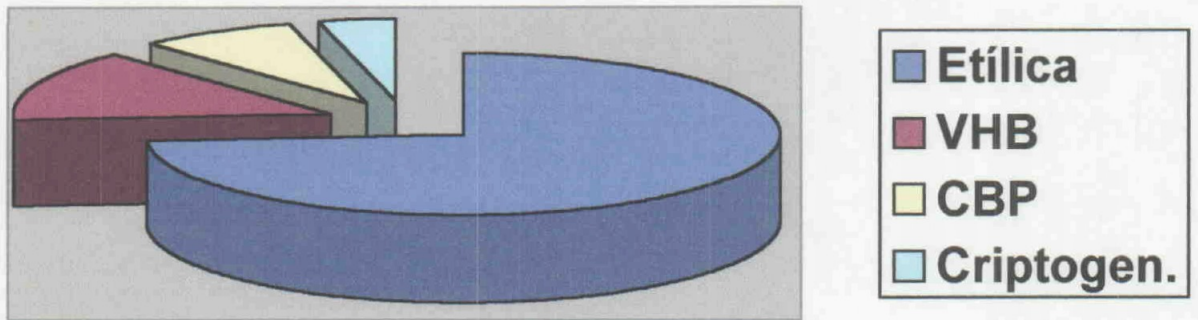


Clasificación de los pacientes de los grupos I y II según estadio de Child-Pugh.



P= NS

## Etiología de la cirrosis en los pacientes del grupo II.



- Etílica = 37 casos.
- VHB = 7 casos.
- CBP = 4 casos.
- Criptogenética = 2 casos.

## Patología asociada y otras incidencias:

- Grupo I: 2 pacientes padecían además enfermedad por reflujo gastroesofágico y 1 enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

A lo largo del seguimiento un paciente fue diagnosticado de hepatocarcinoma y otro presentó episodio de hemorragia digestiva alta por ruptura de varices esófago-gástricas.

- Grupo II: 1 paciente padecía además enfermedad ulcerosa gastro-duodenal.

A lo largo del seguimiento un paciente fue diagnosticado de hepatocarcinoma y 5 presentaron episodio de hemorragia digestiva alta por ruptura de varices esófago-gástricas.

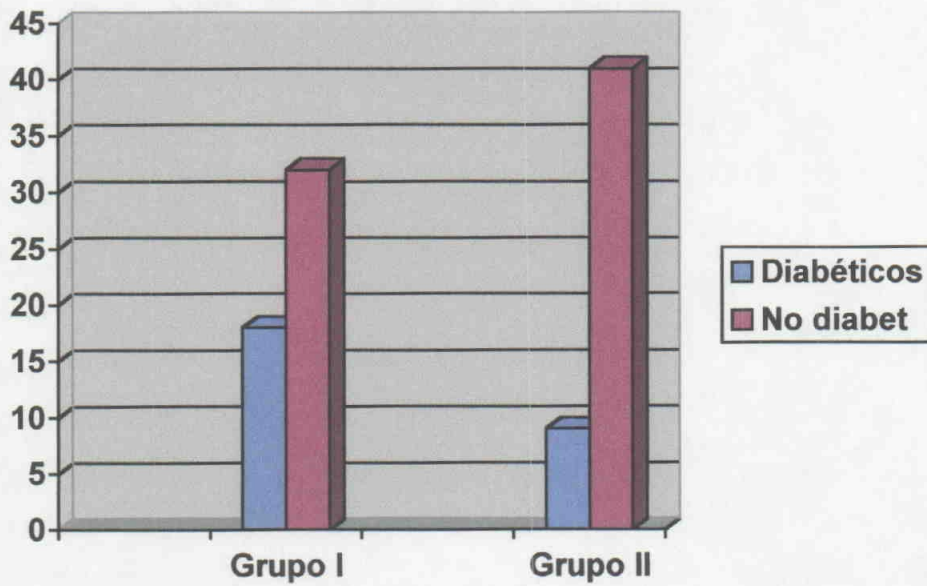
## Factor de riesgo para la transmisión del VHC dentro del grupo I:

- Postransfusional: 19 casos.
- Percutánea (adicción a drogas por vía parenteral, tatuajes): 10 casos.
- Esporádica: 21 casos.

Porcentaje de diabéticos en ambos grupos (tabla y gráfico).

	Frecuencia	Proporción
GRUPO I	18/50	0.36
GRUPO II	9/50	0.18

$P < 0.05$



$P < 0.05$

Características de los pacientes diabéticos de ambos grupos según estadio de su cirrosis y factor de riesgo/etiología de la misma.

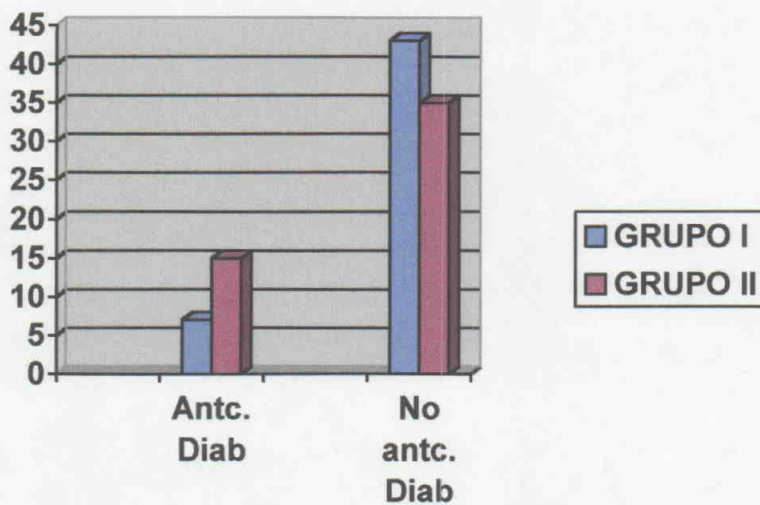
		GRUPO I	GRUPO II
	A	16	6
Child-Pugh	B	2	2
	C	0	1
Posttransfusional		6	-
Percutánea		0	-
Esporádica		12	-
Etílica		-	7
VHB		-	1
CBP		-	1
Criptogenética		-	0



Porcentaje de pacientes en ambos grupos con antecedentes familiares de diabetes mellitus en parientes de primer grado. (tabla y gráfico).

	FRECUENCIA	PROPORCION
GRUPO I	7/50	0.14
GRUPO II	15/50	0.30

P<0.05



P<0.05



Comparación de las diferentes variables antropométricas entre los pacientes de los grupos I y II.

	GRUPO I	GRUPO II	P
TALLA (cms)	161.90 $\pm$ 8.84	161.39 $\pm$ 6.84	N.S.
PESO (Kgs)	73.21 $\pm$ 10.77	73.84 $\pm$ 11.28	N.S.
CINTURA (cms)	92.73 $\pm$ 12.81	97.21 $\pm$ 11.76	N.S.
CADERA (cms)	100.04 $\pm$ 13.25	96.12 $\pm$ 11.34	N.S.
INDICE CINTURA/CADER.	0.92	1.01	N.S.

Valores de insulinemia basal y ferritina sérica de los cirróticos de ambos grupos.

	GRUPO I	GRUPO II	
Insulinemia basal ( $\mu$ U/ml)	23.46 $\pm$ 9.73	16.20 $\pm$ 9.97	P<0.05
Ferritina sérica (ng/ml)	137.69 $\pm$ 95.19	87.64 $\pm$ 95.80	P<0.05

A la vista de estos resultados, con un porcentaje significativamente mayor de diabéticos en el grupo I así como niveles mayores de insulinemia basal y ferritina sérica en dicho grupo, se han estudiado los siguientes parámetros dentro de los pacientes no diabéticos de ambos grupos:

- Edad.
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus.
- Glucemia basal.
- Talla.
- Peso.
- Cintura.
- Cadera.
- IMC.
- Sexo.
- Estadío de Child-Pugh.
- Insulinemia basal.
- Hiperinsulinemia.
- Ferritina sérica.
- Fármacos que inducen resistencia insulínica.

Comparación de las diferentes variables dentro de los pacientes no diabéticos de ambos grupos.(Grupo Ia, n=32; Grupo Ib, n=41).

Variables	Grupo Ia Media (IC 95%)	Grupo Ib Media (IC 95%)	p
Edad	54.4 (48.3 - 60.6)	59.5 (56.3 - 62.7)	NS*
Mujeres (%)	31 (17.1 - 18.7)	19.5 (9.5 - 33.7)	<0.04†
A.F. DMNID (%)	9.4 (2.4 - 23.4)	27 (15 - 41.8)	<0.05§
Glucemia basal (mg/dl)	102.2 (88.4-112.6)	103.7 (83-123)	NS*
Peso (kg)	72.9 (69.5 - 76.3)	74.2 (70.8 - 77.7)	NS*
Talla (cm)	163.6 (160.5 - 166.7)	161.3 (159.4 - 163.2)	NS*
IMC (kg/m <sup>2</sup> talla)	27.6 (26.1 - 29.1)	28.4 (27.3 - 29.5)	NS*
PCI (cm)	92.7 (89.1 - 96.4)	97.5 (94.1 - 100.9)	<0.08*
PCA (cm)	101.8 (98.1 - 105.5)	102.9 (100 - 105.8)	NS*
Child A (%)	96.9 (85.6 - 99.9)	65.9 (50.5 - 79.1)	<0.001†
Child C (%)	3.1 (0.2 - 14.5)	17.1 (7.8 - 30.9)	<0.07§
Insulinemia basal (uU/ml)	21.5 (18.6 - 24.4)	14 (10 - 18)	<0.001*
Hiperinsulinemia	87.5 (72.5 - 95.9)	56.1 (40.8 - 70.6)	<0.01†
Ferritina plasmática (ng/ml)	123.3 (94.1 - 152.5)	67.7 (45.3 - 87.7)	<0.01*
Fármacos que inducen RI (%)	9.4 (2.5 - 23.4)	34.2 (30.7 - 57.9)	<0.01§

A.F.DMNID: presencia de antecedentes familiares de DMNID (padre, madre o hermanos); A.P.ADVP: antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; RI: resistencia a la insulina. IMC: índice de masa corporal.\* = t de Student; † =  $\chi^2$ ; § = prueba exacta de Fisher.

## OTROS RESULTADOS:

- El valor medio de amilaseemia en los pacientes del grupo I fue de  $90.54 \pm 9.53$  frente a  $92.68 \pm 11.64$  en el grupo II, NS.
- Ninguno de los 32 pacientes no diabéticos del grupo I, así como tampoco ninguno de los 41 pacientes no diabéticos del grupo II presentaron positividad para la presencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos.
- Dentro del grupo I, 16 pacientes habían recibido tratamiento con interferón alfa a dosis de 3 MU por vía subcutánea 3 veces en semana entre 12 y 48 semanas, habiendo finalizado el tratamiento en el momento de inclusión en este estudio. Dentro de este

grupo 3 pacientes presentaban diabetes mellitus (18.75%), incluso inferior al porcentaje del total de diabéticos de dicho grupo.

- Dentro del grupo II, sólo un paciente infectado por el virus B de la hepatitis había recibido previo a su inclusión en el estudio interferón alfa a dosis de 5 MU 3 veces en semana durante 24 semanas. No presentaba diabetes mellitus.
- Los pacientes diabéticos del grupo I recibían el siguientes tratamiento: 1 insulina y 17 antidiabéticos orales frente a 4 insulina y 5 antidiabéticos orales en los diabéticos del grupo II.
- Dentro del grupo I 10 pacientes recibían tratamiento con diuréticos o bloqueantes no selectivos de los receptores beta adrenérgicos, fármacos que pueden aumentar la resistencia a la insulina (20%) frente a 24 pacientes del grupo II (48%),  $p < 0.05$ .

Seguidamente realizamos un análisis de regresión logística univariada, para conocer la magnitud de asociación de las diferentes variables con la cirrosis por virus C en pacientes no diabéticos. (n=73).

Variables	"Odds Ratio"	IC 95%	p
Edad	0.98	0.94 - 1.01	NS
Hombres/Mujeres	0.53	0.18 - 1.56	NS
A.F. DMNID	0.28	0.07 - 1.12	<0.08
Peso (kg)	0.99	0.95 - 1.03	NS
Talla (cm)	1.04	0.98 - 1.11	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> talla)	0.95	0.84 - 1.07	NS
PCI (cm)	0.97	0.92 - 1.00	<0.09
PCA (cm)	0.99	0.94 - 1.04	NS
Child-Pugh	1.58	0.06 - 0.77	NS
Insulinemia basal (uU/ml)	1.10	1.04 - 1.17	<0.01
Ferritina plasmática (ng/ml)	1.01	1.00 - 1.02	<0.03
Fármacos que inducen RI	0.20	0.05 - 0.77	<0.03

IMC; índice de masa corporal; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; RI: resistencia a la insulina.

En la siguiente tabla se muestra el análisis de regresión logística multivariante entre los pacientes no diabéticos de ambos grupos, para averiguar qué variables se asocian a la presencia de virus C (n=73):

## VARIABLES ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE VHC.

VARIABLE	COEF. REGR	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad (años)	-0.0538	0.95(0.91-1.0)	N.S.
SEXO	-1.9424	0.22(0.04-1.2)	<0.05
CINTURA	-0.0195	0.31(0.03-1.3)	N.S.
Insulinemia	0.1554	1.40(1.10-1.6)	<0.001
Ferritina	0.0093	1.21(1.0-1.42)	<0.05
Farmacos RI	-1.5982	0.29(0.04-1.2)	N.S.

Resultados expresados tras corrección con índices antropométricos.



Así mismo realizamos una ecuación de regresión lineal simple entre todos los pacientes de la muestra, para conocer de qué parámetros dependen los valores de insulinemia basal(n=100):

### Factores que influyen en los valores de insulinemia basal:

Variable	Coef. Rgre. (IC 95%)	t	P
Edad	0.18 (0.06-0.28)	2.04	<0.05
Sexo	-1.84(-1.53-7.3)	1.29	N.S.
Cintura	-0.09(-0.05-3.9)	1.13	N.S.
Ferritina	0.01(0.01-5.92)	1.06	N.S.
VHC	8.59(5.62-13.7)	4.68	<0.001
Farmacos RI	4.33(1.10-5.94)	0.45	N.S.
Interferón	-0.61(-0.3-2.18)	0.37	N.S.

En la ecuación de regresión lineal múltiple confirmamos estos resultados, incluyendo además como variable a la glucemia basal:

VARIABLE	COEF. REG. (IC 95%)	t	P
Edad	0.15(0.03-0.24)	2.01	<0.05
Sexo	3.2(2,79-8.47)	2.28	N.S.
Glucemia	0.14(0.02-0.26)	2.29	<0.05
VHC	9.03(6.28-14.1)	5.18	<0.0001
Farmacos RI	1.82(0.75-3.84)	1.41	N.S.
Ferritina	0.01(0.01-4.73)	0.02	N.S.

La siguiente tabla expresa la selección del mejor modelo para el análisis de los factores asociados a la insulinemia basal en pacientes no diabéticos (n=73). Regresión lineal múltiple.

VARIABLES	Coef. Regr.	IC 95%	t	p
Edad	0.147	0.06 ; 0.284	2.04	<0.05
Hombres/Mujeres	2.905	-1.535 ; 7.325	1.29	NS
Child-Pugh	1.812	-1.338 ; 4.962	1.13	NS
Cirrosis por virus C	9.683	5.623 ; 13.743	4.68	<0.01
Glucemia basal (mg/dl)	0.143	0.021 ; 0.265	2.29	<0.03
Fármacos que inducen RI	1.107	-3.73 ; 5.947	0.45	NS

Coefficiente de determinación ( $R^2$ ) = 0.35 ;  $p < 0.000001$

RI: resistencia a la insulina. Resultados expresados tras corrección con índices antropométricos

Finalmente para calcular la magnitud de asociación de las diferentes variables con la diabetes mellitus, se realizó un análisis de regresión logística univariada en la totalidad de la muestra (n=100).

Variables	"Odds Ratio"	IC 95%	p
Edad	1.07	1.00 - 2.40	<0.01
Hombres/Mujeres	1.56	0.59 - 4.00	NS
A.F. DMNID	1.80	0.70 - 4.90	NS
Etilismo crónico	0.75	0.30 - 1.9	NS
Peso (kg)	0.99	0.96 - 1.04	NS
Talla (cm)	0.95	0.89 - 1.00	<0.09
IMC (kg/m <sup>2</sup> talla)	1.07	0.95 - 1.19	NS
PCI (cm)	0.99	0.96 - 1.10	NS
PCA (cm)	0.99	0.95 - 1.04	NS
Cirrosis por VHC	2.60	1.02 - 6.46	<0.05
Child-Pugh	0.77	0.35 - 1.70	NS
Ac HBc	0.39	0.10 - 1.45	NS
Insulinemia basal (uU/ml)	1.08	1.03 - 2.32	<0.01
Ferritina plasmática (ng/ml)	1.01	1.00 - 1.02	<0.03
Fármacos que inducen RI	2.64	1.04 - 6.70	<0.05
A.T. I.	1.90	0.50 - 7.20	NS

VHC: virus C; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; IMC: índice de masa corporal; A.T.I.: antecedentes de tratamiento con Interferón (IFN); RI: resistencia a la insulina.

Por último realizamos un análisis de regresión logística multivariado de todos los pacientes de la muestra para estudiar las variables que se asocian de manera independiente al riesgo de padecer diabetes mellitus:

### Factores que influyen en la aparición de diabetes mellitus.

VARIABLE	COEF. REGR.	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad	0.0583	1.06(1.13-2.28)	<0.05
Sexo	0.4282	1.54(0.33-7.15)	N.S.
Cintura	-0.0101	0.96(0.87-1.05)	N.S.
Insulinemia	0.0578	1.07(1.01-1.13)	<0.05
Ferritina	0.0076	1.01(1.00-1.01)	<0.01
VHC	1.3863	3.96(1.04-15.1)	<0.05
Interferon	1.2415	3.50(0.38-32.8)	N.S.
Farmacos RI	2.1187	8.27(1.88-36.5)	N.S.

En la siguiente tabla se estudió la magnitud de asociación de las diferentes variables con la diabetes mellitus, mediante un modelo de regresión logística multivariante pero excluyendo del mismo a la insulinemia basal y la ferritina plasmática (n=100).

VARIABLES	Coef. Regr.	"Odds Ratio"	IC 95%	p
Edad	0.085	1.09	1.01 - 1.17	<0.01
Hombres/Mujeres	0.428	1.54	0.33 - 7.15	NS
Talla (cm)	-0.04	0.96	0.87 - 1.05	NS
Cirrosis por virus C	1.38	3.96	1.04 - 15.13	<0.05
Child-Pugh	-1.13	0.32	0.10 - 1.03	NS
Fármacos que inducen RI	2.11	8.27	1.88 - 36.5	<0.01
A.T. Interferón	1.24	3.50	0.38 - 32.8	NS

Razón de verosimilitud = 47.5 ; gl = 7 ; p<0.00000004

VHC: virus C; PCI: perímetro de cintura; PCA: perímetro de cadera; A.T.I: antecedentes de tratamiento con Interferón (IFN); RI: resistencia a la insulina.

Adicionalmente realizamos un estudio caso-control para conocer la prevalencia de anti-VHC en una cohorte de sujetos diabéticos, comparada con no diabéticos:

	Diabéticos (n=345)	No Diabéticos(n=345)	P
Edad(años)	65.43±8.72	62.21±9.14	N.S.
Hombre/mujer	160/185	179/166	N.S.
Anti-VHC	11/345= 3,2%.	3/345=0.86%	<0.03

Para finalizar los resultados, tan sólo se pudo establecer una relación temporal entre contagio por VHC y diagnóstico de diabetes mellitus en 6 pacientes que habían recibido transfusiones, y en todos ellos el antecedente transfusional fue previo al diagnóstico de diabetes con una media de 17 años (rango: 12-27 años).



## DISCUSSION

Es conocido que los pacientes con cirrosis hepática tienen una prevalencia más alta de diabetes mellitus frente a pacientes sin hepatopatía, pero además estudios preliminares sugieren que el VHC<sup>79,80</sup> podría ser un factor de riesgo adicional para desarrollar esta enfermedad.

Los resultados de este trabajo arrojan 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, diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0.05$ . Estos resultados concuerdan con los de otros autores como Mason et al.<sup>81</sup>, que encuentran una prevalencia del 21% de diabetes mellitus en pacientes infectados por VHC frente al 12% entre los que lo están por VHB, así como con los de otros autores<sup>82-85</sup>, que encuentran una prevalencia mayor de la esperada en pacientes diabéticos de infección por virus C, frente a la población no diabética.

Podría ocurrir que las características de los pacientes del grupo I fuesen de mayor riesgo para desarrollar diabetes que las del grupo II: así es conocido el riesgo aumentado de desarrollar diabetes con la edad, pero en nuestro trabajo no existen diferencias en la edad de ambos grupos ( $58.66 \pm 16.22$  vs  $60.80 \pm 10.05$ , ns.). La proporción de mujeres en el grupo I es significativamente mayor que en el II, probablemente debido a que en este grupo la principal etiología de la cirrosis es el etilismo, hábito mucho más extendido entre la población masculina, máxime en un área rural como es de la que depende la población de

este estudio, no obstante aunque existen trabajos que encuentran una mayor prevalencia de diabetes juvenil en hombres, frente a mujeres en la diabetes del adulto, las diferencias son pequeñas y no creemos que justifiquen el mayor porcentaje de diabéticos en los cirróticos por VHC.

La obesidad<sup>86,87</sup> y la predisposición familiar<sup>88</sup> son factores que también aumentan el riesgo de aparición de diabetes, pero en este sentido no existen diferencias entre los parámetros antropométricos (talla, peso, cintura, cadera, índice de masa corporal) 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, tal y como se ha comentado en la introducción el hígado juega un papel fundamental en la homeostasis de la glucemia<sup>89-91</sup>, por lo que a pesar de que Antoniello et al.<sup>92</sup> no encuentren diferencias en el metabolismo de la insulina entre hígados cirróticos y sanos, el estadiaje de la cirrosis<sup>93,94</sup> y por tanto la reserva funcional hepática<sup>95,96</sup> 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 (el estudio se llevó a cabo en pacientes ambulatorios que acuden a revisiones protocolizadas por su enfermedad de base). Así pues descartados estos posibles factores de confusión, podemos afirmar que en nuestros pacientes cirróticos la prevalencia de diabetes mellitus es significativamente mayor en aquéllos cuya etiología es por infección debida al VHC.

Las alteraciones de la bioquímica hepática en la población diabética se han atribuido tradicionalmente a cierto grado de esteatosis hepática<sup>97</sup> por lo que se podría hipotetizar que durante el transcurso de su enfermedad el diabético tiene un riesgo aumentado de

contraer la infección por el VHC, debido a que están expuestos a mayor número de intervenciones médicas y exposiciones por vía parenteral<sup>98</sup>; comparando los grupos I y II, si exceptuamos los pacientes que reconocen una exposición percutánea (ADVP, tatuaje...) como factor de riesgo de adquisición del VHC, entre los cuales no se encuentra ningún diabético, no existen diferencias apreciables entre ambos grupos para exposiciones parenterales, pues como enfermedades asociadas se encuentran 2 ERGE y 1 EPOC en el grupo I frente a 1 úlcus G-D en el grupo II y además tan sólo 1 paciente recibe insulina en el grupo I frente a 4 en el grupo II, al igual que 1 frente a 5 presentaron hemorragia digestiva por ruptura de VE, es decir incluso los pacientes del grupo II tenían un riesgo mayor de exposiciones parenterales y actos médicos invasivos que los del grupo I.

También para confirmar el dato de que la secuencia es primero infección por VHC, y posterior desarrollo de diabetes y no al contrario, se encuentra el hecho de que aquellos diabéticos VHC + que referían antecedentes transfusional, que lógicamente debía coincidir con la adquisición de la infección viral, éste siempre precedió al diagnóstico de diabetes mellitus, en una media de 17 años (rango: 12-27) y nunca fue viceversa.

Entonces de forma obligada surge preguntarse el porqué los cirróticos infectados por VHC tienen este mayor riesgo de presentar diabetes mellitus a lo largo de su evolución. A la fecha ningún estudio evalúa los posibles mecanismos por los que el VHC predispone o desencadena la diabetes.

A diferencia de otros virus de la hepatitis, la historia natural de la infección por VHC presenta un porcentaje elevado de cronicidad<sup>99,100</sup>, con evolución a estadios de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. Pero no sólo es el hígado el único órgano diana patológico afecto en esta enfermedad, de tal forma que se han atribuido a la infección por VHC un buen número de manifestaciones extrahepáticas<sup>101-103</sup>. Entre estas condiciones

destacan por su asociación firmemente probada la crioglobulinemia mixta esencial<sup>104,105</sup> y la glomerulonefritis membranoproliferativa<sup>106</sup>, vasculitis mediadas inmunológicamente que mejoran tras el tratamiento para el VHC, pero también se incluyen otras como la porfiria cutánea tarda<sup>107</sup>, síndrome antifosfolípido<sup>108</sup>, la úlcera corneal de Mooren<sup>101</sup>, sialoadenitis<sup>109</sup>, linfomas no Hodgking de células B de bajo grado ..... como puede apreciarse entidades que no tienen común mecanismo patogénico. Así por lo tanto podría plantearse que bien el virus de forma directa<sup>110-112</sup> o mediado por mecanismos inmunológicos<sup>113</sup> podría provocar la destrucción de las células B de los islotes pancreáticos, con la posterior aparición de diabetes tal y como está probado con el virus Cosackie, con desarrollo de diabetes tipo I. La proteína P2-C del virus Cosackie B<sup>114</sup> muestra homología aminoterminal con la glutamato descarboxilasa, un antígeno presente en las células insulares del páncreas lo que desencadena una reacción autoinmune por mimetismo entre las proteínas virales y las del huésped. También puede aparecer diabetes mellitus durante la infección por rubeola congénita, adenovirus y cytomegalovirus, aunque en todas estas infecciones virales los pacientes poseen marcadores inmunológicos y antígenos de histocompatibilidad característicos. Así la diabetes tipo I se asocia a la presencia de anticuerpos frente a células de los islotes, mientras que tanto en nuestro trabajo como en otras referencias de la literatura la mayoría de pacientes son diabéticos no insulín-dependientes y los anticuerpos frente a células de los islotes raramente son detectables<sup>115</sup> (en nuestra serie no se han detectado en ningún caso). Si añadimos que nuestros pacientes presentan cifras elevadas de insulinemia basal, otra diferencia frente a los agentes virales antes citados, podemos concluir que la patogenia no es la misma y no podemos pensar en una destrucción de las células beta de los islotes de Langherans como factor responsable del desencadenamiento de diabetes mellitus. Además en el estudio

ecográfico realizado a todos los pacientes de nuestro estudio, tanto del grupo I como II no se apreció patología en páncreas siempre que fue posible visualizar éste y los valores de amilasa en ambos grupos no mostraron diferencias significativas.

Otra posibilidad que habría que investigar es si los pacientes cirróticos por VHC han recibido o reciben tratamiento que puede interferir en el metabolismo hidrocarbonado. Así el IFN alfa<sup>116</sup> (fármaco que detiene la replicación viral y puede evitar el desarrollo de formas avanzadas de hepatopatía) puede inducir hiperglucemia<sup>117,118</sup>, resultando en el desarrollo de diabetes tipo II o tipo I a través de la producción de anticuerpos anti-insulina<sup>119</sup>, o bien aumentar los requerimientos insulínicos de ésta<sup>120</sup>. No obstante los trabajos publicados en la literatura no encuentran una proporción diferente de diabéticos entre los pacientes infectados por el VHC tratados y no tratados con IFN, y Fattovich et al<sup>121</sup> encuentran sólo 10 pacientes que desarrollan diabetes de novo en un estudio retrospectivo de 11241 pacientes con hepatitis viral que fueron sometidos a tratamiento con IFN.

Nuestros resultados son similares al encontrar que en el grupo I 16 pacientes habían recibido tratamiento con IFN alfa, de los cuales sólo 3 presentaban diabetes mellitus (18.75%), porcentaje inferior al 36% de diabéticos del total del grupo, por lo que el tratamiento previo con IFN, salvo en casos puntuales, no parece ser el responsable del mayor riesgo que tienen estos enfermos de desarrollar una diabetes.

Otros grupos farmacológicos empleados con frecuencia en los pacientes cirróticos son los diuréticos y los bloqueantes no selectivos de los receptores beta adrenérgicos, los cuales pueden aumentar la resistencia periférica a la insulina<sup>122,123</sup>. Pero este “factor de riesgo diabetógeno” actuaría en el grupo II donde 24 pacientes toman fármacos que aumentan la resistencia insulínica (48%) frente a sólo 10 del grupo I (20%),  $p < 0.05$ , además en el

análisis de regresión logística, la toma de tales fármacos es una variable que no se asocia de forma estadísticamente significativa ni a la hiperinsulinemia, ni al riesgo de diabetes ni siquiera como factor que predice al VHC como etiología de la cirrosis.

Así pues, podemos resumir que el tratamiento farmacológico no explica la mayor predisposición diabética que tienen los cirróticos VHC +.

En cambio, observando nuestros resultados resulta evidente y llamativo que los valores de insulinemia basal en el grupo I ( $23.46 \pm 9.73$ ) son significativamente más altos que en el grupo II ( $16.20 \pm 9.97$ ),  $p < 0.05$ , incluso esto ocurre así una vez excluidos los pacientes diabéticos de ambos grupos, donde aunque descienden ligeramente los valores de insulinemia basal, aún se mantienen las diferencias significativas ( $21.47 \pm 8.26$  en grupo I vs  $14.46 \pm 8.89$  en grupo II,  $p < 0.05$ ), a pesar de tampoco existir diferencias en otros parámetros tales como edad, sexo, glucemia basal e índices antropométricos. Además en el análisis de regresión logística multivariante la presencia de valores elevados de insulinemia basal, fue una variable que se asoció de manera independiente y estadísticamente significativa a la presencia de VHC,  $p < 0.001$ , incluso también el análisis de regresión logística multivariante, estudiando los parámetros de los que depende la insulinemia basal, sólo encontramos asociación estadísticamente significativa con la edad ( $p < 0.05$ ), glucemia basal ( $p < 0.05$ ) y sobre todo con la presencia del VHC ( $p < 0.0001$ ).

De estos resultados y a la vista de los niveles más altos de insulinemia basal que presentan los cirróticos infectados por VHC, a igualdad de otras variables, podemos concluir que estos pacientes tienen una resistencia periférica a la insulina mayor que la que ocurre en otras hepatopatías lo que se traduce en tales niveles elevados y el mayor riesgo de presentar diabetes mellitus<sup>124,125</sup>. De hecho en el análisis de regresión logística de los

pacientes de toda la muestra la insulinemia basal se muestra como una variable asociada de manera estadísticamente significativa al riesgo de presentar diabetes mellitus.

Pero resuelta esta pregunta surge otra casi de forma inmediata: ¿ qué factor provoca el aumento de resistencia a la insulina y eleva los valores basales de la misma en los pacientes cirróticos por VHC?

La explicación la podemos encontrar también en los resultados de este estudio: los valores de ferritina sérica en los pacientes del grupo I son significativamente más elevados,  $137.69 \pm 95.19$  vs.  $87.64 \pm 95.80$  que en el grupo II,  $p < 0.05$ . Esta diferencia se mantiene además si sólo estudiamos a los pacientes no diabéticos de ambos grupos ( $123.29 \pm 84.52$  vs  $67.68 \pm 72.11$ ,  $p < 0.05$ ). Es decir los depósitos de hierro son más altos en la cirrosis por VHC que en otras etiologías, además en el análisis de regresión logística los valores de ferritina se asociaron de forma independiente y estadísticamente significativa con la presencia de VHC ( $p < 0.05$ ) y el riesgo de presentar diabetes mellitus ( $p < 0.01$ ).

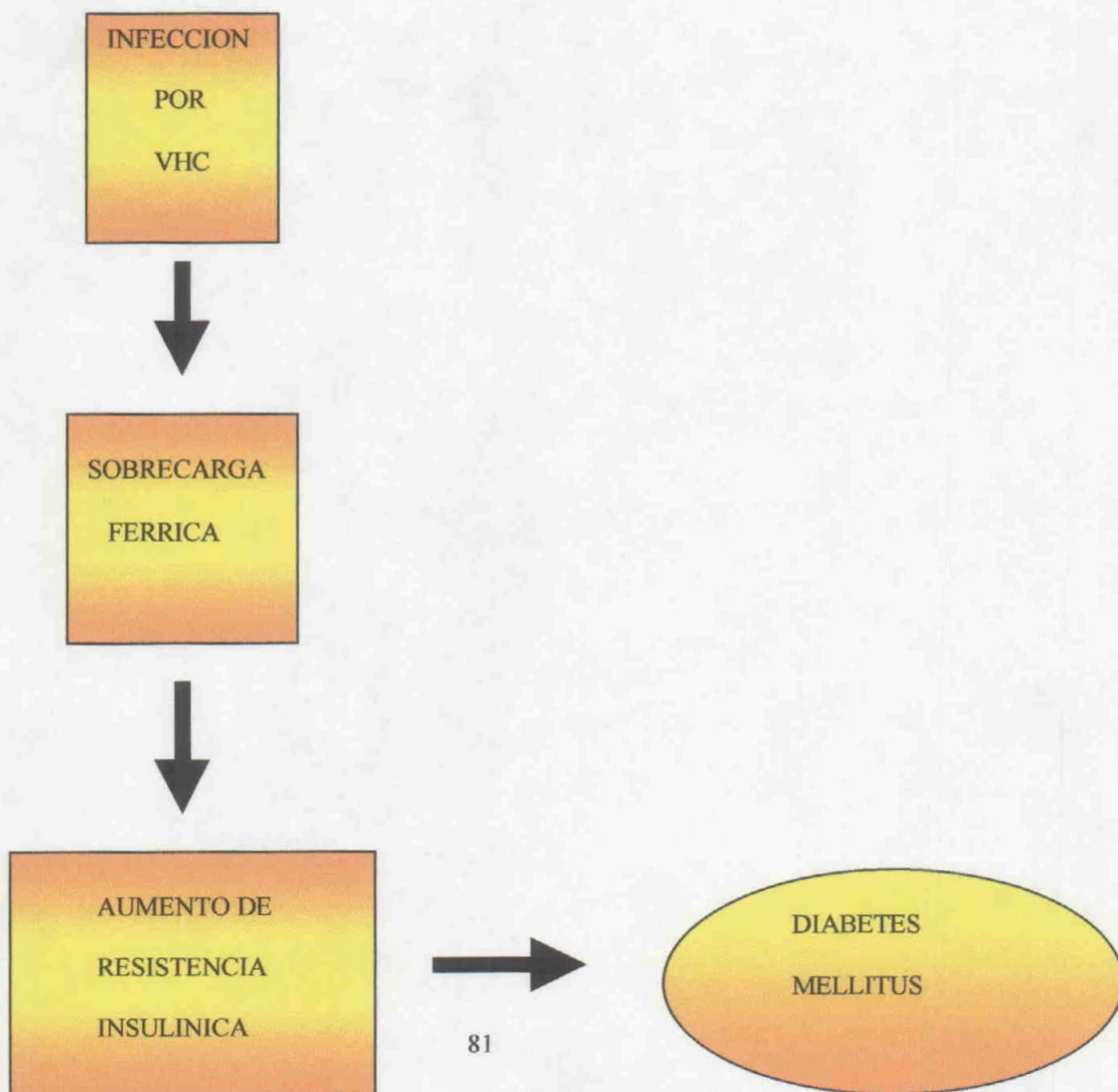
Existen evidencias en la literatura que confirman que en los pacientes con hepatopatía crónica por VHC tienen sobrecarga férrica<sup>126-130</sup>, con mecanismo de producción no del todo bien conocido, incluso en rango de hemocromatosis, que puede influir negativamente en la historia natural de la enfermedad hepática y reducir la posibilidad de respuesta al interferón<sup>131-135</sup>, habiéndose descrito como la deplección de hierro asociada a dicho tratamiento mejora la respuesta mantenida (normalización de GPT y negativización de PCR sérica) y la realización de flebotomías<sup>136</sup> produce disminución de los niveles de transaminasas.

Así se ha sugerido que la sobrecarga férrica puede ser secundaria a la infección<sup>137,138</sup> o bien favorecer la misma, ya que el hierro es un elemento esencial para los microorganismos<sup>139,140</sup>.



Por tanto la infección crónica por VHC se asocia a sideremia aumentada y depósito hepático de hierro; a esta característica se asocia la frecuente presencia de esteatosis<sup>141</sup> en las biopsias hepáticas de estos pacientes y a la conjunción de estos dos elementos se ha atribuido el aumento de resistencia a la insulina, que provocaría en el hepatocito la pérdida del efecto inhibitor que posee la insulina en la producción de glucosa, conduciendo a la diabetes. Estos mecanismos explican también el mayor riesgo de diabetes en la cirrosis etílica y esteatohepatitis no alcohólica<sup>142,143</sup>, así como el riesgo disminuido en las enfermedades colestásicas<sup>144</sup> del hígado donde no están presentes ni la esteatosis ni la sobrecarga férrica hepática.

Así pues la secuencia podría explicarse:



Otra evidencia que se encuentra en la literatura sobre la acción diabetógena del VHC, es que se comporta como factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes renales y hepáticos una vez transplantados<sup>145,146</sup>.

Pero también existen trabajos publicados que no encuentran esta asociación<sup>147,148</sup>, que se basan en el hallazgo de un porcentaje de anti-VHC en diabéticos similar a la de la población no diabética, como Sotiropoulos et al<sup>149</sup>, que encuentran una prevalencia del 1,65% en 423 diabéticos, similar a la población control. Por ello realizamos la segunda parte del estudio y en nuestro caso sí encontramos diferencias estadísticamente significativas, por lo que al menos la acción diabetógena del VHC es evidente en nuestro medio.

Recientemente se han publicado 2 nuevos trabajos que vienen a confirmar estos resultados. En el primero de ellos<sup>150</sup> se estudia la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con hepatitis crónica C y hemocromatosis secundaria, como consecuencia de Beta-talasemia mayor, con la finalidad de detectar cambios sutiles en el metabolismo de la glucosa durante estadios tempranos de la infección por VHC, que serían más fácilmente evidenciables merced al efecto diabetógeno de la hemocromatosis. Los resultados confirman que la frecuencia de diabetes en pacientes adultos talasémicos se encuentra significativamente incrementada en los infectados por VHC, incluso en ausencia de cirrosis, concluyendo que la coexistencia de hemocromatosis puede hacer clínicamente evidente el efecto del VHC en el metabolismo de la glucosa, incluso en estadios de hepatitis crónica.

Un último estudio reciente<sup>151</sup> también encuentra una prevalencia más alta de diabetes mellitus entre pacientes cirróticos debido al VHC frente a cirróticos por VHB, con una odds ratio de 2.78, así como un test alterado de tolerancia a la glucosa en el 24.4% de cirróticos VHC + no diabéticos, frente al 7.9% de cirróticos VHB + no diabéticos,

confirmando una vez más el mayor riesgo de intolerancia hidrogenada en el primer grupo de enfermos.

## CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes cirróticos debido al virus de la hepatitis C tienen una mayor incidencia de diabetes mellitus que la cirrosis debida a otras causas.
  
- 2- Este riesgo no es atribuible a una mayor predisposición familiar ni guarda relación con la edad, sexo, peso, talla ni índices antropométricos de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.
  
- 3- A pesar de su efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado, tampoco puede ser atribuido al tratamiento previo con interferón ni al uso de fármacos que pueden aumentar la resistencia insulínica.
  
- 4- La ausencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos en los cirróticos por virus C no diabéticos, no apoya un posible daño sobre la glándula pancreática del virus, mediado inmunológicamente.

- 5- En cambio sí se explicaría por un aumento de resistencia a la insulina, reflejado en los niveles más elevados de insulinemia basal que presentan los cirróticos infectados por el virus C frente a los de otras etiologías, tanto en diabéticos como no diabéticos.
  
- 6- El aumento de resistencia a la insulina estaría mediado por el incremento de los depósitos de hierro que igualmente presentan estos cirróticos por infección vírica tipo C frente a los de otras etiologías, también tanto en diabéticos como no diabéticos.
  
- 7- En una muestra representativa de nuestra área, la prevalencia de anti-VHC es significativamente mayor en sujetos diabéticos frente a no diabéticos.
  
- 8- A la vista de nuestros resultados podemos clasificar la diabetes mellitus dentro del espectro clínico de manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por VHC.

## APLICABILIDAD PRACTICA

- Se sustenta la hipótesis de la asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 y VHC en nuestro medio.
  
- Se puede realizar diagnóstico precoz de casos de hepatitis C en los pacientes diabéticos de nuestra área sanitaria, cuando clásicamente las alteraciones de la bioquímica hepática eran achacadas a esteatosis hepática.
  
- Con ello se puede contribuir a disminuir el riesgo de contagio intrafamiliar del virus C de la hepatitis.
  
- Beneficio del diagnóstico precoz de la hepatitis C en diabéticos, sobre todo en aquéllos que puedan recibir tratamiento con interferón alfa.
  
- Estimula y facilita el inicio de estudio de cohortes en sujetos con y sin hepatitis C, determinando el riesgo futuro de aparición de diabetes mellitus en el grupo con hepatitis C.



## Anexo 1. Protocolo de recogida de datos. Casos.

Número:

Número de historia:

Apellidos:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Fecha de consulta:

Fecha de diagnóstico VHC:

Factor de riesgo para VHC:

A. familiares de diabetes: sí, hermano/s    sí, padre/s,    sí, otros    no conocidos.

Diabetes: sí    no.    Tratamiento: dieta    a. orales    insulina.

Fecha de diagnóstico de Diabetes Mellitus:

Fecha/s de transfusión de hemoderivados (si hubiera):

Tratamiento con Interferón alfa: sí, actualmente    sí, anteriormente    no.

Previo al tto con interferón: glucemia    , got    , gpt    ggt,    fa    .

Estadío Child:    A    B    C

Peso:

Talla:

Perímetro de cintura:

Perímetro de cadera:

Indice cintura/cadera:

Patología asociada y tratamiento actual (fármaco/s y dosis):

\*

\*

\*

\*

\*

\*

Glucemia basal:

Insulinemia basal:

Ferritina sérica:

Amilasemia:

GOT:

GPT:

GGT:

FA:

Anticuerpos anti-islotos pancreáticos:

Otros datos analíticos relevantes:

Observaciones:

## Anexo 2. Protocolo de recogida de datos. Controles.

Número:

Número de historia:

Apellidos:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Fecha de consulta:

Causa de cirrosis:

Antecedentes familiares de diabetes: sí,hermano/s    sí, padre/s    sí,otros    no conocidos.

Diabetes: sí no.    Tratamiento:    dieta    a. orales    insulina.

Fecha de diagnóstico de diabetes:

Tratamiento con interferón alfa:    sí,actualmente    sí, anteriormente    no.

Estadío Child:    A    B    C.

Peso:

Talla:

Perímetro de cintura:

Perímetro de cadera:

Índice cintura/cadera:

Patología asociada y tratamiento actual (fármaco/s y dosis):

\*

\*

\*

\*

\*

\*

Glucemia basal:

Insulinemia basal:

Ferritina sérica:

Amilasemia:

GOT:

GPT:

GGT:

FA:

Anticuerpos anti-islotos pancreáticos:

Otros datos analíticos relevantes:

Observaciones:

## ABREVIATURAS UTILIZADAS

VHC= Virus de la hepatitis C.

Anti-VHC= Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C.

CDC= Centro para el control de las enfermedades.

ARN= Acido ribonucleico.

ADNc= Acido desoxiribonucleico complementario.

EIA= Enzima inmunoanálisis.

HLA= Antígenos de histocompatibilidad.

ICA= Anticuerpos anti-islotos pancreáticos.

VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad.

NASH= Esteatohepatitis no alcohólica.

TNF-alfa= Factor de necrosis tumoral alfa.

IMC= Índice de masa corporal.

PCI= Perímetro de cintura.

PCA= Perímetro de cadera.

VHB= Virus de la hepatitis B.

VIH= Virus de la inmunodeficiencia humana.

PCR= Reacción en cadena de la polimerasa.

ANA= Anticuerpos antinucleares.

Anti-SMA= Anticuerpos frente al músculo liso.

Anti-LKM= Anticuerpos frente a microsomas de hígado y riñón.

AMA= Anticuerpos anti-mitocondriales.

NS= No significativo.

DM= Diabetes mellitus.

GPT= Glutámico pirúvico transaminasa.

GOT= Glutámico oxalacético transaminasa.

GGT= Gammaglutamil transpeptidasa.

FA= Fosfatasa alcalina.

CBP= Cirrosis biliar primaria.

IFN= Interferón.

MU= Millones de unidades.

ADVP= Adicto a drogas por vía parenteral.

ERGE= Enfermedad por reflujo esófago-gástrico.

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Ulcus G-D= Ulcera gastroduodenal.

VE= Varices esofágicas.



Algunos valores de referencia suministrados por el servicio de análisis clínico del Hospital de Ríotinto y de interés para este estudio:

- GOT	0-37	UI/l.
- GPT	0-40	UI/l.
- GGT	7-50	UI/l.
- FA	98-279	UI/l.
- Bilirrubina total	0.00-1.3	mg/dl.
- Bilirrubina directa	0.00-0.40	mg/dl.
- Albúmina sérica	4.48-5.37	g/dl.
- Alfetoproteína	0.00-15.0	ng/ml.
- T4 libre	0.71-1.85	ng/dl.
-TSH	0.49-4.67	μUI/l.
- Hierro sérico	37-158	μg/dl.
- Ferritina sérica	16.4-293.9	ng/ml.
- Glucemia	75-110	mg/dl.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bradley DW, Cook EH, Maynard JE, McCaustland KA, Ebert JW, Dolana GH, Petzel RA, Kantor RJ, Heibrunn A, Fields HA, Murphy BL. Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (factor VIII) materials: recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1979; 3(4): 253-269.
2. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14(2): 381-388.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby RL, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
4. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusions recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321 (22): 1494-1500.

5. Donahue J, Muñoz A, Ness P, Lemon S. The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-376.
6. Rall C, Diengstag J. Epidemiology of hepatitis C infection. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6:3-12.
7. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E. Hepatitis C virus infection in medical personel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 166: 1109-1115.
8. Esteban JI, Gómez J, Martell M. Transmission of hepatitis C by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-559.
9. Alter M. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 5-21.
10. García-Bengoechea M, Emparanza JI, Sarriugarte A, Cortés A, Vega JL, González F, Arenas J. Antibodies to hepatitis C virus: a cross-sectional study in patients attending a trauma unit or admitted to hospital for elective surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 237-241.
11. Sacristán B, Castañares MJ, Elena A, Sacristán M, Barquilla J, García JC, Yangüela J. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 331-335.
12. Esteban JI, López-Talavera JC, Genesca J, Martell M. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Inter Med* 1991; 115: 443-449.
13. Salmerón FJ, Palacios A, Pérez-Ruiz M, Torres C, Oyonarte S, Fernández-Montoya A, Ruiz-Extremera A. Epidemiology, serological markers and hepatic disease of anti-VHC ELISA-2-positive blood donors. *Digest Dis Sci* 1996; 41: 1933-1938.

14. González-Peralta R, Lau J. Pathogenesis of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *Semin Gastrointestinal Dis* 1995; 6: 28-37.
15. Krawczynski K, Beach M, Bradley D, Dudley D, Koziel M. Hepatitis C virus antigen in hepatocytes: Immunomorphologic detection and identification. *Gastroenterology* 1992; 103: 622-628.
16. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
17. Gordon S, Elloway R, Long J, Dmuschowski. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs intravenous drug use. *Hepatology* 1993; 18: 1338-1343.
18. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, Realdi G. Long-term follow up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273-281.
19. Takahasi M, Yamada G, Miyamoto R. Natural course of hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-243.
20. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Sheen IS, Mosley JW. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911.
21. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Akahane Y, Nagata A. Interrelationship of blood transfusion non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-675.
22. Hakozaiki Y, Shirahama T, Katou M, Nakagawa K, Oba K, Mitamura K. A controlled study to determine the optimal dose regimen of interferon-alpha 2b in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1946-1949.

23. Baba S, Gould MK, Zimmet P, eds. Diabetes mellitus. Recent knowledge on aetiology, complications and treatment. North Ryde, Academic Press Australia, 1984.
24. Brownlee M, eds. Diabetes mellitus. Nueva York, Garland Publishing, 1981.
25. Ellenberg M, Rifkin eds. Diabetes mellitus. Theory and Practice, 3<sup>a</sup> ed., Nueva York, Medical Examination Publishing Co., Inc., Excerpta Medica Company, 1983.
26. Bayo J, Latorre PM, García F, Vázquez JA. Factores de riesgo asociados a la prevalencia de diabetes mellitus no insulino dependientes en Lejona (Vizcaya). *Med Clin Barc* 1996; 107: 572-577.
27. Serna M, Madrid M, Cruz I, Gascó E, Ribelles M, Serra LL. Estimación de la prevalencia de diabetes mellitus en 6 comarcas de la provincia de Lleida. *Endocrinol Nutrición* 1999; 46: 83-86.
28. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain) : an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43: 33-40.
29. Allison ME, Wregihtht T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21: 1135-1139.
30. Grimbirt S, Valensi P, Levy Marchal C, Perret G, Richardert JP, Raffoux C, Trinchet JC, Beaugrand M. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20 (6-7): 544-548.
31. Fraser GM, Harman I, Meller N, Niv Y, Porath A. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. *Isr J Med Sci* 1996; 32 (7): 526-530.

32. Mann FC, Magath TB. Studies on the physiology of the liver. II. The effect of the removal of the liver on the blood sugar level. *Arch Intern Med* 1922; 30: 73-84.
33. Mann FC, Magath TB. Studies on the physiology of the liver. IV. The effect of total removal of the liver after pancreatectomy on the blood sugar level. *Arch Intern Med* 1923; 31: 797-806.
34. Bjornstorp P, Sjostrom L. Carbohydrate storage in man: speculations and some quantitative considerations. *Metabolism* 1978; 27 (Suppl. 2): 1853-1865.
35. Katz LD, Glickman MG, Rapaport S, Ferrannini E, De Fronzo RA. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983; 32: 675-679.
36. McGilvery RW, Goldstein G. *Biochemistry: a Functional Approach*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia, Pa., W.B. Saunders, 1979.
37. Scofield RF, Kosugi K, Schumann WC, Kumaran K, Landau BR. Quantitative estimation of the pathways followed in the conversion to glycogen of glucose administered to the fasted rat. *J Biol Chem* 1985; 260: 8777-8882.
38. Karem JH, Forsham PH. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In *Basic and Clinical Endocrinology*. 4<sup>th</sup> edition. Grennsparn FS, Baxter JD, Eds. Norwalk, Conn., Appleton and Lange, 1994, p. 571-574.
39. Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5 (1): 8-28.
40. 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 (4): 608-614.

41. Petrides AS, Schulze-Berge D, Vogt C, Matthews DE, Strohmeyer G. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18 (2): 284-291.
42. Selberg O, Burchert W, Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen h, Radoch E, Balks HJ, Muller MJ. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993; 91 (5): 1897-1902.
43. Johnston DG, Alberti GM, Wright R, Smith-Laing G, Stewart AM, Sherlock S, Faber O, Binder C. C-peptide and insulin in liver disease. *Diabetes* 1978; 27 Suppl 1: 201-206.
44. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14 (1): 103-111.
45. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gerard PL, Bastens BH, Pirootte J, Belaiche J, Lefebvre PJ. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (5): 1263-1268.
46. Rojdmarm S, Bloom G, Chou MC, Field JB. Hepatic extraction of exogenous insulin and glucagon in the dog. *Endocrinology* 1978; 102 (3): 806-813.
47. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998; 28 (1): 141-149.
48. 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 (3): 241-250.

49. Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103:63-74.
50. Kaye GL, Kruszynska YT, Harry DS, Heslop K, Johnston DG, McIntyre N. Lipid metabolism and insulin resistance in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20 (6): 782-791.
51. Wahl DG, Dollet JM, Kreher M, Campigneulle B, Bigard MA, Gaucher P. Relationship of insulin resistance to protein-energy malnutrition in patients with alcoholic liver cirrhosis: effect of short-term nutritional support. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16 (5): 971-978.
52. Felig P, Sherwin R. Carbohydrate homeostasis, liver and diabetes. *Prog Liver Dis* 1976; 5: 149-171.
53. Petrides AS, Strohmeyer G. Insulin resistance in liver diseases. *Z Gastroenterol* 1986; 24 (8): 403-415.
54. Bogoch A, Casselman WGB, Kaplan A, Bockus HL. Studies of hepatic function in diabetes mellitus, portal cirrhosis and other liver diseases. *Am J Med* 1955; 18: 354-384.
55. Manderson WG, McKiddle MT, Manners DJ, Stark JR. Liver glycogen accumulation in unstable diabetes. *Diabetes* 1968; 17:13-16.
56. Ferrannini E, Lanfranchi A, Rohner-Jeanrenaud F, Manfredini G, VandeWerbe G. Influence of long-term diabetes on over glycogen metabolism in the rat. *Metabolism* 1990; 39: 1082-1088.
57. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis* 1970; 13: 371-407.
58. Leevy CM, Ryan CM, Fineberg JC. Diabetes mellitus and liver dysfunction. *Am J Med* 1950; 8: 290-299.



59. Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy-proven fatty liver and a review of the literature. *Med Balt* 1962; 41: 249-276.
60. Jaques WE. The incidence of portal cirrhosis and fatty metamorphosis in patients dying with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1953; 249: 442-445.
61. Zimmerman HJ, Mac Murray FG, Rappaport H, Alpert LK. Studies of the liver in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1950; 36: 922-927.
62. Bernuau D, Guillot R, Durand-Schneider A, Poussier P, Moreau P, Feldmann G. Liver perisinoidal fibrosis in BB rats with or without overt diabetes. *Am J Pathol* 1985; 120: 38-45.
63. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC. Fatty infiltraton of the liver: ultrasonographic and computerized tomographic correlation. *J Ultrasound Med* 1984; 3: 9-14.
64. Hano T. Pathohistological study on the liver cirrhosis in diabetes mellitus. *Kobe J Med Sci* 1968; 14: 87-106.
65. O'Connor B, Katbamna B, Tavill AS. Nonalcoholic fatty liver (NAHS syndrome). *Gastroenterologist* 1997; 5: 316-329.
66. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation . *Transplantation* 1996; 62: 1802-1805.
67. Palmer M, Schaffner F. The effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-1413.
68. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakala J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.

69. Bernuau D, Guillot R, Durand A, Raoux N, Gabreau T, Passa P, Feldmann G.  
Ultrastructural aspects of the liver perisinusoidal space in diabetic patients with and without microangiopathy. *Diabetes* 1982; 31: 1061-1067.
70. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in AfroCaribbean patients with type 2 diabetes mellitus and abnormal liver function tests. *Diabetic Med* 1995; 12: 244-249.
71. el Nanawy AA, el Azzouni OF, Soliman AT, Amer AE, Demian RS, el-Sayed HM. Prevalence of hepatitis-C antibody seropositivity in healthy Egyptian children and four high risk groups. *J Trop Pediatr* 1995; 41 (6): 341-343.
72. Simo R, Hernandez C, Genesca J, jardi R, Mesa J. High prevalence of of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 1-3.
73. Guerrero FJ, Lepe JA, Garrido A, Arenas J, Palomo S. Asociación entre infección por virus C y anticuerpos anticardiolipina. *Med Clin* 1998; 110: 319.
74. Neri S, Bruno CM, D'Angelo G, Russo S. Peripancreatic lymphadenopathy and extrahepatic immunological manifestations in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (8): 665-667.
75. Ren H, Zheng DF, Jia XP. Tumor necrosis factor and interleukin 6 in hepatitis C virus infection. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1992; 31(6): 344-346.
76. Miles PD, Romeo OM, Higo K, Cohen A, Rafaat K, Olefsky JM. TNF-alpha induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes* 1997; 46 (11): 1678-1683.
77. Comandini UV, Tossini G, Longo MA, Ferri F, Cuzzi G, Noto P, Zaccarelli M, Visco G. Sporadic hepatitis C virus infection: a case-control study of transmission routes in a

- selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (1): 11-15.
78. Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Schwartz M, Roman SH. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26 (1): 30-33.
79. Schattner A. Hepatitis C and diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1996; 32 (7): 568-570.
80. Ozylkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (7): 1480-1481.
81. Mason L, Lau YN, Hoang N, Qian K, Alexander JM, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein G, Zimmerman R, Everhart E, Wasserfall C, Maclaren K, Perrillo P. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis virus C infection. *Hepatology* 1999; 29 (2): 328-333.
82. Ozylkan 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 (3): 283-284.
83. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, O'Rahilly S, Alexander G. Strong association between HCV and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hepatol* 1996 (Suppl 1): 95.
84. el-Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, Dabbous H, Ahdy A, Moniem SA. Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol* 1998; 19 (4): 141-144.
85. Hadziyannis S, Karamanos B. Diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29 (2): 604-605.

86. Tsukamoto K, Teramoto T. Carbohydrate and lipid metabolism in liver cirrhosis. *Nippon Rinsho* 1994; 52 (1): 150-158.
87. Katbamna BH, Petrelli M, Mc Cullough AJ. The liver in diabetes mellitus and hyperlipidemia. In: Gitlin N (ed). *The Liver and Systemic Disease*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 73-113.
88. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer JP, Spiller RP, Silverstein JH, Schatz DA, Shah S. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1991; 323: 1167-1172.
89. Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J. Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 550-557.
90. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994; 2: 2-18.
91. Proietto J, Alford FP, Dudley FJ. The mechanism of the carbohydrate intolerance in cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1030-1036.
92. Antonello S, La Rocca S, Cavalcanti E, Auletta M, Salvatore F, Cacciatore L. Insulin and glucagon degradation in liver are not affected by hepatic cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1989; 183 (3): 343-350.
93. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19 (3): 616-627.
94. Vidal J, Ferrer JP, Esmatjes E, Salmeron JM, Gonzalez-Clemente JM, Gomis R, Rodes J. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 25 (1): 19-25.

95. Tabaru A, Shirohara H, Moriyama A, Otsuki M. Effects of branched-chain-enriched amino acid solution on insulin and glucagon secretion and blood glucose level in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (8): 853-859.
96. Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Donnelly JR. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87 (3): 688-694.
97. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenesis in adults with diabetes. *Med Balt* 1996; 75: 327-333.
98. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 1997; 3: 521-526.
99. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
100. Di Bisciogle AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969-974.
101. Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (12 Suppl): 63S-74S.
102. Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4 (1): 9-28.
103. Chin CF, Zein NN. Extrahepatic syndromes associated with hepatitis C infection. *Gastroenterology Internat* 1998; 11: 26-35.
104. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-1495.

105. Zignego AI, Ferri C, Giannini C, Monti M, LaCivita L, Careccia C, Longombardo G. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996; 124: 31-34.
106. Philips JC, Scheen AJ, Firre E, Robin M, Cambier P, Lefebvre PJ. Clinical case of the month. Galloping nephropathy in a patient with type 2 diabetes. *Rev Med Liege* 1998; 53 (4): 171-174.
107. Wolff C, Stella AM, Armas R, Parraguez A, Silva H, Batlle AM. Acquired character of porphyria cutanea tarda in patients infected with hepatitis C virus. *Rev Med Chil* 1998; 126 (3): 245-250.
108. Muñoz-Rodríguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sanchez-Tapias JM, Mazzara R, Ordinas A, Ingelmo M. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999; 30 (5): 770-773.
109. Coll J, Gambus G, Corominas J, Tomas S, Esteban JI, Guardia J. Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome with and without hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (6): 390-392.
110. Szpakowicz T, Boron P. Viral hepatitis and diabetes mellitus. *Pol Tyg Lek* 1985; 40 (30): 845-847.
111. Batman PA, Scheuer PJ. Diabetic hepatitis preceding the onset of glucose intolerance. *Histopathology* 1985; 9 (2): 237-243.
112. Taranto D, Carrato A, Romano M, Maio G, Izzo CM, Del Vecchio B. Mild pancreatic damage in acute viral hepatitis. *Digestion* 1989; 42 (2): 93-97.
113. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmunity in hepatitis C and D virus infection. *J Viral Hepatitis* 1996; 3: 49-59.

114. Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *Lancet* 1995; 346: 221-223.
115. Harman-Boehm I, Zingman L, Hilzenrat N. No evidence for anti-islet autoimmunity in diabetes mellitus associated with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 1990; 30 (1): 342-343.
116. Management of hepatitis C. NIH consensus statement 1997, Mar 24-26; 15: 1-41.
117. Fabris P, Betterle C, Greggio NA, Zanchetta R, Bosi E, Biasin MR, de Lalla F. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28 (3): 514-517.
118. Chedin P, Cahen-Varsahuz J, Boyer N. Non-insulin-dependent diabetes mellitus developing during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 521-525.
119. Floreani A, Chiamonte M, Greggio NA, Fabris P, De Lazzari F, Naccarato R, Betterle C. Organ-specific autoimmunity and genetic predisposition in interferon-treated HCV-related chronic hepatitis patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30 (1): 71-76.
120. Campbell S, McLaren EH, Danesh BJ. Rapidly reversible increase in insulin requirement with interferon. *Br Med J* 1996; 313: 92-95.
121. Fattovich G, Giustine G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 24: 38-47.
122. Muller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, Lautz HU, Burger M, Balks HJ, Muhlen A, Schmidt FW. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102 (6): 2033-2041.

123. Miyamoto I, Miyakoshi H, Nagai Y, Ohsawa K, Nishimura I, Noto Y, Kobayashi K. Characterization of the insulin resistance in liver cirrhosis: a comparison with non-insulin diabetes mellitus. *Endocrinol Jpn* 1992; 39 (5): 421-429.
124. Muting D, Wohlgemuth D, Dorsett R. Liver cirrhosis and diabetes mellitus. *Geriatrics* 1969; 24: 91-99.
125. Johansson U, Eriksson LS, Galuska K, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Insulin action on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (1): 71-76.
126. Barbaro G, Di Lorenzo G, Ribersani M, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, Grisorio B, Barbarini G. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype. *J Hepatol* 1999; 30 (5): 774-782.
127. 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.
128. Di Bisciogle AM, Axiotis A, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2108-2113.
129. 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.
130. Chandra B, Hague S, Gerber MA, Lok ASF. Iron overload in chronic hepatitis CL: How common is it? *Hepatology* 1995; 22: 275 A.



131. Britton RS. Metal-induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 3-12. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.
132. Bronner MP, Kowdley KV, Carlson TH. Intra-organ variability in hepatic iron concentration (HIC) with hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 276 A.
133. Ikura I, Morimoto H, Johmura H, Akiyoshi F, Uchimura Y. Relationship between hepatic iron deposits and response to interferon in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1367-1373.
134. Haque S, Chandra B, Gerber M, Lok S. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: a clinicopathological study. *Hum Pathol* 1996; 27: 1277-1281.
135. Bonkovsky HL, Banner BF, Tothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 759-768.
136. Herrera JL. Effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis who failed to respond to a prior course of interferon alfa 2b. *Hepatology* 1996; 24:404 A.
137. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko M. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997; 112: 882-888.
138. Farinati F, Cardin R, De Maria N. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 449-456.
139. Fujihara T, Hayashi K. Lactoferrin inhibits herpes virus simplex virus type-I (HSV-I) infection to mouse cornea. *Arch Virol* 1995; 140: 1469-1472.
140. Byrd TF, Horwitz MA. Lactoferrin inhibits or promotes *Legionella pneumophila* intracellular multiplication in nonactivated and interferon gamma-activated human monocytes depending upon its degree of iron saturation. *J Clin Invest* 1991; 88: 1103-1112.

141. Fiore G, Fera G, Napoli N. Liver steatosis and chronic hepatitis C: A spurious association? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 125-129.
142. Eaton S, Record CO, Bartlett K. Multiple biochemical effects in the pathogenesis of alcoholic fatty liver. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 719-722.
143. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.
144. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH. The risk of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol or cholestatic liver diseases. *Hepatology* 1996; 24: A380 (abstract).
145. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, Gonzalez E, Andreu H, Esmatjes E, Garcia-Valdecasas JC, Grane L, Cirera I, Rimola A, Rodes J. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996; 25: 64-71 .
146. Gentil MA, Rocha JL, Pereira P, Algarra GR, Lopez R. High incidence of diabetes mellitus after kidney transplant in patients with hepatitis C. *Nephron* 1999; 82 (1): 85.
147. Nizar N, Zein MD. Hepatitis C and diabetes mellitus: an ongoing controversy. *J Hepatol* 1998; 93 (12): 2320-2322.
148. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G. HCV and diabetes mellitus: Evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2363-2367.
149. Sotiropoulos A, Peppas TA, Skliros E, Apostolou O, Kotsini V, Pappas SI. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. *Diabet med* 1999; 16 (3): 250-252.
150. Labropoulou-Karatza C, Goritsas C, Fragopanagou H, Repandi M, Matsouka P, Alexandrides T. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9): 1033-1036.

151. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Patrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom D, Alexander JM. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30(4): 1059-1063.

RESOLUCION DEL COMITE DIRECTIVO

ANTONIO GABRIEL SERRANO  
ASOCIACION CONTRA DIABETES MELLITUS  
Y CIRROSIS HEPATICA POR VIRUS C

SOBRESALIENTE CON LA ODE

POR UNANIMIDAD

25

Septiembre

2000

