

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO.**

**“CUAL ES LA ASOCIACION DE DIABETES MELLITUS E
INFECCION DE VHC EN PACIENTES MEXICANOS”**

FOLIO: 335.2006

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

DRA. VIANEY HERNANDEZ MEZA.

MEXICO, DF.

OCTUBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. HORACIO CALDERON RODRIGUEZ.

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA.

DRA. MARTHA NAVARRO LEON.

**SUBDIRECTORA MÉDICA DEL HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO
CASTAÑEDA.**

DR. IGNACIO ESQUIVEL LEDESMA.

**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL DR. GONZALO
CASTAÑEDA.**

DR. ARMANDO MENDOZA CORTEZ

**COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
GENERAL. DR GONZALO CASTAÑEDA.**

DRA. MIREYA CELIA RODRIGUEZ MARTINEZ.

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
GENERAL. DR GONZALO CASTAÑEDA.**

DR. HECTOR GARCIA NARES.

ASESOR DE TESIS

**ENDOCRINOLOGO ADSCRITO AL HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO
CASTAÑEDA**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia que durante toda mi vida me han apoyado de forma incondicional.

A todos mis maestros que compartieron sus experiencias y conocimientos por cuatro años conmigo.

INDICE

SECCION	PÁGINA
INDICE _____	4
RESUMEN _____	5
INTRODUCCION _____	7
MARCO TEORICO _____	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	23
JUSTIFICACION _____	24
OBJETIVOS _____	25
HIPOTESIS _____	25
MATERIAL Y METODOS _____	26
ANALISIS ESTADISTICO _____	27
RESULTADOS _____	28
DISCUSION _____	32
CONCLUSIONES _____	33
BIBLIOGRAFIA _____	34
ANEXOS _____	39

RESUMEN

La Diabetes Mellitus y la infección por VHC, son enfermedades con elevado impacto en la mortalidad mundial. Se han realizado estudios en pacientes con VHC, encontrando una elevada prevalencia de la DM teniendo 3 veces más riesgo de desarrollarla que otros grupos de pacientes infectados por VHB o enfermedad hepática alcohólica. Los mecanismos por los cuales el VHC desencadena la diabetes no es bien conocido pero existe resistencia a la insulina, asociado a esteatosis hepática y con una producción de citoquinas proinflamatorias, iniciando en estadios tempranos de la enfermedad hepática. Considerándolos como de alto riesgo para DM, recomendando realizar determinación sérica de glucosa en ayunas o CTOG.

OBJETIVOS: Determinar cuál es la asociación entre la infección por VHC y la Diabetes Mellitus tipo 2 y definir si los factores de riesgo conocidos para la DM son consistentes sobre esta asociación.

No hay estudios en México bajo este contexto, por lo que nace el interés de realizar este estudio, partiendo de la hipótesis si la infección por VHC es un factor de riesgo para desarrollar diabetes.

METODOLOGIA: Es un estudio de casos y controles, retrospectivo, con una muestra de 55 pacientes, de los cuales los casos fueron pacientes con infección por VHC confirmado por PCR (n=30), los controles sin infección por VHC (n=25). Se identificaron los factores de riesgo como (obesidad, tabaquismo, HAS, historia familiar de DM, alcoholismo, hiperuricemia y dislipidemia). Se determinó edad, género, peso y talla para sacar IMC. Los estudios de laboratorio se realizaron: glucosa en ayuno, perfil de lípidos, ácido

úrico, sexo, edad, IMC. Se analizaron entre los 2 grupos de comparación la fuerza de asociación por estimación de razón de Mantel Haenszel y las pruebas de significancia con la prueba de Cochran.

RESULTADOS: Se busco la asociación en el grupo de pacientes con infección por VHC (n=30), con el desarrollo de diabetes mellitus, y dado que esta asociación puede estar distorsionada por diversos factores se aplicó la prueba de Chi cuadrada de Mantel y Haenszel y así nos muestra un valor 0.921, la cual no es estadísticamente significativa, la estimación del riesgo fue de RM de 0.976 con un IC 95% de .327 - 2.74.

CONCLUSIONES: Lo cual significa que la exposición al virus de hepatitis C no se asocia con el desarrollo de diabetes mellitus en nuestro estudio, sin embargo de acuerdo a estadísticas mundiales en donde si se encuentra esta asociación, se requiere de más estudios en nuestro país, con mejores diseños y mayor número de muestra.

PALABRAS CLAVE: DM, VHC, ELISA, PCR, FACTORES DE RIESGO,.RM IC 95%, CHI CUADRADA DE MANTEL Y HAENSZEL.

INTRODUCCION:

En México no existen reportes sobre la prevalencia de la infección por virus de la hepatitis C en población abierta. Los estudios de prevalencia realizados hasta ahora en México han sido efectuado en grupos seleccionados de la población.

En cuanto a la Diabetes Mellitus es bien sabido que es una de las enfermedades crónico degenerativas mas importantes, por su elevada prevalencia e incidencia a nivel mundial, los factores de riesgo asociados con DM se incluyen, historia familiar de diabetes, obesidad (incrementada en las ultimas décadas), dislipidemia, HAS, tabaquismo, edad.

Asociación entre los pacientes infectados por VHC y el desarrollo de diabetes Mellitus, esta relación es controvertida por la diversidad de los resultados, la evidencia biológica que se establece en la mayoría de los artículos se sustenta en: 1. La elevada prevalencia de VHC en pacientes con Diabetes Mellitus. 2. En la elevada prevalencia de Diabetes Mellitus en paciente con infección por VHC por efectos no especificados en la función del hepatocito por autoinmunidad asociado al virus.⁵

Por otro lado reportes serios han documentado que personas con infección por VHC y diabetes mellitus no presentan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, específicamente el incremento en el IMC o la historia familiar de diabetes mellitus. Esto sugiere que los factores del virus pueden ser el mecanismo que causa la diabetes.³³ El propósito de este estudio es establecer la fuerza de esta asociación en pacientes mexicanos y definir si la asociación es consistente sobre los factores de riesgo conocidos.

ANTECEDENTES

DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia, que resultan de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas. La hiperglucemia crónica es asociada a un daño crónico, con disfunción y falla de varios órganos especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.³²

La diabetes mellitus (DM), es una patología que ha adquirido dimensiones importantes en la epidemiología de los países, como por ejemplo en los Estados Unidos se calcula que aproximadamente 18 millones de personas tienen diabetes y que 1 millón de población de 20 años o mayores, tienen diagnóstico de diabetes por año. La prevalencia mundial de la DM2 es de 2.0 a 9.4% en adultos entre 40 a 74 años, asociado a la presencia de obesidad, sedentarismo, principalmente. La DM es la sexta causa de mortalidad en los E.U. Teniendo el doble de riesgo de muerte que la población en general. Y aproximadamente del 90 a 95% de todos los casos de DM son del tipo 2, estos pacientes tiene una combinación de resistencia periférica a la insulina y una falla progresiva de la célula beta, la consecuencia de esto es una excesiva producción hepática de glucosa y una disminución de la insulina para regular la gluconeogénesis hepática y la disfunción de la regulación y captación de insulina en el músculo y tejido adiposo. El principal objetivo en el tratamiento de la DM es establecer un control glucémico, para disminuir la progresión de las complicaciones, donde se incluyen enfermedad coronaria, insuficiencia renal, neuropatía periférica y autonómica.³⁰

EPIDEMIOLOGIA NACIONAL

La Diabetes Mellitus es la tercera causa de muerte en nuestro país, afecta del 5 a 10% de la población Mexicana, mientras que el 10 a 20% tienen glucosa anormal en ayuno e intolerancia a la glucosa. De esta manera, se estima que alrededor de 5 millones de mexicanos son diabéticos y un millón de pacientes aún no han sido diagnosticados. ⁴

Evidencia acumulada durante la última década ha demostrado la conveniencia y la necesidad del control estricto de la glucosa de la glucosilación de las proteínas, de la tensión arterial y de los lípidos en el paciente diabético para reducir la magnitud y el impacto de las enfermedades crónico degenerativas asociadas, (retinopatía, 20% con ceguera, insuficiencia renal, infarto agudo al miocardio (IAM), accidente vascular cerebral (AVC). El rol central del control glucémico, es fundamental en el manejo de la DM, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos (AACE), han publicado guías para el control de los pacientes con DM. El adecuado control glucémico puede reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares y por lo tanto disminuir el riesgo de infarto al miocardio o muerte por enfermedad cardiovascular. El objetivo del control glucémico es la euglucemia o normalizar los niveles plasmáticos de glucosa, en un corto tiempo y obtener una glucosa preprandial plasmática entre 90 y 130 mg/dl (5.0-7.2 mmol/L) con un pico postprandial menor < 180 mg/dl (< 10 mmol/L). ³²

FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS

- Historia familiar de diabetes
- Sobrepeso (IMC > 25 Kg/m²)
- Inactividad física habitual
- Raza (hispanoamericanos, africanos-americanos, americanos nativos)
- Previa identificación de IFG e IGT
- Hipertensión (> 140/90 mmHg en adultos)
- HDL colesterol < 35 mgs/dl y/o triglicéridos > 250 mg/dl
- Historia de diabetes Gestacional.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.³¹

CRITERIOS DE LA ADA PARA EL DIAGNOSTICO DE DMT2

1. Signos y síntomas (poliuria, polidipsia, junto con una glucemia sérica al azar mayor de 200 mg/dl.
2. Glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl
3. Glucemia igual o mayor de 200 mg/dl a las 2 hrs posterior a la prueba de Tolerancia oral a la glucosa (75 grs. de glucosa)³²

SINDROME METABOLICO

El síndrome metabólico es un desorden metabólico común, que resulta del incremento de la prevalencia de la obesidad, Ha recibido múltiples definiciones. La fisiopatología se ha atribuido a la resistencia a la insulina con la excesiva secreción de ácidos grasos libres, así como a un estado proinflamatorio. Todo esto nos lleva a un incremento del riesgo para diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.³¹

Recientemente el National Cholesterol Education Program's Adult treatment Panel III (NECP-ATP III), identifico 6 componentes del síndrome metabólico:

- 1.- Obesidad abdominal
- 2.- Dislipidemia aterogénica
- 3.- Hipertensión Arterial
- 4.- Insulina resistencia/ intolerancia a la glucosa
- 5.- Estado inflamatorio (elevación de la proteína C reactiva)
- 6.- Estado protrombótico; aumento en el plasma del PAI-1 (plasminogen Activator inhibitor-1 y fibrinogéno)³¹

Dentro de la resistencia a la insulina / intolerancia a la glucosa indica una serie de estados en que pueden preceder a la diabetes mellitus si no son controlados (Prediabetes) y son definidos como:

- 1.- Glucosa alterada en ayunas (GTA)
- 2.- Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) anormal.³²

CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACION DEL SINDROME METABOLICO

- Obesidad central: circunferencia > 102 cms en hombre y >88 cms en mujeres.
- Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl
- HDL col < de 40 en hombres y < de 50 en mujeres
- Hipertensión arterial sistémica > o igual de 135/85 mmHg
- Glucosa > o igual de 110 mg/dl.³¹

HEPATITIS C

Desde su descubrimiento hace más ya de una década el virus de la Hepatitis C está siendo reconocido en forma cada vez más creciente como un agente importante de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Se considera que existen 170 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) en el mundo y el número de personas con hepatitis C crónica aumentará 4 veces desde el año 1990 al 2015 ^{1,2}. Es la causa más frecuente de cirrosis y por ende de trasplante hepático en varias partes del mundo; asimismo comparte con el virus de la Hepatitis B el desafortunado prestigio de producir carcinoma hepatocelular (CHC) ³. Una de las características de la infección crónica del virus de la hepatitis C es el curso bastante variable de su historia natural. Aunque la mayoría de los infectados desarrollan cronicidad (alrededor de un 80%) ⁴, sólo una minoría progresa a formas severas de enfermedad hepática.

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN

POR HEPATITIS C

ASOCIADOS DEFINITIVAMENTE

- Estadio de fibrosis
- Edad al adquirir la infección
- Duración de la infección
- Consumo de alcohol > de 50 gr./día
- Coinfección con HIV
- Conteo de CDA < 200/ ml
- Sexo masculino
- Necrosis, diabetes, esteatosis

POSIBLEMENTE ASOCIADOS

- Inflamación
- Hemocromatosis
- Consumo de cigarros
- Consumo moderado de alcohol
- Genotipo 3
- Esquistosomiasis

SIN ASOCIACION

- Fenotipo no 3
- Modo de infección
- Carga viral del hígado³⁴

SOBREPESO

La esteatosis severa en pacientes con hepatitis crónica C está asociada a mayor fibrosis. La patogénesis de la infiltración grasa parece ser la misma que la enfermedad hepática esteatósica no alcohólica que está relacionada con adiposidad visceral y resistencia a la insulina. Los individuos infectados con genotipo 3 tienen más probabilidades de tener hígado graso aún si no tienen sobrepeso.¹⁴

La esteatosis se asocia a peroxidación lipídica que deriva en activación de las células esteladas a través de la liberación de citoquinas. Hay 3 productos principales de la peroxidación lipídica microsomal. Uno de ellos es el malondialdehído que activa a las células esteladas para producir fibrosis y en parte puede ser el responsable del progreso en los casos de esteatohepatitis no alcohólica.¹¹

ALCOHOL

De los factores mencionados el alcohol emerge como el predictor más constantemente identificado, el consumo de 50 gramos o más por día evolucionó más rápido en los consumidores de alcohol ya que el 58% de los individuos ya tenían cirrosis por la segunda década comparado con sólo el 10% de los no consumidores.²⁰

TABACO

Hay pocos datos que consideran los efectos del fumar en la historia natural de la infección crónica por VHC. Se han encontrado niveles 7 veces más altos de transaminasas en pacientes con el VHC que fumaban 1 ó más paquetes de cigarrillos por día y bebían alcohol con frecuencia que aquellos que no fumaban y concluyen que el consumo de alcohol y el cigarrillo están independientemente asociados con transaminasas elevadas entre los individuos anti-VHC positivos. Una repercusión desfavorable del cigarrillo sobre el tejido hepático en los pacientes con hepatitis crónica C ha sido también publicada.²⁰

CRONICIDAD DE LA HEPATITIS POR VIRUS C

La historia natural de la infección crónica del VHC puede ser influenciada en forma negativa por factores intrínsecos o extrínsecos relacionados al huésped. Entre estos los que más destacan son la edad en la cual se adquiere la infección, el sexo, el consumo de alcohol, el sobrepeso y la coinfección con otros virus. Es importante remarcar entonces que en el manejo de la infección crónica de la Hepatitis C se debe hacer hincapié en controlar el abuso del alcohol, el sobrepeso, el consumo de cigarrillo y establecer la vacunación para la Hepatitis A y B en los no inmunizados. Estudios adicionales con grupos de

control apropiados se requieren para confirmar el rol de estos factores e identificar otros más.

ASOCIACION ENTRE HEPATITIS C Y DIABETES MELLITUS

La hepatitis por virus C, es la mayor causa de enfermedad hepática, afecta a 3% de la población mundial. La edad promedio de los pacientes infectados por VHC es de 50 años.¹ La infección crónica por el virus de la hepatitis C se ha asociado a múltiples condiciones o manifestaciones extrahepáticas como la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la Porfiria cutánea tarda, el linfoma de células B y la enfermedad tiroidea autoinmune, todas ellas parecen estar relacionadas con las interacciones entre el VHC y el sistema inmune del huésped. Muchos autores consideran a la diabetes Mellitus como una manifestación extrahepática.¹⁶

Desde hace mucho tiempo se conoce una asociación entre cirrosis hepática y la intolerancia a la glucosa que predispone a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), así el 70-80% de los pacientes cirróticos son intolerantes a la glucosa y el 10 a 20% de ellos cursan con DM.²¹

Son muchos los factores que pueden estar implicados en esta relación entre los que se encuentran aumento de la gluconeogénesis resistencia a la insulina y una disminución en la captura de la glucosa por parte del hígado enfermo.²⁰

En los últimos 5 años, se han publicado 22 artículos que sugieren la existencia de una asociación entre la infección por virus de la hepatitis C y la presencia de la diabetes mellitus tipo 2.⁴

Los estudios publicados se sitúan en los siguientes datos que apoyan esta asociación:

1. Prevalencia de anticuerpos anti VHC en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ¹
2. Determinación de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos en paciente infectados por VHC. ²³
3. En la infección por VHC es más frecuente la DM. tipo 2 ¹³
4. En los pacientes trasplantados quienes fueron infectados por VHC son cinco veces más predispuestos a tener DM. tipo 2 ⁷
5. Los pacientes con VHC tienen 3 veces más riesgo de DMT2 que los pacientes infectados por VHB o por enfermedad alcohólica. ¹⁵

Los estudios realizados por los endocrinólogos han encontrado una relación entre las dos entidades, la prevalencia de anti-VHC en los pacientes diabéticos que oscilan entre el 4 y el 28%. Así, en el informe de Gray y colaboradores ⁸ en el que se estudió la presencia de los anticuerpos anti-VHC en 200 pacientes de tres grupos étnicos distintos (100 caucásicos, 50 asiáticos y 50 afrocaribeños) con diabetes Mellitus tipo 2, se encontró una alta proporción de niveles séricos altos de aminotransferasas e infección por el virus de la hepatitis C, siendo mayor entre los afrocaribeños con un 28% seguido por los caucásicos, 12% y los asiáticos 8%.⁸

En otro estudio realizado en Barcelona, España, se investigó la presencia de anticuerpos anti-VHC en un grupo de 176 pacientes diabéticos y 6,172 donadores de sangre como grupo control y se encontró que los diabéticos contaban con una positividad para anticuerpos VHC cuatro veces mayor (11.5 vs 2.5; $p < 0.001$, RM 4.39; IC 95%: 2.61-7.24). No se detectó diferencia entre otros factores de riesgo epidemiológico entre VHC positivos y negativos. En contraste con la prevalencia de anticuerpos VHC en DMT1, no excede el rango de prevalencia con respecto a la población en general.²⁵

Mason y colaboradores⁷, publicaron un interesante artículo en el que realizan un análisis retrospectivo de 117 pacientes con hepatitis crónica viral C y un estudio de casos y controles de 594 pacientes diabéticos y como grupo control 377 pacientes con enfermedad tiroidea. En la cohorte de diabéticos de 4.2% fueron positivos para anti-VHC contra el 1.6% de los controles. Estos hallazgos aunque sugerentes, no establecen una relación causal definitiva y podrían estar en relación a la frecuencia de los exámenes de laboratorio de control en el paciente diabético, y por lo tanto, es posible detectar la presencia de elevación de aminotransaminasas y posteriormente se efectúa la búsqueda de la positividad para anti-VHC: además, hay que recordar que este grupo de enfermos es sometido a procedimientos médicos en una proporción mayor que la población en general, lo que podría constituir un factor de riesgo para la adquisición de la infección por VHC. Sin embargo, aun excluyendo a los diabéticos con factores de riesgo bien conocidos para el VHC (transfusión, etc.), el porcentaje de seropositividad sigue siendo elevado lo que nuevamente sugiere una relación real entre ambas enfermedades. Una de las principales

limitante de estos estudios, es que ninguno de ellos se corroboró la presencia de infección por medio de determinación de RNA del VHC. Además, no se informan resultados de las biopsias hepáticas, lo que impide establecer una relación entre diabetes Mellitus y la gravedad de la hepatopatía, ni descartar esteatohepatitis no alcohólica, no relacionada con la infección por el VHC.¹¹

En cuanto a los estudios realizados en pacientes con hepatopatía por VHC, Allison y cols.²⁴, publicaron el primer informe de una posible asociación entre DM y la cirrosis por VHC en una población de 100 cirróticos en lista de espera para trasplante hepático, encontrando que en 50% de los anti-VHC positivos eran diabéticos, en contraste sólo el 9% de los cirróticos con otra etiología, incluyendo VHB, alcohol, colestásica y hepatitis autoinmune, cursaban con DM; sin encontrar asociación con otras variables como origen, género, índice de masa corporal, la severidad de la cirrosis o el tipo de tratamiento.

Los resultados similares en los pacientes con cirrosis hepática se han obtenido en múltiples estudios con diferentes diseños. En un estudio retrospectivo que incluyó 1,332 pacientes italianos cirróticos³⁶, se observó una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 del 23.6% de los anti-VHC positivos en comparación con una 9.4% en los positivos para el virus de hepatitis B (RM: 2.78; 95% IC: 1.6-4.79) En este reporte, la presencia de DM estuvo estrechamente relacionada con la severidad de la enfermedad y con la edad. En el artículo de Zien y cols.²⁶, nuevamente la prevalencia de diabetes, resulto superior en los enfermos con hepatopatía terminal debida a VHC (25%) comparado con 1.3% con enfermedad colestásica, 19% de los cirróticos por alcohol y 11% con VHC y enfermedad. Un hallazgo interesante de este estudio es el hecho de que los pacientes con etiología colestásica cuentan con una

prevalencia de diabetes mellitus similar a la población en general, a diferencia de todas las demás causas no se observó influencia de los diferentes factores (género, edad, índice de masa corporal, coinfección por el virus de la hepatitis G, el genotipo del VHC o el HLA-DR3/DR4) que permitiera explicar el aumento en el riesgo de diabetes en los pacientes con hepatitis C.

En dos estudios uno realizado por Mangia y colaboradores²⁷ y otro de Del Olmo y cols.²⁹ Si bien se encontró relación entre la cirrosis hepática y DM, no se obtuvieron diferencias en cuanto a la etiología. El primer estudio cuenta con un diseño prospectivo, realizado en pacientes hospitalizados, lo que representa un problema para la interpretación de los valores de glucosa por los múltiples factores que intervienen durante la estancia intrahospitalaria.

Los resultados anteriores, permiten considerar que la alta frecuencia de diabetes mellitus en pacientes cirróticos por VHC, no sólo se debe a la presencia de una enfermedad hepática avanzada, ya que es mayor en este grupo de enfermedad que en los cirróticos por otras etiologías lo que sugiere la intervención de otros mecanismos relacionados con la infección por el VHC que aún no se conocen. Mas aún, en los estudios realizados en pacientes infectados por el VHC sin cirrosis²² se corrobora una mayor prevalencia de DM al compararlos con pacientes con hepatitis crónica por virus B y controles sin enfermedad hepática, con valores de 21-33% en HCV, 12% en HVB y 5.6% en los controles.

La relación entre cirrosis hepática por virus C y la DM parece estar ligada aún después del trasplante hepático, tal como lo sugiere el estudio de Bigam y colaboradores³⁷ quienes estudiaron a un grupo de pacientes cirróticos por VHC que fueron trasplantados de hígado y compararon la frecuencia de DM

antes del trasplante, al año y 5 años postrasplante, con las frecuencias de DM en un grupo de enfermedad colestásica y otro con cirrosis por VHB. Observaron que la frecuencia de DM fue superior en los HCV positivos que en los VHB y enfermedad colestásica (29%, 6% y 4% respectivamente) diferencia que se mantuvo al año 37%, 10% y 5% respectivamente. El análisis de estos datos mostró que el desarrollo de DM al año estaba relacionada con el sexo masculino y con la infección por el VHC, por lo que proponen a esta última como un predictor para la aparición de DM postrasplante.³⁷

A pesar de que todos los datos anteriormente mencionados constituyen una fuerte evidencia de la asociación entre la infección crónica por el VHC y DM, es necesario hacer algunas consideraciones: a) Desafortunadamente, la selección de los pacientes y los controles en los estudios no es homogénea, lo que no permite hacer una comparación válida, b) La mayoría de ellos no consideran variables de confusión como índice de masa corporal, uso de drogas endovenosas y estado socioeconómico; y c) Son estudios realizados en centros de referencia, lo representa una población seleccionada.

Recientemente, se publicó un estudio realizado en los Estados Unidos de Norteamérica basado en los datos obtenidos en la Tercera Investigación Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) que examina la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con infección por el VHC.³⁰ El estudio tiene la ventaja de que está realizado en una muestra representativa de la población general en ese país. En el se evaluaron 9,841 personas, de las cuales el 8.4% padecían DM tipo 2 y el 2.1% fueron anti-VHC positivos. En los sujetos mayores de 40 años, se observó que los sujetos con VHC tenían un riesgo tres veces mayor de padecer DM (RM: 3.77; IC 95% 1.80 a 7.87). No se

encontró relación entre el abuso de alcohol y ambas enfermedades, la infección por HCV no se asoció con coinfección por VHB ni con la presencia de diabetes tipo I. Un punto importante es que los pacientes con VHC y DM tipo 2 tuvieron cuentas plaquetarias menores que los que no contaban con ambas enfermedades, lo que puede sugerir que pudo haber un mayor número de cirróticos en este grupo. Posteriormente se realizaron determinaciones de RNA-VHC, resultando positivo en el 74% de los sujetos anti-VHC positivos. El riesgo relativo de padecer DM entre los sujetos RNA positivos fue mayor de dos veces comparado con los anti-VHC positivos pero RNA-negativos (RM: 2.48; IC 95%: 1.23-5.01).³⁰ Los resultados de este estudio aportan una evidencia aún más fuerte de la asociación entre la infección por el Virus de la hepatitis C y un incremento en el riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Un aspecto aún sin aclarar, son los posibles mecanismos por los cuales el VHC puede predisponer o bien actuar como gatillo para el desarrollo de DM. Ciertos virus, como el de la rubéola, coxsackievirus B, citomegalovirus y adenovirus han sido implicados como inductores de diabetes mellitus por destrucción directa de las células B pancreáticas, en el caso del VHC, si bien se ha encontrado en el tejido pancreático,³⁸ no existe evidencia de que la infección del páncreas por el VHC lleve a destrucción de las células B. Además, en caso de ser así, el daño a las células B lleva a la aparición de diabetes tipo 1, y el VHC está asociado a la diabetes tipo 2.ⁱ

Otra posibilidad es que el VHC pudiera modificar el metabolismo de la glucosa tal como lo sugieren los hallazgos en algunos estudios en los que se han detectado niveles bajos de insulina y péptido C en los pacientes infectados con VHC al compararlos con controles sin la infección.³⁸ En esta misma línea

se encuentran los resultados de un estudio realizado en pacientes con B-talasemia con intolerancia a los carbohidratos en los que los factores de riesgo para la misma fueron la concentración sérica de ferritina y la infección por el VHC.³⁹ En otro estudio, en pacientes con hepatitis crónica por virus C sin diabetes, se encontró que hay una relación inversa entre el índice de fibrosis con la sensibilidad y la secreción en la primera fase de la insulina.⁴⁰ El alto riesgo de DM en los pacientes VHC positivo en combinación con otras causas como la sobrecarga de hierro o el uso de inmunosupresores sugieren más bien una interacción entre los diferentes factores en el que el VHC jugaría un papel permisivo más que causal directo. Finalmente es bien conocido que una de las características histológicas del virus de la hepatitis C es la esteatosis. En el modelo transgénico se ha demostrado que la proteína core del VHC es capaz de inducir esteatosis. En un estudio conducido en Japón se encontró una correlación entre la expresión intrahepática de la proteína core y los niveles de aminotransferasas elevadas, índice de masa corporal y esteatosis, queda por determinar el papel que juega la proteína core en la inducción de trastornos del metabolismo intermedio.⁴¹

En resumen, existe una fuerte evidencia de la asociación entre la infección crónica por el VHC y la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Aún existen múltiples preguntas por responder en cuanto al papel que juega el VHC en el desarrollo de la DM. Se requiere de estudios multidisciplinarios, que permitan esclarecer los aspectos relacionados con esta asociación.

Existe gran evidencia de la asociación entre la infección por virus de la hepatitis C y la Diabetes Mellitus, ambas enfermedades con comunes y causan complicaciones crónicas en un numero significativo de los pacientes que las

padecen. Estudios serios reportan una elevada prevalencia de infección VHC en pacientes diabéticos, igualmente de elevada prevalencia de diabetes en pacientes infectados por VHC en comparación con otras etiologías de enfermedad hepática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a los antecedentes mencionados, se han realizado estudios con diferentes diseños y en diferentes países, tratando de aclarar cuál es la asociación entre la infección por VHC y la Diabetes Mellitus tipo 2, teniendo solamente teorías sobre cual es la asociación entre estas dos enfermedades que representan un alta morbi-mortalidad a nivel mundial.

Teniendo poca información estadística nacional, y no habiendo estudios en México bajo este contexto, por lo que nace el interés de realizar este estudio dónde a los pacientes con anticuerpos positivos para VHC, y confirmado con PCR, comparados con un grupo control que no presenten infección por VHC, confirmado por prueba de ELISA, e identificar los factores de riesgo mayores para diabetes mellitus, además de pruebas de diagnóstico para diabetes mellitus según los criterios de la ADA (Asociación Americana de Diabetes).

JUSTIFICACION

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades crónico-degenerativas mas frecuentes, que causan una elevada morbi - mortalidad a nivel nacional y mundial, con importancia en la calidad de vida de los pacientes, así como repercusiones económicas importantes. La hepatitis por virus C es la mayor causa de enfermedad hepática, dejando a un lado a la biliar o colestásica, alcohólica, virus B, afectando al 3% de la población mundial. Ambas enfermedades afectan a la población económicamente activa entre los 40 hasta los 60 años. Con lo que respecta a la DMT2 existen factores de riesgo que predisponen a su desarrollo como los son la obesidad, tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo, HAS, que en algunos casos se pueden modificar, la ADA (Asociación Americana de Diabetes), considera la importancia de realizar un diagnóstico oportuno a toda la población con factores de riesgo e iniciar tratamiento para evitar complicaciones agudas (estado hiperosmolar no cetósico, cetoacidosis diabética)

Por otro lado dentro de la literatura mundial, se han hecho estudios que apoyan esta asociación, encontrando elevación en la prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes infectados por virus C y establecen implicaciones importantes para la prevención y tratamiento de la Diabetes Mellitus, así como retardar la progresión hacia la cirrosis en los pacientes infectados por VHC, o en muchos casos el desarrollo de cáncer hepático.

El grupo de pacientes con infección por virus de hepatitis C, confirmado por PCR, es considerado como de alto riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, recomendando pruebas de escrutinio para el diagnóstico de diabetes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar cuál es la asociación de VHC con Diabetes Mellitus en pacientes Atendidos en el Hospital General del ISSSTE Dr. Gonzalo Castañeda.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Investigar la fuerza de asociación entre la infección por VHC y Diabetes Mellitus.
- 2.- Definir si la asociación entre VHC y Diabetes Mellitus es consistente sobre los factores de riesgo ya conocidos (HAS, dislipidemia, historia familiar de diabetes, obesidad, hiperuricemia) .

HIPOTESIS

¿ La infección por VHC se encuentra asociado al desarrollo de DMT2?

HIPOTESIS ALTERNA

¿La infección por VHC no se encuentra asociado al desarrollo de DMT2

METODOLOGIA

Se estudiaron pacientes que fueron atendidos en el Hospital General del ISSSTE Dr. Gonzalo Castañeda, por el servicio de Infectología, durante el periodo enero-julio del 2006, con diagnóstico previo de infección por VHC, de los cuales se tomaron 55 pacientes.

Un total de 30 pacientes con infección crónica de hepatitis confirmada el por PCR, se incluyeron en el estudio, de estos pacientes 14 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y 16 sin diabetes. El grupo control se seleccionó de la consulta externa de infectología con prueba de ELISA negativa para VHC -, de los cuales 12 pacientes con diabetes y 13 sin diabetes, en ambos grupos fueron recabados los expedientes donde se investigo sobre, edad, sexo, historia familiar de diabetes (madre, padre, hermanos), hábitos tabaquico, así como consumo de alcohol, enfermedades asociadas (HAS).

Las características antropométricas se incluyeron al peso, la talla, para determinar el IMC en Kg./ m², para clasificar al paciente dentro de los parámetros de, peso normal < 25 Kg./m², sobrepeso 25 a 29.9 Kg./m², obesidad GI 30 a 34.9 Kg./m², obesidad GII de 35 a 39.9 Kg./m² y obesidad mórbida mayor de 40 Kg./m².

Se investigaron estudios de laboratorios como glucosa en ayunas, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, Todos estos estudios se determinaron por técnicas estándares de laboratorio.

Los anticuerpos para VHC fueron medidos por técnica de ELISA de segunda generación. Fueron excluidos los pacientes que se encontraban con tratamiento con interferón ya que este incrementa la resistencia a la insulina, tx con esteroides u otros fármacos que afecten a la tolerancia a la glucosa.

ANALISIS ESTADISTICO

Analizar con Frecuencias Simples entre dos grupos de comparación.

La fuerza de asociación se realizará con razón de productos cruzados (RPC) o (RM) con IC de 95%.

Las pruebas de significancia Chi cuadrada de Mantel Haenszel y prueba de Cochran. En los últimos 5 años se han publicado 22 artículos que tratan de establecer cual es la as

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 55 pacientes de los cuales, 30 pacientes con infección con VHC, 14 con diabetes y 16 sin diabetes, 25 pacientes sin infección por VHC, 12 con diabetes y 13 sin diabetes. La tabla número 1 describe las características de las variables entre los grupos de pacientes.

TABLA 1, CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON VHC Y DMT2

FACTOR DE RIESGO	VHC	DM 2
	Frecuencia (+/-) * .	Frecuencia (+/-)
EDAD		
-40 AÑOS	1 / 1	1 / 1
41-50	7 / 7	7 / 15
51-60	14 / 6	10 / 10
61-70	6 / 6	6 / 6
71-80	2 / 5	3 / 5
SEXO		
FEMENINO	22 / 11	16 / 17
MASCULINO	8 / 14	10 / 12
IMC		
>25 Kg./m2	10 / 18	6 / 12
<25-29.9	13 / 11	13 / 11
<30-34.9	2 / 1	1 / 2
<35-39.9	3 / 4	3 / 4
<40	2 / 1	3 / 0
ALCOHOL		
SI	7 / 9	9 / 7
NO	23 / 16	17 / 22
TABAQUISMO		
SI	9 / 7	9 / 13
NO	17 / 2	17 / 16
DISLIPIDEMIA		
SI	23 / 12	19 / 16
NO	7 / 13	7 / 13

*

Pacientes con resultado positivo y negativo para VHC y DM .

Se busco la asociación en el grupo de pacientes con infección por VHC (n=30), con el desarrollo de diabetes mellitus, y dado que esta asociación puede estar distorsionada por diversos factores se aplicó la prueba de Chi cuadrada de Mantel y Haenszel y así nos muestra un valor 0.921, la cual no es estadísticamente significativa, la estimación del riesgo fue de RM de 0.976 con un IC 95% de .327 - 2.74, lo cual significa que la exposición al virus de hepatitis C no se asocia con el desarrollo de diabetes mellitus.

En el estudio se identificaron los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de diabetes (antecedentes familiares de diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, HAS, hiperuricemia, tabaquismo) y se estudiaron de forma independiente calculados por la prueba de de Chi cuadrada de Mantel Haenszel y de Cochran, encontrándose que no fueron estadísticamente significativos. Por lo que la asociación no fue consistente sobre los factores de riesgo conocidos. Los resultados se resumen en la tabla 2.

La dislipidemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes mellitus, sin embargo en este estudio no se encontró relación en los pacientes infectados por virus de la hepatitis C con el desarrollo de diabetes, con RM 1.57 IC 95% 1.05-2.51.

Con lo que respecta al tabaquismo no hubo asociación entre los pacientes positivos para el VHC y el desarrollo de diabetes con RM 1.35 IC 95% .620-2.33.

TABLA 2- CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

Variable	VHC +/- *	RM	IC 95%	COCHRAN	M.HAENSZEL
Sexo:		3.5	1.3-10.8	4.8	3.67
Femenino	22 / 11	1.6	1,0-2.7		
Masculino	8 / 14	.47	.239-.947		
AHF DMT2					
Si	14 / 16				
No	23 / 16				
Alcoholismo				1.061	.526
Si	7 / 9	.648	.282-1.49		
No	23 / 16	1.198	.841-1.70		
Tabaquismo				.306	.075
Si	13/17	1.204	.620-2.33		
No	9/16	.885	.576-1.36		
Dislipidemia				4.843	
Si	23/7	1.59	1.01-2.51		
No	12/13	.449	.212-.950		
Obesidad				.011	.033
Si	20	.973	.585-1.61		
No	10	1.034	.554-1.92		

* Pacientes con VHC positivos.

La alteración en cuanto al IMC que se encontró fue el sobrepeso, tanto en pacientes con virus de hepatitis C positivo como en los negativos. Tabla 3.

TABLA 3 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN IMC

VHC	IMC				
	Normal	Sobrepeso	Grado I	Grado II	Mórbida
Positivos	10	13	2	3	2
Negativos	8	11	1	4	1

DISCUSION

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, encontramos que mediante las pruebas de homogeneidad como la Chi cuadrada de Mantel y Haenszel se comporto sin significancia estadística y no muestra causalidad, para apoyar la asociación entre pacientes infectados por VHC y el desarrollo de diabetes sin embargo considerando el tamaño de la muestra y sesgos de selección en los pacientes, no podemos aseverar que no lo condicione; ya que comparando datos reportados en el estudio de Chong Shan Wang ³³ y cols con una muestra de 2362 pacientes y de estos 363 pacientes con VHC positivo reportó un IC 95% de 1- 4 demostrando una moderada asociación entre la exposición al virus y el desarrollo de diabetes mellitus tipo2.

Existe una fuerte evidencia por los estudios reportados a nivel mundial, entre la infección crónica de VHC y la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Por lo anterior consideramos que para buscar una asociación en nuestra población se requiere de estudios con mayor número de pacientes.

Recomendando un seguimiento minucioso de escrutinio a los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, para así detectar tempranamente anomalías en la glucosa y realizar un diagnóstico temprano de diabetes mellitus para iniciar tratamiento adecuado que impida la evolución más rápida hacia las complicaciones crónicas de ambas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szk1o M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Int Med* 2000; 133: 592-599,2000
2. Graeme A. An association between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: what is the connection? *Ann Int Med* 2000; 133: 650-52.
3. Everhart J. A confluence of epidemics: Does hepatitis C cause type 2 diabetes? *Hepatology* 2001; 33: 762-3.
- 4- Juan Francisco Sánchez Ávila y cols. *Revista médica Sur*.Vol. 8, núm. 2, Abril-Junio 2001.
5. Lecube A, Hernandez O, Genesca J, Esteban JI, Jardi R. SIMO R: High prevalence of glucosa anormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate análisis considering the liver injury. *Diabetes Care* 27:1171-1175,2004.
6. Knobler H. Schimanter R. Zifroni A. Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000;75.355-359
7. Mason AI. Lau Jy, Hoang N, Qian K, Alexander Gj, Xu L, Guo, Jacob S. Regenstein FG, Zimmerman R. Everhart JE, Wasserfall C. Maclaren NK, Perrillo
8. Gray H. Wreghitt T. Stratton IM, Alexandr GJ, Turner RC. O`Rahilly S: High prevalence of hepatitis C infection in Afro- Caribbean patients with type 2 diabetes and anormal liver function test. *Diabet Med* 12:244-249, 1995.

9. Simó R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J: High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 19:998-1000, 1996.
10. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strahdee SA, Szklo M, Thomas DL: Prevalence of type diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States (letter). *Hepatology* 33:1554, 2001.
11. Wang Cs, Wang ST, yao WJ, Chang TT, Chou P: Community-based estudy of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatis severity status. *Am J, Epidemiol* 158: 1154-1160, 2003.
12. Mehta SH, Brancati FL, Strahdee SA, Pankow JS; Netski D, Coresh J, Szklo M, Thomas DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes, *Hepatology* 38; 50-56, 2003.
13. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clinics in Liver Disease* 1997; 1: 559-569.
14. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Eng.J Med* 1992; 327: 1899-1905.
15. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 67: 671.
16. Agnello VV, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Eng J Med* 1992; 327:1889-905.
17. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, Obando J, Di Bisceglie A, Tattre C et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998; 27: 1661-9.

- 18.** Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmunity in hepatitis C and D virus infection. *J Viral hepatitis* 1996; 3: 49-59.
- 19.** Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, Thiers VV, Chau HT, Hastier P et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-257.
- 20.** Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: A review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 691-709.
- 21.** Proietto J, Alford FP, Dudley FJ. The mechanism of the carbohydrate intolerance in cirrhosis. *J Clin Metab* 1980; 51: 1030-6.
- 22.** Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 103-11.
- 23.** Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 63-74.
- 24.** Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJM. Evidence for link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21: 1135-9.
- 25.** Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J et al. Further evidence for an association between non-insulin dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 1059-63.
- 26.** Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease.

- 28.** Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J gastroenterol* 1998; 93: 2363-7.
- 29.** Del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM. Liver cirrhosis and diabetes mellitus. *J Hepatol* 1996; 123-32.
- 30.** National Center for Health Statistics: Third National and nutrition Examination Survey, 1988-1994. Reference Manuals and Reports. Manuals for Medical Technicians and Laboratory Procedures Used for NHANES III (CD-ROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention: 1996.
- 31.** National Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program in Adults (ATP III), (NCED) Expert Panel on detection Evaluation and Treatment of High blood Cholesterol; *JAMA*, 2001 :285: 2486-97.
- 32.** American Diabetes Association Screening for type 2 Diabetes; *Diabetes Care*, 2004;27:suppl 511-514.
- 33.** Chong-Shan, Wang Shan, Tair Wan; Community Based Study of Hepatitis Virus Infection and Type 2 diabetes: An association affected by age and hepatitis Severity Status. *J. Epidemiol*; 2003;158:1154-1160.
- 34.** Thierry Paynard, Man Fung Yuen, Vlad Ratziu, Ching Lun Lai; Viral Hepatitis C; *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
- 35.** Report of The Expert Committee on the diagnosis and Classification of diabetes mellitus: *Diabetes care* 1997;20: 1183-97.
- 36.** Alessandro Antonelli MD, Clovodeo Ferni MD, Paupak Fallahi MD; Hepatitis C infection Evidencia for and association with diabetes Mellitus; *Diabetes Care* 2005;28;2548-50.

- 37.** Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:87-90.
- 38.** Gowans EJ. Distribution of markers of Hepatitis C virus infection throughout the body. *Semin Liver Dis* 2000;20:85-102.
- 39.** Chen JPS, Lin KH, Lu MY, Lin KS, Chen JD, F. Ch-Ch. Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent B-thalassemic patients. *Diabetes care* 2001;24:850-4.
- 40.** Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, Toffolo G, Briem D, Lormann J et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon alpha. *Eur J Clin Invest* 2000;30:11-21.
- 41.** Fujite H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J. Med Virol* 1999;59:141-5.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
“CUAL ES LA ASOCIACION ENTRE VHC CON EL DESARROLLO DE
DIABETES MELLITUS”

NOMBRE _____
EXPEDIENTE _____

CASO _____ CONTROL _____

EDAD _____ GENERO _____

FECHA EN LA QUE SE ESTABLECIO EL DIAGNOSTICO DE
HVC _____

PRESENCIA DE DM TIPO 2 _____ TIEMPO DE EVOLUCION _____

ANTECEDENTES EN LA FAMILIAR DE DM

QUIEN DE LA FAMILIA _____

IMC _____

PRESENCIA DE DISLIPIDEMIA _____
CUAL _____

PRESENTA HIPERURICEMIA _____

ANTECEDENTES DE PANCREATITIS _____

OTRAS ENFERMEDADES DE
BASE _____

PRESENCIA DE TABAQUISMO (INDICE
TABAQUICO) _____