

## Relación entre la infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

GABRIELA GOTTBERG<sup>1</sup>, PÉREZ-MALDONADO C<sup>1\*</sup>, UZCÁTEGUI L<sup>2</sup>, VALERI L<sup>3</sup>, PUJOL F<sup>4</sup>, GARZAZO D<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

<sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A),

Mérida, Venezuela. <sup>3</sup>Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A). Mérida, Venezuela. <sup>4</sup>Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.

Recibido Mayo 2007 - Aceptado Junio 2007

### RESUMEN

La infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) puede contribuir con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esta relación ha sido poco estudiada en Venezuela y por tanto nos propusimos como objetivo estudiar la relación de la infección por el VHC y la DM2 en pacientes provenientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Se seleccionaron 40 individuos con DM2 (grupo A) y 40 individuos sanos sin antecedentes de DM2 (grupo B). A estos grupos se les determinó adicionalmente los niveles séricos de glucosa, insulina y las transaminasas y se les calcularon los índices HOMA y QUICKI y los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC). Los niveles de glucosa e insulina séricas así como los índices HOMA y QUICKI, resultaron significativamente elevados en el grupo A con respecto al grupo B. No se observó diferencia significativa en los niveles de transaminasas entre ambos grupos. Sólo un individuo del grupo B (1,25%) resultó positivo a la infección por el VHC. El estudio realizado no encontró indicios de una relación entre la infección por el VHC y la DM2.

### PALABRAS CLAVES

Hepatitis virales, hepatitis C, virus de la hepatitis C, diabetes mellitus, HOMA, QUICKI.

### ABSTRACT

Infection by the Hepatitis C Virus (HCV) can

contribute to the development of type 2 diabetes mellitus (DM2). This relationship has been barely studied in Venezuela so we proposed the objective to study the relationship between the infection by the HCV and the DM2 in patients coming from the Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Forty (40) individuals with DM2 (group A) and 40 healthy individuals without antecedents of DM2 (group B) were selected. The serum levels of glucose, insulin and the transaminases were determined. Additionally, HOMA and QUICKI indexes and the presence of antibodies against the hepatitis C virus (anti-HCV) were also calculated. The levels of serum glucose and insulin as well as the HOMA and QUICKI indexes were significantly high in the group A when compared to the group B. Significant difference was not observed between groups in the transaminases levels. Only one (1) individual from group B (1.25%) it was positive to the infection for the HCV. Our study didn't find indications of a relationship among the HCV infection and DM2.

### KEY WORDS:

Viral hepatitis, C Hepatitis, Hepatitis C Virus, Type 2 Diabetes Mellitus, HOMA, QUICKI.

### INTRODUCCIÓN

El virus C de la hepatitis (VHC) es un virus de ARN de cadena simple, lineal, no segmentada con polaridad positiva que pertenece a la familia *Flaviviridae* [1,2]. La infección por el VCH es muy frecuente en el mundo y se calcula que hay unos 150 millones de portadores

crónicos [3]. En Estados Unidos aproximadamente cuatro millones de personas se encuentran infectadas por el virus (1,8%), con un comportamiento similar en Europa Occidental [4,5]. En Venezuela, un estudio realizado en 2001 por el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) reporta una prevalencia de la infección por el VHC de 1,5%. La hepatitis C se caracteriza por una inflamación del hígado y la fluctuación de los niveles de las transaminasas. En el 80% de las personas que evolucionan a un estado de cronicidad se puede desarrollar el carcinoma hepático [6,7]. El VHC puede afectar además del hígado, a diversos tejidos no hepáticos y órganos pudiendo ser asociado a enfermedades de etiología distinta. Numerosas manifestaciones extrahepáticas han sido previamente reportadas y en algunas existe una relación bien establecida, como en el caso de la crioglobulinemia, la porfiria cutánea tarda y la tiroiditis. En otras como la sialadenitis, liquen plano y trombocitopenia, la asociación es posible, pero no está lo suficientemente documentada. Para algunas otras - entre estas la diabetes mellitus-, la asociación es muy débil, por lo que se requiere mayor investigación al respecto [8]. En años recientes varios estudios han reportado una asociación positiva entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la infección por el VHC [9-12]. De igual manera, Gray et al. [13] reportaron una alta incidencia de infección por el VHC en pacientes diabéticos con niveles elevados de transaminasas, creando una interrogante acerca de su posible acción diabotogénica. Mehta et al. [14] sugieren que probablemente el virus no influye en la patología metabólica directamente, pero sí indirectamente mediante algún efecto permisivo actuando con otros factores que causan la condición. Simo et al [15] estimaron que el 15% de la población diabética padecía la infección, mientras que sólo el 2,5% de la población control no diabética estaba infectada con el VHC. De las diversas hipótesis para tratar de explicar la relación de la diabetes con la presencia del virus, una sugiere que los pacientes diabéticos son más propensos a infectarse con el VHC por estar más expuestos a procedimientos médicos. Esto hace pensar a los investigadores que el virus puede contribuir por sí mismo al desarrollo de DM2. Gunsar et al. [16] realizaron un estudio con 3 grupos de pacientes: a) infectados con el virus C y con el virus B, b) pacientes con cirrosis descompensada y c) pacientes con cirrosis compensada. A estos pacientes se les determinó la prevalencia de DM2 y se observó que la misma es mayor en los infectados con VHC. En el mismo grupo encontraron resistencia a la insulina e hipocatabolismo. Esos resultados indicaban que la DM2 es más

frecuente en infectados por VHC y que ello podía ser causa de un defecto intrínseco en los hepatocitos independiente del daño hepático y no relacionado con autoinmunidad. Investigaciones en diversos países europeos como Italia, Francia y Grecia [17,18], muestran la misma asociación. Algunos autores propusieron que la infección no producía daños ocasionados directamente por el virus C en las células  $\beta$  del páncreas, sino que estos eran causados por la respuesta inmune del paciente. Esta reacción unida a la inflamación hepática, conducía a una grave afección en la producción de glucosa endógena o en el metabolismo de la insulina que origina el aumento de la glucosa. Se cree que la cirrosis es uno de los factores que desencadena la aparición de la resistencia a la insulina y se sabe que la misma es el paso precedente al desarrollo de la diabetes. Aunque el mecanismo no está claro, la cirrosis parece ser el punto que une ambas patologías, y es el único factor que ofrece -al menos- una explicación parcial de lo que ocurre. Un estudio realizado por Mason et al [19] apoya esta afirmación. En los últimos años, la investigación se dedica a estudiar los posibles factores que relacionan ambas enfermedades, pues se requieren más investigaciones que puedan dilucidar esta asociación y comprobar si realmente existe. En vista de la importancia que tienen la DM2 y la infección por el VHC, tanto desde el punto de vista epidemiológico como del clínico, así como la evidente asociación positiva entre ambas patologías, y la gran cantidad de estudios llevados a cabo a nivel internacional donde se ha demostrado una relación positiva entre la infección por el VHC y la DM2, es importante evaluar el patrón de dicha asociación en Venezuela, especialmente en pacientes con desórdenes metabólicos. La presente investigación tuvo como objetivo estudiar la relación de la infección por el VHC y la DM2 en pacientes provenientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA).

#### MATERIALES Y MÉTODOS.

Ochenta individuos en estudio fueron divididos en dos grupos: el grupo A, constituido por 40 pacientes de uno u otro sexo, mayores de 40 años, provenientes del Departamento de Endocrinología del IAHULA y diagnosticados con DM2 de acuerdo con el consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 1.997. El grupo B (grupo Control) se conformó con 40 individuos aparentemente sanos y de uno y otro sexo, mayores de 40 años y sin antecedentes clínicos o familiares de DM2.

**Muestras.**

A cada participante se le extrajo sangre venosa mediante venopunción entre las 7 y 9 de la mañana, después de un ayuno de 12 horas. El suero se obtuvo después de centrifugar a 1500 rpm durante 10 minutos y se repartió en alícuotas de 1 ml para ser almacenado a -70°C. A cada muestra se realizó análisis para determinar los niveles de glucosa, insulina, transaminasas y anticuerpos contra el VCH.

**Métodos.**

**Determinación de glicemia:** La glucosa sérica se determinó por el método enzimático y colorimétrico de la glucosa oxidasa líquida estable (INVELAB S.A, Venezuela). Los resultados de concentración de glucosa fueron arrojados directamente por el equipo utilizado (Spectronic 20).

**Determinación de alanina aminotransferasa (ALT):** Los niveles de transaminasas séricas fueron cuantificados mediante el método enzimático y colorimétrico de la alanina aminotransferasa cinética-UV (INVELAB S.A., Venezuela). Las lecturas se realizaron con un Microchem Analyzer 565.

**Determinación de insulina:** La determinación cuantitativa de insulina en suero sanguíneo se realizó mediante un ELISA (EIA-2935, DGR Diagnostics, Alemania) basado en la técnica directa tipo sandwich, en la que dos anticuerpos monoclonales son dirigidos contra determinantes antigénicos separados de la molécula de insulina. Las lecturas de las distintas absorbancias se realizan con un Elisómetro Titertek Multiskan Plus (MKII).

**Determinación de la resistencia a la insulina:** La resistencia a la insulina (RI) se determinó utilizando los índices HOMA y QUICKI, aplicando la fórmula estandarizada para cada uno de ellos.

$$1. \text{HOMA-RI} = \frac{\text{Insulina en Ayunas (mUI)} \times \text{Glucosa en Ayunas (mg/dl)}}{405}$$

$$2. \text{QUICKI-SI} = \frac{1}{\{\text{Log (insulinemia } \mu\text{UI/ml)} + \text{Log (glicemia mg/dL)}\}}$$

**Detección de anticuerpos formados contra proteínas del VCH:** Fue realizada mediante ELISA basado en péptidos sintéticos estandarizado en el Laboratorio de Virología Molecular del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). [20-25] Los péptidos sintéticos utilizados en los ensayos fueron: péptido de la cápside 286 (40-mer)

STNPKPQRKTKRNTNRRPQDVKFPGGGOIVGGVYLLPRRG (aa2-41), péptido NS4 288 (20-mer) AFASRGNHVTHYVPESDA (aa 1920-1941) y péptido NS5 290 (35-mer) RKFPALPIWARPDYNPPLLESWKDPDYVPPVVHG (aa 2279-2313).

**Detección e identificación del ARN viral:** La detección e identificación del ARN viral se realizó mediante una prueba RT-PCR. La misma consiste en la realización de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en dos ciclos en la que previamente se sintetizó ADN complementario a partir del ARN del virus utilizando la enzima transcriptasa reversa.<sup>4,14</sup> Todo el procedimiento se realizó en varios pasos:

- \* Extracción del ARN viral de la muestra.
- \* Síntesis de ADN complementario.
- \* Amplificación y detección del ADN complementario mediante PCR en dos ciclos.

**RESULTADOS.**

**TABLA 1**

Variables estadísticas de los valores de Glicemia obtenidos en ambos grupos.

		Glicemia	
Pacientes	X	162,63	
	DS	68,05	
	ES	10,76	
Controles	X	78,93	
	DS	9,24	
	ES	1,46	
p		< 0,05	

X = promedio, DS = desviación estándar  
ES = error estándar

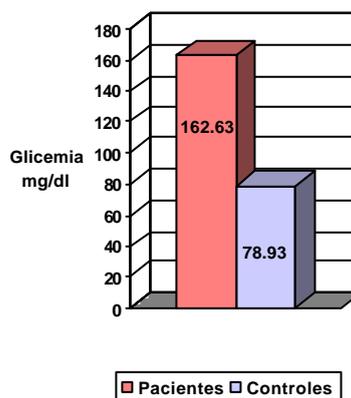


Fig. 1 El valor de la glicemia en entre los grupos de pacientes y controles señala una diferencia significativa entre ambos (p < 0,05).

**TABLA 2**

Variables estadísticas de los valores de Insulina obtenidos en ambos grupos.

		Insulina	
Pacientes	X	12,00	
	DS	6,79	
	ES	1,07	
Controles	X	7,24	
	DS	2,52	
	ES	0,40	
p		< 0,05	

X = promedio, DS = desviación estándar  
ES = error estándar

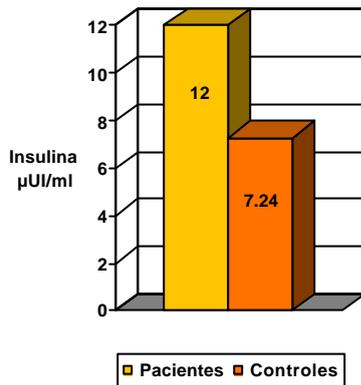


Fig. 2 Los niveles de Insulina entre los grupos de pacientes y controles muestran una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).

**TABLA 4**

Variables estadísticas de los valores QUICKI obtenido en ambos grupos.

		QUICKI	
Pacientes	X	0,31	
	DS	0,02	
	ES	0,003	
Controles	X	0,37	
	DS	0,02	
	ES	0,003	
P		> 0,05 NS	

X = promedio, DS = desviación estándar  
ES = error estándar, NS = no significativo

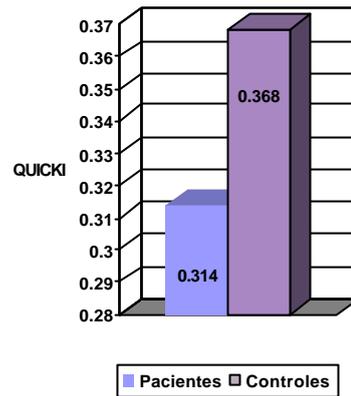


Fig. 4 La comparación de los valores del índice QUICKI no arrojan una diferencia significativa entre los grupos de pacientes y los controles ( $p > 0,05$ ).

**TABLA 3**

Variables estadísticas de los valores de HOMA obtenidos en ambos grupos.

		HOMA	
Pacientes	X	4,52	
	DS	2,77	
	ES	0,44	
Controles	X	1,41	
	DS	0,51	
	ES	0,08	
p		< 0,05	

X = promedio, DS = desviación estándar  
ES = error estándar

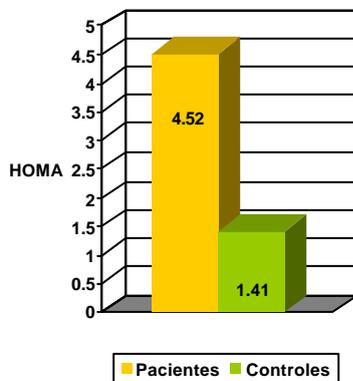


Fig. 3 Los niveles del índice HOMA entre los grupos de pacientes y los controles muestran una marcada diferencia ( $p < 0,05$ ).

**TABLA 5**

Variables estadísticas de los valores de ALT obtenidos en ambos grupos.

		ALT	
Pacientes	X	29,18	
	DS	21,10	
	ES	3,34	
Controles	X	22,45	
	DS	14,33	
	ES	2,27	
P		> 0,05 NS	

X = promedio, DS = desviación estándar  
ES = error estándar, NS = no significativo

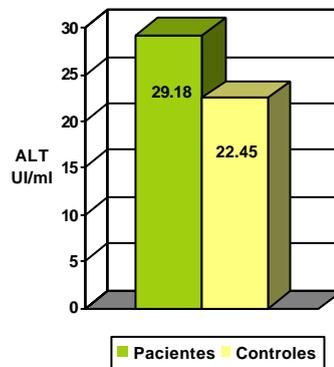


Fig. 5 No se observa una diferencia significativa de los niveles de ALT entre los grupos de pacientes y los controles ( $p > 0,05$ ).

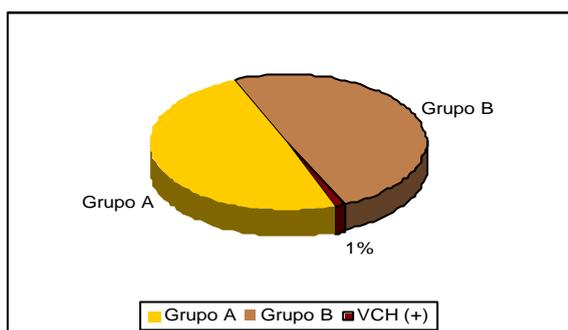


Fig. 6 La presencia de anticuerpos anti-VHC (VHC +) en los grupos estudiados representa un porcentaje muy cercano al reportado en trabajos similares realizados en nuestro país<sup>1</sup>.

## DISCUSIÓN.

En este estudio se determinaron variables como la glicemia, insulina y los índices de resistencia insulínica HOMA y QUICKI, con la finalidad de evaluar el estado metabólico de los individuos que participaron en el mismo. Como era de esperar, los pacientes pertenecientes al grupo A, presentaron alteración de estos parámetros, debido a su condición de diabéticos, la cual se manifiesta con hiperglicemia asociada a una resistencia periférica a la insulina [26,27]. En el grupo control, los parámetros evaluadores del perfil metabólico de los individuos, resultaron normales en la mayoría de los sujetos pertenecientes a este grupo, lo que corroboró la ausencia de antecedentes clínicos de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. En cuanto a la evaluación hepática que se les realizó a ambos grupos mediante la determinación de la enzima ALT, no se determinó compromiso hepático en ninguno de los sujetos estudiados, así lo demostró el hecho de que los valores de las transaminasas se encontraron siempre dentro de los rangos de referencia, tanto para el grupo A como para el grupo B. Es decir, que en los pacientes con DM2 hubo ausencia de alteraciones hepáticas, y ello aunado a la ausencia de factores de riesgo para adquirir la infección, redujo la posibilidad de que en el mencionado grupo se presentara algún sujeto VHC (+). De hecho, de los ochenta individuos estudiados, tan sólo uno (1,25%) resultó positivo a la infección por el VHC y éste pertenecía al grupo B. Este resultado no se correlaciona con los estudios reportados anteriormente por Gray et al [13] y Mehta et al [14], donde se observó mayor prevalencia de la infección por VHC en pacientes diabéticos con elevación de las transaminasas. Por lo tanto, según las observaciones hechas, existen indicios de una posible relación entre la DM2 y la infección por el VHC, apoyadas por una gran cantidad de investigaciones en las que se

describe una alta incidencia de DM2 en pacientes VHC (+) [28-31]. A partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos recomendar la pesquisa de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes que padezcan la infección [32,33]. Además, pensamos que debería ser primordial el descartar de infección por el virus C de la hepatitis en pacientes diabéticos con compromiso hepático, específicamente con elevación de la enzima hepática ALT. Al evaluar los parámetros estudiados en un sujeto VHC (+) del grupo B, no se detectó en él la presencia de alteraciones en el perfil metabólico ni en los niveles de transaminasas. Posiblemente la infección, aunque activa, es reciente y aún no causa trastornos significativos en el organismo de la persona infectada. Aunque es difícil precisar el momento y forma de infección, se conoció que el paciente en cuestión no ha recibido transfusiones ni transplantes, ni se le ha realizado cirugía alguna. De igual manera, no refiere accidentes de tipo laboral que pudieran haberle provocado la infección, desconociéndose la forma en que adquirió la infección. Desde el punto de vista epidemiológico, es importante señalar que éste tipo de sujetos constituyen una fuente de diseminación de la infección. A pesar de que nuestra investigación se hizo en una pequeña muestra, los resultados obtenidos señalan una prevalencia de la infección por el VHC del 1,25%; estos datos son similares a los obtenidos en un estudio realizado por el Laboratorio de Virología Molecular del IVIC (1,5%). La data obtenida en nuestra investigación no evidencia de manera definitiva una posible asociación entre la infección por el VCH y la DM2 en los individuos analizados, por tanto consideramos de importancia continuar y ampliar el estudio de esta asociación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Choo, Q.; Kuo, G. **Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non A, non B viral hepatitis genome.** 1989, Science. 244 (4902):359 - 362.
- 2.- Murphy, F.; Fauquet, C.; Bishop, D.; Ghabrial, S.; Darvis, A.; Martelli, G.; Mayo, M.; Summers, M. **Virus taxonomy. Sixth report of the International Committee on taxonomy of viruses.** Viena and New York. 1995, Pp. 424 - 426.
- 3.- Choo, Q.; Weiner, A.; Overby, L.; Kuo, G. **Hepatitis C virus: The major agent of viral non-A, non-B hepatitis.** 1990, Br. Med. Bull. 46: 423 - 441.
- 4.- Garfein, R.; Vlahov, D.; Galdi, N.; Doherty, M.; Nelson, K. **Viral infections in short term injection drug users: The prevalence HIV, HCV, HBV, HTLV.** Annal Journal of Public Health. 1996, 86: 655 - 661.

- 5.- Gowans, E. **Distribution of markers of HCV infección throughout the body.** Seminario of Liver Disease. 2000, 20: 85 - 102.
- 6.- Moyer, L.; Eric, E.; Mast, M.; Alter, M. **Hepatitis C: Part I. Routine serologic testing and diagnosis.** American Academy of Family Physician Publications. 1999, Atlanta, Georgia, USA.
- 7.- Hadziyannis, S. **Diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection.** Digestive diseases and sciences. 1996, 41 (12): S63 - S74.
- 8.- Petit, J.; Bour, J.; Galland - Jos, C.; Minello, A.; Verges, B.; Guiget, M.; Brun, J.; Hillon, P. **Risk factor for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C.** Hepatology. 2001, 35(2): 279 - 283.
- 9.- Sangiorgio, L.; Attardo, T.; Gangeni, R.; Rubino, C. **Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients.** Diab. Res. Clin. Pract. 2000, 48(2): 147 - 151.
- 10.- Sotiropoulos, N.; Pepas, T.; Skliros, E.; Apostolou, O. **Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients.** Diabetes medicine. 1999, 16(3):250 - 252.
- 11.- Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. **Community-based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatitis severity status.** Am J Epidemiol. 2003 Dec 15;158(12):1154-60
- 12.- Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. **Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study.** Am J Epidemiol. 2007 Jul 15;166(2):196-203.
- 13.- Gray, H.; Wreghitt, T.; Stratton, I.; Alexander, G.; Turner, R.; O'Rahilly, S. **High prevalence of HCV infection in afro - caribbean patients with type 2 diabetes.** Diabetes Medicine. 1995, 12 (3): 244 - 249.
- 14.- Mehta, S.; Brancati, F.; Sulkowski, M. **Prevalence of type 2 DM among persons with hepatitis C virus infection in USA.** Annal of Internal Medicine. 2000, 133(8): 592 - 599.
- 15.- Simo, R.; Genesca, J.; Jard, R. **High prevalence of HCV infection in diabetic patients.** Diabetes Care. 1996, 19 (9): 998.
- 16.- Gunsar, V.; Anarca, G.; Ersoz, O.; Topalak, M.; Tuzun, Y.; Batur, E. **Diabetes mellitus, insuline resistance and hypocatabolism in chronic HCV infection.** 1997, Hepatitis Alert. 3 (2).
- 17.- Custro, N.; Carroccio, A.; Ganci, A.; Scafidi, V.; Campagna, P.; Di Prima, L.; Montalto G. **Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrosis.** Diabetes Metabolism. 2001, 27 (4 pt 1): 476 - 481.
- 18.- Labropoulou - Karatza, C.; Goritsas, C.; Fragopanagou, H.; Repandi, M.; Matsouka, P.; alexandrides, T. **High prevalence of DM among adult beta - thalassaemia patients with chronic HCV infection.** European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1999, 11 (9):1033 -1036.
- 19.- Mason, A.; Lau, I.; Hoang, N.; Qian, K. **Association of DM and HCV chronic infection.** Hepatology. 1999, 29(2): 328 - 333.
- 20.- Aguilar, M.; Cosson, C.; Loureiro, C.; Devesa, M.; Martinez, J.; Villegas et al. **Prevalence of HCV infection in Venezuela, as assesed with an immuno - assay based on synthetic peptides.** Annal of Tropical Medicine of Parasitology. 2001,95(2):187 - 195.
- 21.- Devesa, M.; Saez, A.; León, G; Sirit, F.; Cosson, C.; Bermúdez, H.; Liprandi, F.; Noya, O.; Pujol, F. **Restricted isotopic Antibody Reactivity to HCV synthetic peptides in immunocompromised patients.** Clin. Lab. Immunol. 1999, 6(2):279 - 281.
- 22.- Hosein; B.; Fang, T.; Popousky, M.; Ye, J.; Zhang, M.; Wang, C. **Improved serodiagnosis of HCV infection with synthetic peptides entigens from capsid protein.** Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 1991, 88:3647 - 3651.
- 23.- Khudyakov, Y.; Khudyakova, N.; Jue, D.; Lambert, S.; Fang, S.; and Fields, H. **Linear B - cells epitopes of the NS3-NS4-NS5 proteins of the hepatitis C virus as modeled with synthetic peptides.** Virology. 1995, 206: 666 - 672.
- 24.- Lottersberger, J.; Slvetti, J.; Negri, L.; Perin, J.; Tonarelli, G. **Evaluación de la inmunoreactividad de péptidos sintéticos de las proteínas p22, NS4 y NS5 del virus de la hepatitis C.** Infect. And Microbiol. Clin. 2000, 12(3): 74 - 81.
- 25.- Maggi, F.; Valteroni, M.; Pistello, M.; Avio, C.; Cecconi, N.; Panicucci, F.; and Bendinelli, M. **Serological reactivity and viral genotypes in HCV infection.** J. Clin. Microb. 1995, 33(1): 209 - 211.
- 26.- Caballero, E. **Fisiopatología de la Diabetes Mellitus.** V curso de postgrado selectos en Diabetes Mellitus. 1999, Caracas, Venezuela.
- 27.- Foster, D. **Diabetes Mellitus.** En Harrison T. Principio de Medicina Interna. 14 a edición. Editorial Interamericana Mc Graw - Hill. Madrid, España. 1.998. Pp. 2341 - 2365.
- 28.- El - Zayadi, A.; Selim, O.; Hamdy, H.; Dabbous; h.; Ahdy, H.; Moniem, S. **Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus.** Trop. Gastroenterol. 1998, 19:141 - 144.
- 29.- Gunsar, V.; Anarca, G.; Ersoz, O.; Topalak, M.; Tuzun, Y.; Batur, E. **Diabetes mellitus, insuline resistance and hypocatabolism in chronic HCV infection.** 1997, Hepatitis Alert. 3 (2).
- 30.- Mangia, A.; Schiavone, G.; Lezzi, G. **No association between HCV infection and diabetes.** Annal Journal of Gastroenterology. 1998, 93:2363 - 2367.

31.- Petit, J.; Bour, J.; Galland - Jos, C.; Minello, A.; Verges, B.; Guiget, M.; Brun, J.; Hillon, P. Risk factor for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001, 35(2): 279 - 283.

32.- Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Community-based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected

by age and hepatitis severity status. *Am J Epidemiol*. 2003 Dec 15;158(12):1154-60

33.- Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2007 Jul 15;166(2):196-203.