

R35.593

L/102

b 166 19362

i 198 35061

T.D.  
L/102

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
RECTORÍA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
el folio... 95 ... número... 238 ... del libro  
correspondiente a  
Sevilla, 15 JUN. 2002

El Jefe del Departamento de Tesis



# ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y HEPATITIS C EN TRASPLANTE RENAL

por

**Raquel López Hidalgo**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor  
por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Sevilla, Junio de 2002

D. RICARDO ASTORGA JIMÉNEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Sevilla y Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla,

D. MIGUEL ÁNGEL GENTIL GOVANTES, Doctor en Medicina y Cirugía y médico adjunto del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla, y

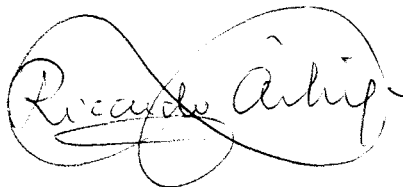
D. DOMINGO ACOSTA DELGADO, Doctor en Medicina y Cirugía y médico adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "**Asociación entre diabetes mellitus y hepatitis C en trasplante renal**", presentado por la licenciada Dña. RAQUEL LÓPEZ HIDALGO para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Y para que conste, expiden el presente, en Sevilla, a 15 de Junio de 2002.

LOS DIRECTORES



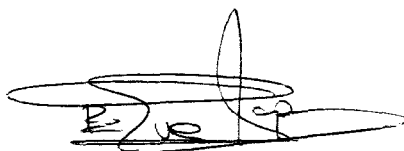
Fdo.: Prof. Dr. D. Ricardo Astorga Jiménez



Fdo.: Dr. D. Miguel Ángel Gentil Govantes



Fdo.: Dr. D. Domingo Acosta Delgado



La Doctorando: Raquel López Hidalgo

## **Dedicatoria**

*A mis padres, a los que debo todo.*

*A Paco, mi mejor apoyo.*

*A todo el Servicio de Nefrología del Hospital "Virgen del Rocío", que me ha formado como nefróloga y del que me siento orgullosa.*

## **Agradecimientos**

Al Dr. Gentil Govantes, por su inestimable colaboración, la supervisión constante de esta tesis como director y por su estímulo para la investigación.

Al Dr. Acosta Delgado, director de esta tesis, por su dedicación y ayuda.

Al Dr. Astorga Jiménez, por su disposición e interés como director de esta tesis.

A M<sup>a</sup> José Escobar García y Francisco Sánchez Ibañez, por su valiosa colaboración en la realización de las pruebas técnicas de esta tesis, sin los cuales éstas no hubieran sido posibles.

A Pepi y Gloria, por su ayuda desinteresada en la recopilación de datos procedentes de consultas externas y por su paciencia.

A Virginia, por hacer que la distancia no sea un obstáculo para la realización de esta tesis, poniendo su casa siempre a mi disposición.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
1.1. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA	1
1.1.1. Alteraciones del metabolismo de la glucosa en las hepatopatías	2
1.1.2. Estudios sobre las alteraciones del metabolismo de la glucosa en diferentes circunstancias	4
1.1.2.1. Estudios en pacientes con cirrosis hepática no viral	4
1.1.2.2. Estudios en pacientes con hepatopatía por VHC	6
1.1.2.3. Estudios en pacientes con factores de riesgo, intolerancia o diabetes	7
1.1.2.4. Estudios en trasplantes	9
1.2. ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y DIABETES MELLITUS: CONTROVERSIA ACTUAL	11
1.2.1. Datos a favor de la hipótesis	11
1.2.2. Datos en contra de la hipótesis	18
1.2.3. Hepatitis C y diabetes mellitus postrasplante	20
1.2.4. Aspectos metodológicos	23
1.2.5. Posibles mecanismos de acción	24
1.2.6. Interés del estudio	30
<b>2. OBJETIVOS</b>	31
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	33
3.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO	34
3.1.1. Pacientes	34
3.1.1.1. Criterios de exclusión	34
3.1.1.2. Clasificación	35
3.1.2. Tratamiento inmunosupresor	35
3.1.3. Detección de anticuerpos antiVHC	36
3.1.4. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus postrasplante	36
3.1.5. Variables del estudio	37
3.2. ESTUDIO DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO ACTUAL	39
3.2.1. Pacientes	39
3.2.1.1. Criterios de exclusión	39
3.2.1.2. Clasificación	39
3.2.2. Tratamiento inmunosupresor	40
3.2.3. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus postrasplante	40
3.2.4. Determinación de anticuerpos antiVHC	41
3.2.5. Detección del RNA viral y genotipo del VHC	41
3.2.6. Detección del antígeno S VHB	41

3.2.7. Determinación de Autoanticuerpos	41
3.2.8. Tipaje HLA	42
3.2.9. Función hepática	42
3.2.10. Test de tolerancia a la glucosa intravenosa interpretado mediante el modelo mínimo de Bergman (TTGIV)	43
3.2.10.1. <i>Fundamentos del modelo mínimo</i>	43
3.2.10.2. <i>Procedimiento del TTGIV con múltiples muestras</i>	45
3.2.10.3. <i>Otras variables extraídas del TTGIV</i>	46
3.2.11. Variables del estudio	47
3.3. MÉTODO ESTADÍSTICO	50
3.3.1. Análisis descriptivo	50
3.3.2. Análisis comparativo univariable	50
3.3.3. Análisis multivariable	51
4. RESULTADOS	52
4.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO	53
4.1.1. Análisis descriptivo del conjunto de pacientes	53
4.1.2. Análisis comparativo	55
4.1.2.1. <i>Análisis comparativo según VHC</i>	55
4.1.2.2. <i>Análisis comparativo según diabetes postrasplante</i>	58
4.1.3. Análisis de incidencia de diabetes y VHC	61
4.1.4. Estudio multivariable	62
4.2. ESTUDIO DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO ACTUAL	63
4.2.1. Características generales clínico-epidemiológicas	63
4.2.1.1. <i>Análisis descriptivo del conjunto de pacientes</i>	63
4.2.1.2. <i>Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio</i>	65
4.2.1.3. <i>Análisis comparativo entre los dos grupos diabéticos: VHC positivo versus VHC negativo</i>	67
4.2.1.4. <i>Análisis comparativo entre los dos grupos VHC positivo: diabéticos versus no diabéticos</i>	69
4.2.2. Función hepática, renal y otros parámetros bioquímicos	71
4.2.2.1. <i>Análisis descriptivo del conjunto de pacientes</i>	71
4.2.2.2. <i>Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio</i>	73
4.2.2.3. <i>Análisis comparativo entre los dos grupos diabéticos: VHC positivo versus VHC negativo</i>	75
4.2.2.4. <i>Análisis comparativo entre los dos grupos VHC positivo: diabéticos versus no diabéticos</i>	77
4.2.3. Factores genéticos e inmunológicos	79
4.2.3.1. <i>Análisis descriptivo de los autoanticuerpos del conjunto de pacientes</i>	79

	Índice
4.2.3.2. <i>Análisis comparativo de los autoanticuerpos entre los tres grupos de estudio</i>	81
4.2.3.3. <i>Análisis descriptivo de los antígenos HLA del conjunto de pacientes</i>	83
4.2.3.4. <i>Análisis comparativo de los antígenos HLA entre los tres grupos de estudio y comparación con un grupo control</i>	85
4.2.4. Datos referentes a la inmunosupresión y otros tratamientos	87
4.2.4.1. <i>Análisis descriptivo del conjunto de pacientes</i>	87
4.2.4.2. <i>Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio</i>	90
4.2.5. Estudio de pacientes diabéticos	93
4.2.5.1. <i>Análisis descriptivo del conjunto de pacientes diabéticos en el momento del diagnóstico de la diabetes</i>	93
4.2.5.1.1. <i>Características clínico epidemiológicas y aspectos propios de la diabetes y de su evolución</i>	93
4.2.5.1.2. <i>Parámetros de función hepática, renal y otros datos bioquímicos</i>	95
4.2.5.1.3. <i>Inmunosupresión y otros tratamientos</i>	96
4.2.5.2. <i>Análisis comparativo entre diabéticos en el momento del diagnóstico de la diabetes: VHC positivo versus VHC negativo</i>	98
4.2.5.2.1. <i>Características clínico epidemiológicas y aspectos propios de la diabetes y de su evolución</i>	98
4.2.5.2.2. <i>Parámetros de función hepática, renal y otros datos bioquímicos</i>	100
4.2.5.2.3. <i>Inmunosupresión y otros tratamientos</i>	102
4.2.6. Test de tolerancia a la glucosa intravenosa	104
4.2.6.1. <i>Análisis descriptivo del conjunto de pacientes</i>	104
4.2.6.2. <i>Análisis descriptivo individualizado de los pacientes</i>	106
4.2.6.3. <i>Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio</i>	111
4.2.6.4. <i>Análisis comparativo entre los dos grupos diabéticos: VHC positivo versus VHC negativo</i>	114
4.2.6.5. <i>Análisis comparativo entre los dos grupos VHC positivo: diabéticos versus no diabéticos</i>	116
4.2.6.6. <i>Análisis comparativo entre los grupos 2 y 3</i>	118
4.2.6.7. <i>Factores que determinan la tolerancia a la glucosa</i>	120
4.2.6.8. <i>VARIABLES relacionadas con la Sensibilidad a la Insulina</i>	122
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>123</b>
5.1. ASOCIACIÓN ENTRE VHC Y DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE RENAL	124
5.2. FACTORES DE RIESGO DE DIABETES POSTRASPLANTE SEGÚN SEROLOGÍA VHC	131

5.2.1. Factores clínico-epidemiológicos	132
5.2.1.1. Sexo	132
5.2.1.2. Edad	133
5.2.1.3. Obesidad	135
5.2.1.4. Historia familiar de diabetes	137
5.2.1.5. Enfermedad renal y tiempo en diálisis	138
5.2.1.6. Genotipo VHC	140
5.2.2. Factores genéticos e inmunológicos	141
5.2.2.1. Autoanticuerpos	141
5.2.2.2. HLA	143
5.2.3. Función y lesión hepática	145
5.2.4. Función renal, parathormona y depósitos de hierro	153
5.2.4.1. Función renal e hiperparatiroidismo	153
5.2.4.2. Depósitos de hierro	155
5.2.5. Inmunosupresión, rechazos y otros tratamientos	156
5.2.5.1. Inmunosupresión	157
5.2.5.2. Episodios de Rechazo	158
5.2.5.3. Otros tratamientos	160
5.3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA DIABETES EN PACIENTES VHC POSITIVO	162
5.4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DIABETES	165
5.4.1. Interpretación del TTGIV	165
5.4.2. Factores que modulan la tolerancia a la glucosa	171
5.4.3. Otras consideraciones sobre el mecanismo fisiopatológico	173
<b>6. CONCLUSIONES</b>	176
<b>FIGURAS</b>	180
Figura 1: Curva de glucosa del grupo 1	180
Figura 2: Curva de glucosa del grupo 2	181
Figura 3: Curva de glucosa del grupo 3	182
Figura 4: Curvas de glucosa por grupos	183
Figura 5: Curva de insulina del grupo 1	184
Figura 6: Curva de insulina del grupo 2	185
Figura 7: Curva de insulina del grupo 3	186
Figura 8: Curvas de insulina por grupos	187
<b>APÉNDICE I: Ecuaciones matemáticas del modelo mínimo de Bergman</b>	188
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	189



# **INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Según Bergman<sup>1</sup>, una adecuada tolerancia a la glucosa va a depender de la interacción de tres factores fundamentales: la sensibilidad a la insulina (SI), la capacidad secretora de las células beta pancreáticas y la efectividad de la glucosa (SG). Los dos primeros factores están íntima e inversamente relacionados entre sí de forma que, en condiciones normales, ante un descenso de la sensibilidad insulínica o lo que es lo mismo, un aumento de la resistencia a la insulina, aumentaría la función secretora pancreática y viceversa; así estos dos factores constituyen el segmento insulín-dependiente de la regulación de la concentración plasmática de glucosa y ambos son reconocidos desde hace mucho tiempo como determinantes en el metabolismo hidrocarbonado. El tercer factor, la efectividad de la glucosa, constituye el segmento insulín-independiente de la regulación de la glucosa y ha sido reconocido como mediador importante del metabolismo de la glucosa desde hace tan sólo algunos años.

Además, estos tres factores son por un lado compensadores entre sí, de forma que cambios importantes en uno de ellos, al ser compensado por los otros, quedan latentes y no se ponen de manifiesto hasta que aparece la alteración de la tolerancia a la glucosa. Por otro lado, son sinérgicos en sus defectos; así, defectos individuales de hasta el 80% en alguno de ellos puede no ocasionar intolerancia a

la glucosa, mientras defectos combinados de dos de ellos, como SI más SG o SI más función secretora del páncreas, si producen alteraciones en la tolerancia de la glucosa.

### **1.1.1. Alteraciones del metabolismo de la glucosa en las hepatopatías**

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa han sido ampliamente demostradas, desde hace varias décadas, en pacientes con hepatopatía en estadio cirrótico<sup>2-4</sup>. Así, el 60 a 80% de pacientes con cirrosis hepática tienen intolerancia a la glucosa y de ellos un 10 a 30% desarrollan diabetes mellitus.

El mecanismo fisiopatológico por el que esto sucede no es del todo conocido, si bien la teoría con más peso que existe en la actualidad se basa en la existencia de dos hechos frecuentemente demostrados en la cirrosis hepática. Uno, la resistencia insulínica localizada fundamentalmente a nivel del músculo esquelético, con un defecto en el depósito de glucosa en forma de glucógeno. El otro es la hiperinsulinemia periférica, resultado de una hipersecreción insulínica y de una disminución en su aclaramiento hepático. Estos hallazgos han sido confirmados en numerosos trabajos realizados con diferentes técnicas<sup>5-9</sup>.

En estos estudios realizados con pacientes cirróticos, tanto aquellos con tolerancia normal a la glucosa como los que tenían distintos grados de alteración en su metabolismo, intolerancia a la glucosa o franca diabetes, todos ellos eran resistentes a la insulina. Por tanto, la resistencia a la insulina no parece ser causa suficiente para el desarrollo de diabetes mellitus. Esta resistencia a la acción de la

insulina puede ser eficazmente compensada por un adecuado incremento en la tasa de secreción insulínica por las células beta pancreáticas, permaneciendo así una adecuada tolerancia a la glucosa. Cuando esta secreción no se produce en la cantidad suficiente para compensar dicha resistencia, aparecen las alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

En resumen, los mecanismos fundamentales de la intolerancia a la glucosa en pacientes con cirrosis hepática son, por un lado la resistencia a la insulina y por otro, un déficit relativo en la secreción de insulina.

Sin embargo, no está demostrado si estas alteraciones en el metabolismo de la glucosa se limitan al estadio cirrótico, o por el contrario, también aparecen en fases menos avanzadas de la enfermedad hepática, existiendo datos contradictorios en la literatura. Así, Lonardo<sup>10</sup> estudia un grupo de pacientes con hepatopatía crónica, que clasifica según tengan hepatitis crónica activa o cirrosis hepática y los somete a un test de sobrecarga oral de glucosa. Observa que en el grupo con cirrosis existe una prevalencia significativamente mayor de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, tanto intolerancia como diabetes, que en el grupo con hepatitis crónica activa ( $p < 0.005$ ). Por el contrario, en un estudio previo, Kingston<sup>11</sup> observa que el 44% de pacientes con hepatitis crónica activa desarrolla diabetes frente al 40% de pacientes cirróticos.

### **1.1.2. Estudios sobre las alteraciones del metabolismo de la glucosa en diferentes circunstancias**

Han sido muchos los trabajos publicados acerca del estudio del mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla la diabetes mellitus en diferentes grupos poblacionales, empleando para ello diversas técnicas de exploración tales como el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), el test de tolerancia a la glucosa intravenosa (TTGIV), o las técnicas del clamp euglucémico e hiperglucémico.

#### ***1.1.2.1. Estudios en pacientes con cirrosis hepática no viral***

Marchesini<sup>12</sup> realiza un TTGIV en un grupo de pacientes cirróticos no diabéticos comprobando que tienen significativamente más baja la sensibilidad a la insulina (SI), la efectividad de la glucosa (SG) y la tolerancia a la glucosa intravenosa (KG), con una respuesta secretora pancreática más elevada que un grupo control. Considera por tanto, que la cirrosis hepática se caracteriza por un deterioro en la tolerancia de la glucosa determinado por defectos de la SI y la SG, con un aumento compensador en la secreción pancreática. Resultados semejantes encuentra Letiexhe<sup>9</sup> en un estudio similar donde además, confirma un descenso del aclaramiento de insulina en este grupo que es proporcional al shunt portosistémico, lo que contribuye junto al aumento de la secreción pancreática, al hiperinsulinismo frecuentemente hallado en estos pacientes.

Kruszynska<sup>13</sup> aplica el TTGIV en dos grupos de cirróticos, con y sin diabetes, y los compara con un grupo control, comprobando que ambos grupos cirróticos tienen descendida la sensibilidad a la insulina (SI) y aumentados el péptido C e insulina basales respecto al control y que el grupo cirrótico diabético tenía además descendida la tolerancia a la glucosa (KG) y la efectividad de la glucosa (SG) respecto al cirrótico no diabético. Este mismo autor en un estudio previo<sup>6</sup>, mediante la técnica del clamp aplicada a un grupo de cirróticos no diabéticos, confirma la existencia de una resistencia a la insulina y de un hiperinsulinismo consecuencia de una disminución del aclaramiento hepático y de una hipersecreción pancreática.

Müller<sup>7</sup> estudia mediante el método del clamp y calorimetría indirecta a un grupo de cirróticos, comprobando que todos tienen resistencia a la insulina, es decir, un descenso de la SI, que es independiente de la etiología de la cirrosis, del estado nutricional del paciente y del grado de función hepática; si bien, los pacientes con afectación hepática más severa fueron excluidos del estudio.

Petrides<sup>14</sup> también aplica la técnica del clamp con calorimetría indirecta a dos grupos de cirróticos diagnosticados previamente de intolerancia a la glucosa o de diabetes respectivamente y comprueba que ambos grupos tienen descendida la SI y aumentados los niveles basales de péptido C e insulina respecto a un grupo control; sin embargo, mientras el grupo de diabéticos tenían descendida la respuesta secretora del páncreas, ésta permanecía aumentada en el grupo de intolerancia a la glucosa respecto al control.

### *1.1.2.2. Estudios en pacientes con hepatopatía por virus C*

Konrad<sup>15</sup> observa al realizar un TTGIV a pacientes no diabéticos con hepatopatía por el virus C (VHC) antes de recibir tratamiento con interferón, que tienen la SI descendida mientras el resto de parámetros permanecen normales. Al repetir el test una vez que han realizado el tratamiento con interferón, la insulina basal descendió y la SI, KG y respuesta secretora aguda aumentaron significativamente respecto al test previo. En un trabajo posterior<sup>16</sup>, Konrad compara un grupo de pacientes VHC positivo no diabéticos con un grupo control, comprobando que el grupo VHC positivo tenía una menor SI, SG y KG y una mayor respuesta secretora que los controles, siendo estas diferencias significativas. Así pues, concluye que los pacientes VHC positivo tienen resistencia a la acción de la insulina y de la glucosa con alteración final en la tolerancia a la glucosa.

Mediante un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), Sougleri<sup>17</sup> estudia a un grupo de alfa-talasémicos no diabéticos y los divide según la serología VHC, descartando previamente los cirróticos mediante biopsia. Observa que los VHC positivo tienen más elevados los niveles basales de Insulina y péptido C, el ratio insulina basal/glucosa basal, el índice de resistencia a la insulina y el área bajo la curva de insulina que los VHC negativo. Por tanto, piensan que los pacientes VHC positivo no cirróticos, antes de desarrollar diabetes ya presentan alteraciones, como una resistencia periférica a la insulina y una hipersecreción pancreática.

Günsar<sup>18</sup> realiza igualmente un TTOG a pacientes VHC positivo, VHB positivo y a controles, comprobando que los VHC tienen unos niveles basales de insulina y péptido C significativamente superiores a los controles y además un pico máximo de insulina en respuesta a la glucosa oral superior a los VHB.

Caronia<sup>19</sup> deduce tras realizar un TTOG, que los pacientes diabéticos VHC positivo se caracterizan por una resistencia a la insulina, al observar en ellos unos niveles basales de insulina elevados, y por una disfunción de las células beta pancreáticas, al comprobar una respuesta secretora descendida.

### ***1.1.2.3. Estudios en pacientes con factores de riesgo, intolerancia o diabetes***

Bergman<sup>20</sup> realiza el TTGIV en sujetos sanos en diferentes circunstancias fisiológicas, en pacientes con intolerancia hidrocarbonada y en diabéticos tipo 2, y solamente en la diabetes tipo 2 encuentra un defecto conjunto de SI y SG, existiendo casos con defectos muy severos solamente de la SI, es decir, una gran resistencia a la insulina, sin que apareciera la diabetes. Así pues, resalta la importancia de un descenso de la efectividad de la glucosa (SG) para el desarrollo de diabetes tipo 2.

Taniguchi<sup>21</sup> estudia mediante un TTGIV a dos grupos de obesos diagnosticados previamente de normotolerantes e intolerantes a la glucosa respectivamente y observa que aunque ambos tenían descendida la SI respecto a un grupo de controles delgados, pero sin diferencia entre ellos, el grupo con intolerancia a la glucosa además tenía la SG, KG y respuesta secretora



pancreática descendidas respecto a los tolerantes; por tanto, confirma que un descenso aislado de la SI, como en el grupo de obesos normotolerantes, no provoca alteraciones en la tolerancia a la glucosa. Este mismo autor<sup>22</sup> realizó previamente el mismo estudio en pacientes no obesos, encontrando dos grupos de pacientes con intolerancia a la glucosa, unos con la SI normal y otros con la SI descendida, y ambos presentaban la SG disminuida respecto a un grupo control.

Doi<sup>23</sup> observa mediante un TTGIV, un descenso significativo de la efectividad de la glucosa (SG), tolerancia a la glucosa (KG), respuesta secretora pancreática y pico máximo de insulina en sujetos sanos descendientes en primer grado de diabéticos tipo 2 al compararlos con un grupo sin antecedentes familiares, no presentado diferencias en la sensibilidad insulínica (SI). Posteriormente los comparan con un grupo de diabéticos observando como única diferencia una menor respuesta secretora de insulina en los diabéticos, de forma que es el deterioro de la función pancreática el que inclinaría finalmente la balanza para la aparición de la diabetes.

Martín<sup>24</sup> observa también en descendientes de diabéticos, al realizarles un TTGIV con un seguimiento posterior de 6 a 25 años, que aquellos que desarrollan diabetes presentaban ya en el momento del test una SI y SG significativamente menor que los que no desarrollan diabetes. Consideran por tanto, que la diabetes es precedida en varios años de defectos en la captación de glucosa dependiente e independiente de insulina, cuando aún los pacientes

permanecen normoglucémicos, siendo finalmente un defecto en la secreción pancreática lo que conduciría a la diabetes.

Araujo<sup>25</sup> compara sujetos sanos obesos y delgados mediante un TTGIV y observa que los obesos tienen unos niveles basales de insulina y una respuesta secretora pancreática mayores que los delgados y una SI menor que éstos.

#### *1.1.2.4. Estudios en trasplantes*

Ekstrand<sup>26</sup> estudia el metabolismo de la glucosa, empleando el método del clamp, en un grupo de trasplantados renales con y sin diabetes y los compara con un grupo control; comprueba que ambos grupos de trasplantes tienen disminuida la sensibilidad a la insulina respecto a los controles, sin embargo, el grupo de trasplantes diabéticos tienen además descendida la respuesta secretora pancreática respecto a los trasplantes no diabéticos. Por tanto, considera que además de la resistencia insulínica debe existir otro factor afectado como la secreción pancreática para que la diabetes aparezca. Midtvedt<sup>27</sup> encuentra resultados similares, también mediante la técnica del clamp, en trasplantados renales.

Steinmueller<sup>28</sup> estudia un grupo de trasplantados hepáticos mediante el TTGIV y no encuentra diferencias notables respecto a un grupo control en los factores que modulan la tolerancia a la glucosa; destaca por tanto, la reversibilidad de la resistencia a la insulina asociada a la hepatopatía tras el trasplante.

Konrad<sup>29</sup>, tras aplicar un TTGIV a un grupo de trasplantes hepáticos, observa que aquellos que sufrieron una hepatopatía crónica hasta la cirrosis presentaban una menor tolerancia a la glucosa (KG) y una menor efectividad de la glucosa (SG) que aquellos que llegaron a la hepatopatía terminal por un fracaso hepático fulminante; sin embargo, no encuentra diferencias en la sensibilidad a la insulina (SI) entre ellos, ni al compararlos con un grupo control. Por tanto, destaca también la reversibilidad de la resistencia insulínica tras el trasplante hepático y considera que la menor SG en los pacientes previamente cirróticos puede deberse a la malnutrición y atrofia muscular generalmente asociadas a la cirrosis.

## **1.2. ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y DIABETES MELLITUS: CONTROVERSIA ACTUAL**

Actualmente, una de las principales causas de enfermedad hepática es el virus de la hepatitis C. Se ha propuesto la posibilidad de una relación entre este virus y la aparición de diabetes mellitus tipo 2, que podría ser independiente de la afectación hepática producida por él. De hecho, desde 1992 hasta el momento actual, han aparecido numerosos trabajos que apoyan o rechazan la hipótesis de una posible asociación entre el VHC y el desarrollo de diabetes mellitus.

### **1.2.1. Datos a favor de la hipótesis**

Distintos autores como Taliani<sup>30</sup>, Fraser<sup>31</sup>, Balik<sup>32</sup> y Ryu<sup>33</sup> encuentran en sus respectivos trabajos, una prevalencia de diabetes significativamente superior en pacientes con hepatopatía crónica por VHC que en aquellos con hepatopatía por el VHB (18.7% vs 2.6%,  $p= 0.002$ ; 39.1% vs 2.5%,  $p<0.00001$ ; 34.7% vs 2.7%,  $p<0.001$ ; y 24% vs 10.4%,  $p<0.05$ , respectivamente).

Allison<sup>34</sup> estudia retrospectivamente la incidencia de diabetes mellitus en 100 pacientes con cirrosis hepática con y sin VHC, pero sin diferencias en el grado de severidad de la cirrosis. Observa que el 50% de pacientes VHC positivo desarrollan diabetes, un porcentaje significativamente superior al 9.1% de pacientes VHC negativo que la presentan ( $p<0.0001$ ). Esta asociación se mantenía de forma significativa tras el análisis multivariable. Otros autores como

Macedo<sup>35,36</sup> ó Guerrero<sup>37</sup>, estudian comparativamente grupos de pacientes con cirrosis hepática de diversas etiologías y ambos observan también una mayor prevalencia de diabetes en el grupo de pacientes cirróticos por VHC. En la misma línea están los resultados obtenidos recientemente por Garrido<sup>38</sup> con una prevalencia del 36% de diabéticos en un grupo de cirróticos por VHC, un porcentaje significativamente superior al 18% en el grupo de cirróticos no VHC.

Uzunlimoglu publica dos trabajos relacionados. En el primero<sup>39</sup>, compara la prevalencia de diabetes mellitus entre grupos de pacientes con hepatopatía crónica por VHC, VHB y alcohólica, comprobando que es del 24% en el grupo VHC en comparación al 5% en el grupo VHB ( $p < 0.0001$ ) y al 9.5% en el grupo de hepatopatía alcohólica ( $p = 0.06$ ). En un segundo trabajo<sup>40</sup>, estudia solo los grupos de hepatopatía por VHC y VHB y subdivide ambos grupos en función de que los hallazgos histológicos obtenidos en la biopsia, sean compatibles con cirrosis hepática o con hepatitis crónica activa. La prevalencia de diabetes fue significativamente mayor en el conjunto de pacientes VHC que en el conjunto de VHB (18.4% vs 3.8%,  $p < 0.001$ ); esta diferencia se mantenía de forma similar, tanto en el grupo con hepatitis crónica activa (16.1% vs 1%,  $p < 0.001$ ) como en el grupo con cirrosis (21.5% vs 7.6%,  $p < 0.01$ ). Resultados similares obtiene Ozyilkan<sup>41</sup> al hallar un 26.2% de diabetes mellitus entre el grupo de hepatopatía crónica por VHC y un 9.2% en el grupo de VHB ( $p < 0.00001$ ), y al clasificarlos histologicamente donde tanto en el grupo de hepatitis crónica activa como en el de cirróticos, la frecuencia de diabetes fue mayor para los VHC positivo.

Grimbert<sup>42</sup> halla una prevalencia del 24% de diabéticos en un grupo de 152 pacientes con hepatopatía por VHC frente a un 9% en un grupo de 152 pacientes con hepatopatía por VHB o alcohólica ( $p < 0.0001$ ), que habían sido previamente apareados por el número de cirróticos en la biopsia hepática.

Mason<sup>43</sup> observa en un estudio retrospectivo de 916 pacientes con hepatopatía crónica viral, que el 21% de pacientes VHC desarrollan diabetes frente al 12% de pacientes VHB ( $p = 0.0004$ ). En este estudio, aunque el conjunto de pacientes con cirrosis tenía más predisposición a desarrollar diabetes que los no cirróticos, al separar dentro de los cirróticos los VHC de los VHB, la prevalencia de diabetes permanecía significativamente mayor en el grupo de VHC. El análisis multivariable revelaba al VHC como factor predictivo independiente de diabetes mellitus.

Zein<sup>44</sup> comprueba en un primer trabajo que la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con hepatopatía terminal es diferente según la etiología de la misma. Así, el grupo etiológico con más porcentaje de diabéticos fue el VHC con un 19%, en comparación al 8% del grupo VHB ( $p = 0.38$ ), al 3% en el grupo de cirrosis biliar primaria ( $p = 0.02$ ) y al 0% en el grupo de colangitis esclerosante primaria ( $p = 0.003$ ). Posteriormente publica una modificación de este estudio<sup>45</sup> en donde compara grupos de pacientes con hepatopatía terminal por VHC, por enfermedades colestásicas y por alcohol, siendo la prevalencia de diabetes encontrada de un 25% en el grupo VHC frente al 19% en el grupo de etiología alcohólica ( $p = 0.36$ ) y al 1.3% en las enfermedades colestásicas ( $p = 0.0001$ ).

Isla Rodríguez<sup>46</sup> compara un grupo de estudio formado por 60 pacientes mayores de 60 años con hepatopatía crónica por VHC con un grupo control de 60 personas sanas, previamente apareados por edad y sexo. El 33.3% del grupo de estudio desarrolla diabetes en comparación al 6.6% del grupo control ( $p=0.0006$ ). No obstante, al subdividir los pacientes con VHC en función de la presencia o ausencia de cirrosis, la prevalencia de diabetes fue mayor en aquellos VHC con cirrosis que en aquellos VHC sin cirrosis ( $p=0.050$ ).

Un estudio realizado en Egipto por El-Zayadi<sup>47</sup> con un total de 814 pacientes con hepatopatía crónica, describe que la prevalencia de diabetes mellitus fue significativamente mayor en el grupo VHC positivo que en el grupo VHC negativo (25.4% vs 11.2%,  $p<0.0001$ ). En cuanto a los pacientes sometidos a biopsia hepática, no se encontraron diferencias en el porcentaje de cirróticos entre los diabéticos VHC positivo y VHC negativo.

En 1999, Caronia<sup>19</sup> publica un estudio con varias fases. Primero realiza un análisis retrospectivo de 1332 pacientes con cirrosis hepática por VHC o VHB y encuentra que el 23.6% de las cirrosis por VHC desarrollan diabetes frente al 9.4% de las cirrosis por VHB ( $p=0.0002$ ). Para ambos grupos la aparición de diabetes es más frecuente cuanto más severa es la afectación hepática, pero siempre se mantiene para cada grado de función hepática una mayor prevalencia de diabetes en el grupo VHC que en el VHB. Posteriormente realiza un estudio prospectivo con 235 pacientes con hepatopatía viral que son sometidos a biopsia hepática y a un test de tolerancia oral de glucosa. De 70 pacientes con

hepatopatía no cirrótica en la histología, solo uno desarrolla diabetes y era VHC positivo; de 165 pacientes con cirrosis hepática en la biopsia, los hallazgos obtenidos son similares al estudio retrospectivo: 24.4% de VHC desarrollan diabetes frente al 7.9% de VHB ( $p=0.047$ ).

Resultados equiparables son los obtenidos por Labropoulou-Karatzá<sup>48</sup>, un autor griego que estudia 108 pacientes con beta-talasemia y los divide según el estado VHC positivo o negativo. La prevalencia de diabetes obtenida fue significativamente mayor en el grupo VHC positivo que en el VHC negativo (45.3% vs 11.3%,  $p < 0.001$ ) y esta diferencia se mantenía tras excluir del estudio a los pacientes con datos de cirrosis en la biopsia y a los no biopsiados.

En el año 2000 aparece el trabajo de Mehta<sup>49</sup>, que realiza un estudio con 9841 estadounidenses en el que observa que la frecuencia de diabetes es mayor en aquellos VHC positivo que en los VHC negativo, para edades igual o superiores a los 40 años (OR: 3.77, IC 95% 1.80-7.87). Por debajo de esta edad, esta diferencia no se mantiene. Al comparar los grupos según la serología VHB, no encuentran diferencias en cuanto a la aparición de diabetes mellitus.

En el mismo año publica Knobler<sup>50</sup> su trabajo donde analiza la prevalencia de diabetes en pacientes con hepatopatía crónica sin datos de cirrosis. Incluye 45 pacientes con VHC, 88 con VHB y 90 controles sanos, siendo la prevalencia de diabetes del 33%, 12% y 5.6% respectivamente. Estas diferencias fueron significativas al comparar el grupo VHC con el grupo VHB ( $p=0.004$ ) y con el control ( $p < 0.001$ ), no siendo significativa entre el grupo VHB y el grupo control.



Todos los trabajos referidos encuentran una mayor frecuencia de diabetes entre los pacientes con VHC, pero también existen autores que estudian la relación inversa, es decir, la prevalencia de VHC entre la población diabética, entre los que destacan los siguientes.

El grupo de Ozyilkan<sup>51</sup> estudia en Turquía los marcadores virales en 100 pacientes diabéticos. Encuentra una prevalencia del antígeno Australia del VHB del 13%, similar a la descrita en la población general (4.5-13.9%) y una prevalencia del VHC del 8%, bastante más elevada que en la población general turca (0-0.7%). Igualmente, Balik<sup>32</sup> observa una mayor prevalencia de VHC en la población diabética al compararla con un grupo control (6% vs 0.6%,  $p < 0.05$ ); sin embargo, la prevalencia del VHB fue similar en diabéticos y controles.

En un estudio realizado por Sato<sup>52</sup> en Japón, donde existen numerosas áreas endémicas de infección por VHC, encuentra que la población diabética sin datos de hepatopatía tiene una incidencia de VHC del 21%. Si tiene en cuenta aquellos diabéticos con datos de hepatopatía, la incidencia se eleva de forma muy importante al 91%.

Gray<sup>53</sup> analiza la presencia del VHC en 200 pacientes diabéticos que clasifica por razas y según tengan elevación de transaminasas. Observa una alta prevalencia de VHC (28%) entre los sujetos diabéticos afrocaribeños con elevación moderada de transaminasas. Un resultado superior al de la población general, según un estudio<sup>54</sup> en el cual la prevalencia de VHC en sujetos con elevación moderada de transaminasas es del 10%.

Simó<sup>55</sup> realiza un estudio comparativo entre un grupo de 176 diabéticos y un grupo control formado por 6172 donantes de sangre. Detecta la presencia del VHC en el 11.5% del grupo diabético y en el 2.5% del grupo control ( $p < 0.001$ ). Entre ambos grupos no existían diferencias en cuanto a posibles factores de riesgo para adquirir el VHC, como el número de transfusiones o la adicción a drogas por vía parenteral.

Rudoni y Petit<sup>56,57</sup> publican el hallazgo de una significativa mayor prevalencia de VHC entre un grupo de 259 diabéticos comparados con un grupo control de 14100 donantes de sangre (3.09% vs 0.04%,  $p < 0.001$ ). Al comparar los diabéticos VHC positivo con los diabéticos VHC negativo, no encuentran diferencias en el tipo de tratamiento, duración de la diabetes, número de ingresos hospitalarios o en el uso de aparatos de punción capilar. Resultados equiparables a los obtenidos por Mason<sup>43</sup> que encuentra una prevalencia del 4.2% de VHC en un grupo de 594 diabéticos frente al 1.6% en un grupo control ( $p = 0.02$ ).

Otro grupo japonés<sup>58</sup>, publica en el año 2000 un trabajo en el que revisa por un lado, un grupo de 2370 pacientes con nefropatía sometidos a biopsia renal y comprueba que el grupo histológico con más prevalencia de VHC es el de la nefropatía diabética con un 19.5%. Por otro lado, analiza la prevalencia de VHC en un grupo de 545 diabéticos tipo 2 y encuentra que es de un 10.3%.

Se ha argumentado que los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de exposición al VHC, ya que están sometidos a un mayor número

de intervenciones, tanto médicas como quirúrgicas. Sin embargo, los trabajos referidos hasta ahora, no encuentran un factor de riesgo que atribuya una mayor prevalencia de infección por VHC entre los diabéticos, lo que apuntaría, según sus autores, a un papel etiopatogénico del VHC en el desarrollo de diabetes mellitus. Además, en los estudios en los que se ha investigado, la infección por el VHC precede en varios años a la aparición de la diabetes. Por otro lado, estos autores destacan que la elevación de enzimas hepáticas en los diabéticos, hasta hace poco atribuidas a la infiltración grasa del hígado por el mal control glucémico y/o por obesidad, debe investigarse ya que puede deberse a la presencia del VHC.

Los trabajos mencionados hasta el momento, apoyarían la hipótesis de una asociación entre el VHC y la diabetes mellitus. No obstante, también han sido publicados estudios que irían en contra de esta hipótesis.

### **1.2.2. Datos en contra de la hipótesis**

Del Olmo<sup>59</sup> no encuentra una mayor prevalencia de diabetes entre los pacientes con cirrosis hepática por VHC que en los cirróticos de otras etiologías como el VHB o el alcohol, siendo ésta del 25% aproximadamente en todos los grupos.

Günsar<sup>18</sup> estudia la prevalencia de diabetes en un grupo de pacientes con infección crónica por VHC y los compara con otro grupo con infección crónica

por VHB y con un grupo control. Tras descartar los casos con cirrosis en la biopsia hepática, no encuentra diferencias en la prevalencia de diabetes entre los tres grupos.

Mangia<sup>60</sup> realiza un estudio prospectivo con un grupo de pacientes con hepatopatía, clasificados en función de la presencia o ausencia de cirrosis, y un grupo control. La prevalencia de diabetes fue del 32.3% en pacientes con cirrosis, 4.3% en pacientes sin cirrosis y 9.7% en el control. La diferencia entre los pacientes con y sin cirrosis fue muy significativa ( $p < 0.0003$ ). Dentro del grupo de cirróticos no hubo diferencias en la aparición de diabetes según la etiología de la cirrosis, si bien en el grupo de hepatopatías no cirróticas todos los casos de diabetes mellitus fueron en pacientes VHC positivo. El grado de severidad de la cirrosis no influyó la aparición de diabetes, pero en el análisis multivariable la cirrosis aparecía como factor predictivo de diabetes.

Un grupo chileno<sup>61</sup> no encuentra ningún caso de VHC positivo entre 209 pacientes con diabetes mellitus; por tanto, la prevalencia de VHC no sería en todo caso superior a la de la población general.

Sotiropoulos<sup>62</sup> estudia la prevalencia de VHC entre 423 diabéticos y encuentra que es del 1.65%, similar a la de la población general. Si selecciona solo los diabéticos con transaminasas elevadas, la prevalencia de VHC se eleva al 6.9%, también similar a la de la población general con transaminasas elevadas<sup>54</sup>.

Por último, Perret<sup>63</sup> no encuentra diferencias en la prevalencia de VHC entre un grupo de 100 diabéticos y un grupo de 200 controles.

### 1.2.3. Hepatitis C y diabetes mellitus postrasplante

La diabetes mellitus de aparición postrasplante, es una complicación frecuente en el trasplantado renal. La incidencia reportada varía ampliamente entre un 3 a un 46%, según los diferentes criterios de definición de diabetes postrasplante renal utilizados en los distintos estudios. La diabetes postrasplante ha sido atribuida mayoritariamente al tratamiento inmunosupresor, desde que en 1964 fuera descrita por primera vez por Starzl<sup>64</sup> como “diabetes esteroidea”.

La diabetes mellitus juega un papel de probable trascendencia en la evolución del trasplante renal. Así, Baid<sup>65</sup> encuentra una tasa de mortalidad significativamente superior en los pacientes VHC positivo con diabetes postrasplante hepático que en los VHC positivo que no desarrollan diabetes. En los trabajos de Von Kiparski<sup>66</sup> y Vesco<sup>67</sup>, aunque no encuentran diferencias significativas, la supervivencia del paciente y del injerto renal fueron menores entre los diabéticos postrasplante. Roth<sup>68</sup> y Miles<sup>69</sup> encuentran una supervivencia del injerto significativamente menor en los diabéticos postrasplante renal, sin diferencia en la supervivencia del paciente. Younossi<sup>70</sup>, Lee<sup>71</sup> y Lanerolle<sup>72</sup> demuestran mayor tasa de mortalidad en los trasplantes renales con diabetes postrasplante, siendo ésta fundamentalmente de causa cardiovascular. Sumrani<sup>73</sup> obtiene ambas tasas de supervivencia disminuidas significativamente en los diabéticos postrasplante renal. Por el contrario, Zein<sup>45</sup> y Bigam<sup>74</sup> no observan diferencias en la supervivencia del paciente o del injerto hepático entre diabéticos y no diabéticos. Mediante análisis multivariable, Gürsoy<sup>75</sup> no encuentra la

diabetes postrasplante como factor predictivo de la supervivencia del injerto, mientras Miles<sup>69</sup>, por el contrario, si encuentra ésta como factor asociado independiente.

Por otro lado, la hepatitis C en el trasplantado renal es bastante frecuente, como consecuencia de la alta prevalencia de infección por el VHC en los pacientes en diálisis. Aunque actualmente continua en discusión<sup>76</sup>, la influencia que ejerce el VHC en los resultados de supervivencia del paciente y del injerto a medio y largo plazo parece ser de considerable importancia.

Planteados estos dos factores, diabetes mellitus y hepatitis C, de probable gran impacto en la evolución del paciente trasplantado, surge la cuestión de una posible asociación entre ambos, al igual que en la población general, apoyada por algunos trabajos que abordan este tema circunscrito a la población trasplantada.

Respecto a una posible influencia del VHC en la aparición de diabetes en pacientes trasplantados, comentamos los estudios más destacados hasta el momento.

Knobler<sup>77</sup> en 1998 estudia la aparición de diabetes postrasplante hepático en 47 pacientes con hepatopatía terminal por diversas etiologías. Comprueba que el 62% de los pacientes con hepatopatía por VHC desarrollan diabetes frente al 9% de pacientes con hepatopatía por otras causas ( $p < 0.001$ ). Al comparar el grupo conjunto de diabéticos con el grupo de no diabéticos, encuentran un 73%

de VHC en el primero y un 14% en el segundo ( $p < 0.001$ ). Tras un análisis de regresión logística ajustado para distintos factores de confusión, el VHC permanecía como factor de riesgo para la aparición de diabetes postrasplante.

Gentil<sup>78</sup> en 1999 encuentra en un grupo de trasplantados renales, que la incidencia de diabetes postrasplante era del 22.6% en pacientes VHC positivo frente al 6.6% en pacientes VHC negativo ( $p < 0.0001$ ). En el análisis multivariable mediante regresión logística, el VHC permanecía como factor predictivo independiente de diabetes.

Younossi<sup>70</sup> también en 1999, estudiando el efecto de las hepatopatías crónicas por VHC y VHB en la supervivencia del injerto y del paciente, en aquellos trasplantados renales con injerto funcionando durante más de 20 años, descubre que entre los pacientes con hepatitis virales existe una prevalencia significativamente mayor de diabetes que en los pacientes negativos para estos marcadores (73% vs 26%,  $p = 0.002$ ), si bien no hace distinción entre las hepatitis por VHC y VHB.

Bigam<sup>74</sup> en el año 2000, analiza la aparición de diabetes en un grupo de trasplantados hepáticos y los clasifica según la etiología de la hepatopatía sea por VHC, VHB o enfermedad colestásica. La prevalencia de diabetes antes del trasplante, era significativamente mayor en el grupo VHC que en los grupos VHB o enfermedad colestásica (29%, 6% y 4% respectivamente,  $p < 0.001$ ). Tras el trasplante hepático estas diferencias se mantenían de manera significativa (37%, 15% y 5% respectivamente,  $p < 0.001$ ). La diabetes de nueva aparición

postrasplante fue del 20% en el grupo VHC, 10% en el VHB y del 3% en el grupo de enfermedades colestásicas ( $p=0.002$ ).

Gürsoy<sup>75</sup> publica recientemente un trabajo que estudia la relación entre el VHC y la diabetes en trasplantados renales. Establece tres grupos: el primero, formado por 207 pacientes VHC negativo, el segundo, por 40 pacientes VHC positivo no tratados con interferón y el tercero, formado por 14 pacientes VHC positivo tratados con interferón. La prevalencia de diabetes mellitus postrasplante renal fue del 8.7%, 25% y 7.1% respectivamente ( $p=0.009$ ), es decir, significativamente mayor en los pacientes VHC positivo no tratados con interferón.

Finalmente, Baid<sup>65</sup> publica en el 2001 los resultados obtenidos tras analizar la prevalencia de diabetes mellitus postrasplante hepático en función de la presencia o ausencia de anticuerpos frente al VHC y donde se observa que aquellos trasplantados hepáticos VHC positivo tenían una prevalencia de diabetes muy superior al grupo VHC negativo, siendo esta diferencia muy significativa.

#### **1.2.4. Aspectos metodológicos**

Es de destacar, que entre los diversos trabajos realizados hasta el momento, existe una gran variabilidad tanto en el diseño como en la metodología empleada, con la presencia de determinados sesgos en algunos de ellos como señalan Schattner<sup>79</sup>, Zein<sup>80</sup>, Hadziyannis<sup>81</sup> o Alexander<sup>82</sup> en sus respectivas revisiones. Así por ejemplo, son muy heterogéneos entre los distintos trabajos,



los criterios de selección del grupo de estudio y del grupo control, el tamaño de la muestra, los grupos raciales, los criterios diagnósticos de diabetes, las variables incluidas en el estudio que pueden influenciar la aparición de diabetes (historia familiar de diabetes, obesidad, alcoholismo, fármacos, etc.) o la falta de confirmación histológica en algunos. Además, en varios trabajos, los grupos comparados presentaban diferencias significativas en variables que pueden ser muy influyentes como la edad, sexo o raza, lo que puede dificultar de forma importante la interpretación de los datos. Al mismo tiempo, esta falta de uniformidad impide poder hacer estudios comparativos entre los diversos trabajos y poder así extraer una experiencia colectiva de todos que nos permita obtener conclusiones definitivas acerca de esta hipótesis.

#### **1.2.5. Posibles mecanismos de acción**

El mecanismo fisiopatológico a través del cual el VHC induciría el desarrollo de diabetes mellitus es, hasta el momento, desconocido. Todos los autores mencionados han sugerido posibles mecanismos de acción.

Por un lado, se postula una acción directa por parte del virus, infectando las células beta de los islotes pancreáticos y lesionándolas. De hecho, se ha confirmado que el VHC no es exclusivamente hepatotrópico sino que ha sido aislado también en otros tejidos como pulmón, riñón, testículos, corazón, e incluso en el páncreas y en células mononucleares en sangre periférica<sup>83-85</sup>.

Otro mecanismo alternativo sería la inducción, por parte del VHC, de un proceso autoinmune dirigido contra las células beta pancreáticas. En este sentido, es evidente la asociación de este virus con distintas manifestaciones extrahepáticas que tienen una base inmunológica<sup>86-90</sup>. Algunas de ellas han sido ampliamente demostradas, como es el caso de la crioglobulinemia mixta esencial, porfiria cutánea tarda, síndrome de Sjögren o glomerulonefritis membranoproliferativa. Otras, aunque posiblemente asociadas, aún no están totalmente confirmadas, como son la tiroiditis autoinmune, liquen plano, mieloma, fibrosis pulmonar idiopática, glomerulonefritis membranosa, trombocitopenia, síndrome antifosfolípido o la presencia de diversos autoanticuerpos sin manifestaciones clínicas.

Dentro de esta hipótesis hay que destacar el estudio de Pawlotsky<sup>91</sup> donde los pacientes con hepatitis crónica por VHC tienen niveles significativamente más elevados de ciertos marcadores inmunológicos (factor reumatoide, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, antiLKM, antitiroideos o antimúsculo liso) en comparación con pacientes con hepatitis crónica por VHB o con un grupo control. Además, se ha sugerido una posible relación de genotipos específicos del VHC con estas manifestaciones extrahepáticas<sup>92,93</sup>.

También destaca dentro de esta teoría la existencia de un subgrupo de hepatitis autoinmunes que pueden asociarse a la aparición de diabetes por destrucción autoinmune del páncreas<sup>94,95</sup>.

Otra posible teoría sería que el VHC es capaz por si mismo de alterar el metabolismo de la glucosa, induciendo resistencia a la insulina y/o alterando la secreción insulínica por las células beta. En este sentido, habría que destacar el trabajo de Caronia<sup>19</sup>, que encuentra en los pacientes diabéticos con hepatopatía por VHC niveles de insulina en ayunas significativamente más elevados, lo que iría a favor de una resistencia a la insulina, y una menor respuesta secretora inicial de insulina durante el test de tolerancia, lo que indicaría una disfunción de las células beta, al compararlos con el grupo de controles. Por el contrario, Grimbert<sup>42</sup> encuentra niveles basales de insulina y péptido C más bajos en diabéticos con hepatopatía por VHC que en diabéticos con hepatopatía por otras etiologías.

A favor de esta teoría, en la que el VHC alteraría directamente el metabolismo de la glucosa, también estarían los trabajos que documentan una correlación positiva entre la respuesta al tratamiento con alfa-interferón y la mejoría en la tolerancia a la glucosa. Entre ellos destaca el de Konrad<sup>15</sup>, que observa que antes del tratamiento con interferón, los pacientes con infección por VHC presentan una disminución de la sensibilidad insulínica así como de la fase secretora inicial de insulina y ambos parámetros aumentan significativamente tras el tratamiento con interferón.

Por otro lado, existen una serie de factores como la hemocromatosis o el abuso de alcohol frecuentemente asociados a las enfermedades hepáticas<sup>96,97</sup>, que

pueden afectar también al páncreas favoreciendo el desarrollo de diabetes. De hecho, Hernández<sup>98</sup> encuentra niveles de ferritina significativamente más elevados en pacientes VHC positivo diabéticos que en pacientes VHC positivo no diabéticos.

Otro factor como la infiltración grasa del hígado, también es común en la hepatopatía por VHC<sup>99</sup>, habiéndose sugerido que la esteatosis puede contribuir a la resistencia insulínica y por tanto a la aparición de diabetes<sup>100</sup>.

También se ha reconocido un posible factor desencadenante de diabetes en el interferón utilizado en el tratamiento de pacientes con hepatopatía por VHC, aunque a este respecto existen trabajos con resultados contradictorios<sup>15, 101-104</sup>.

En el caso de los pacientes trasplantados con infección por el VHC, además de todos los posibles mecanismos de acción mencionados, hay que añadir un factor muy importante en la aparición de diabetes mellitus como es el tratamiento inmunosupresor.

La capacidad diabetogénica de algunos inmunosupresores empleados habitualmente en los trasplantes renales es ampliamente conocida, si bien el mecanismo fisiopatológico no es conocido con profundidad; no obstante, se han descubierto algunos de sus efectos en el metabolismo de la glucosa<sup>105,106</sup>. Así, los esteroides se sabe que inducen resistencia periférica a la insulina y la reducción de su dosis en los protocolos de inmunosupresión ha permitido disminuir la incidencia de diabetes postrasplante, así como los requerimientos de insulina en

los diabéticos. La ciclosporina sin embargo, parece ejercer su acción fundamentalmente a través de una disminución en la síntesis y secreción de insulina, a la vez que potencia el efecto de los esteroides al disminuir su aclaramiento, por inhibición competitiva del citocromo p-450. También el tacrolimus parece inducir un déficit en la síntesis y secreción insulínica por toxicidad directa en la célula beta pancreática y su efecto es además reversible con la reducción o suspensión del fármaco<sup>107-110</sup>. La azatioprina y micofenolato no tienen propiedades diabetogénicas conocidas.

Además, la inmunosupresión favorece la replicación del VHC<sup>111,112</sup>, lo cual podría potenciar la posible asociación entre el VHC y la aparición de diabetes postrasplante.

También existen otros factores clínicos y demográficos como son edad, sexo, peso corporal, raza, historia familiar de diabetes, dosis de inmunosupresores, tratamiento antirechazo, intolerancia a la glucosa previa o postrasplante precoz, antígenos HLA o enfermedad renal de base, que pueden influenciar la aparición de diabetes postrasplante, a la vista de los resultados obtenidos en diversos trabajos reflejados en la tabla 1.

**Tabla 1: Variables analizadas por distintos autores y su asociación estadística (SI/NO) con la aparición de diabetes postrasplante renal**

Variable/ Autor	nº casos	% DM posTR	Edad	Sexo	Peso / IMC	Raza	Hª fam. DM	HLA	IS con CsA	Dosis Predn	Dosis CsA	Rechazo Agudo	Pulsos mpred	Función renal	Sv injerto	Sv paciente
<b>Roth</b>	314	15.6	SI	NO	SI	NO	NO	n.v.	SI	NO	NO	n.v.	n.v.	n.v.	SI	NO
<b>Von Kiparski</b>	901	3.6	n.v.	n.v.	NO	n.v.	NO	SI (B8)	NO	NO	NO	NO	SI	n.v.	NO**	NO**
<b>Sumrani</b>	337	11.6	SI	n.v.	NO	SI	SI	SI (A30, Bw42)	NO	NO	NO	NO	n.v.	NO	SI	SI
<b>Onwubalili</b>	29	41.4	SI	NO	NO	n.v.	NO	n.v.	n.v.	NO	NO	n.v.	n.v.	SI	n.v.	n.v.
<b>Rao</b>	222	11.7	SI	NO	NO	n.v.	n.v.	NO	NO	NO	n.v.	NO	SI	NO	n.v.	n.v.
<b>Hathaway</b>	225	14.2	SI	NO	NO	NO	SI	SI (A26)	NO	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Saxena</b>	250	4.8	NO	SI (?)	NO	n.v.	NO	NO	SI	n.v.	n.v.	NO	SI	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Vesco</b>	1325	2.5	SI	n.v.	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI*	NO**	NO**
<b>Lanerolle</b>	165	20.6	SI	n.v.	NO	n.v.	SI	n.v.	SI	NO	SI	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	SI
<b>Lee</b>	932	14.5	SI	NO	NO	n.v.	NO	SI (B15)	NO	SI	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	NO	SI
<b>Hjelme- saeth</b>	173	18	SI	NO	NO	n.v.	SI	SI (B27)	n.v.	SI	NO	SI	n.v.	NO	n.v.	n.v.
<b>Miles</b>	337	11.8	SI	SI (?)	NO	SI	NO	n.v.	n.v.	NO	NO	NO	n.v.	SI	SI	NO

DM: diabetes mellitus. TR: trasplante renal. IMC: índice de masa corporal. Hª fam: historia familiar. IS: inmunosupresión. Predn: prednisona. mpred: metilprednisolona. Sv: supervivencia. n.v.: no valorada. \*: peor función renal en DM (no realizan estadística) \*\*: menor supervivencia (p no significativa).

### 1.2.6. Interés del estudio

A la vista de los datos existentes en la actualidad, surgen cuatro preguntas fundamentales en torno a este tema:

1. ¿Existe una asociación entre el VHC y la diabetes mellitus?
2. ¿Qué dirección lleva esta asociación, es el VHC quien induce a la aparición de diabetes o por el contrario es la diabetes la que supone un factor de riesgo para adquirir la infección por el VHC?
3. Si el VHC conduce a la diabetes, ¿es por el propio virus o por la lesión hepática que él provoca?
4. Si es el propio VHC el inductor de diabetes ¿cuál es el mecanismo de acción?

Del conjunto de trabajos publicados hasta ahora, no cabe duda de que existen datos que conducen a un debate abierto en la actualidad sobre este tema y que justifican plenamente el desarrollo de nuevos estudios que puedan ayudar a clarificarlo.

Por nuestra parte, la escasez de bibliografía existente respecto a la posible asociación entre el VHC y la aparición de diabetes mellitus postrasplante renal, ha despertado nuestro interés en estudiar con más profundidad este aspecto de los trasplantados, cuyos resultados pueden conducir a modificar actitudes médico-terapéuticas con el fin de obtener unos resultados óptimos en la evolución del trasplante renal.

## **OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

Estudiaremos en una primera fase de forma retrospectiva, aquellos pacientes sometidos a trasplante renal, pertenecientes al programa de trasplantes del Hospital Universitario “Virgen del Rocío”.

En ellos analizaremos inicialmente la incidencia de diabetes mellitus de aparición postrasplante renal.

Investigaremos en los pacientes que han desarrollado diabetes postrasplante, todos aquellos factores conocidos que han podido influir en su presentación y trataremos de extraer así los principales factores de riesgo para la aparición de la diabetes así como la importancia relativa de cada uno de ellos.

Al mismo tiempo, analizaremos la prevalencia de anticuerpos frente al VHC y comprobaremos si éstos muestran alguna relación con la aparición de diabetes postrasplante, así como la potencia de esta asociación si existiera.

En una segunda fase, realizaremos un estudio de los pacientes trasplantados renales en seguimiento actual y de ellos extraeremos grupos que se clasificaran por la presencia o ausencia de VHC y de diabetes postrasplante.

De nuevo estudiaremos en estos grupos todos aquellos factores conocidos que puedan influenciar la aparición de diabetes después del trasplante y analizaremos las diferencias fundamentales entre los grupos.

Exploraremos los distintos mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales se podría ocasionar la alteración en el metabolismo de la glucosa tras el trasplante renal. Trataremos de confirmar si estos mecanismos son distintos para aquellos pacientes diabéticos con anticuerpos frente al VHC que para los pacientes diabéticos sin estos anticuerpos.

También estudiaremos si el grado de afectación hepática producida por el VHC, ejerce algún tipo de influencia o si por el contrario, es el propio virus “per se” el que actuaría de forma independiente.

En definitiva, intentaremos dar respuesta, al menos parcial, a las preguntas formuladas en el capítulo anterior, circunscritas al ámbito del trasplantado renal y trataremos de extraer, a la vista de los resultados obtenidos, posibles líneas de actuación que permitan optimizar los resultados a largo plazo del trasplante renal.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **3. PACIENTES Y METODOS**

El estudio que realizamos lo dividimos en dos fases independientes entre sí. Inicialmente efectuamos un análisis retrospectivo de pacientes trasplantados renales en nuestro hospital y en segundo lugar realizamos un estudio de aquellos trasplantados en seguimiento actual en la unidad de trasplante renal.

Describimos a continuación ambas etapas detalladamente por separado.

### 3.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO

#### 3.1.1. Pacientes

Estudiamos todos los pacientes adultos que reciben un trasplante renal de donante cadáver en el Hospital Universitario “Virgen del Rocío”, en el periodo que abarca desde 1985 hasta 1997 y tratados con ciclosporina A (CsA) en el postoperatorio. No se incluyeron los pacientes trasplantados fuera del periodo señalado (1985-1997), por variar de forma sustancial el protocolo de inmunosupresión en esas fechas, de forma que asegurásemos que la pauta inmunosupresora fuera muy homogénea a lo largo del periodo de estudio.

##### 3.1.1.1. Criterios de exclusión

Del total de trasplantes realizados en ese periodo (n=396), excluimos aquellos trasplantados con función del injerto inferior a 3 meses de duración (n=37), así como los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus pretrasplante (n=14) y también excluimos aquellos casos en los que no disponemos de determinación de anticuerpos frente al VHC pre y/o postrasplante (n=15), o bien de datos adecuados de seguimiento postrasplante (n=5).

Finalmente se han obtenido un total de 325 pacientes que se incluyen para el estudio. Su seguimiento se realiza hasta la fecha de corte del estudio, el 31 de diciembre del 2001, o bien hasta su pérdida si ésta se produce antes de esta fecha, bien por fallecimiento del paciente o por reentrada en programa de diálisis.

### **3.1.1.2. Clasificación**

Los casos incluidos se dividirán en base a dos parámetros. Por un lado, en función de la presencia o ausencia de anticuerpos frente al VHC y por otro lado, se clasificarán según desarrollen o no diabetes mellitus postrasplante.

### **3.1.2. Tratamiento inmunosupresor**

La mayoría de los pacientes (87%) fueron tratados con cuádruple terapia secuencial con globulina antilinfocítica (dosis de 10 mg/kg/día durante una duración media de 10 días), prednisona (dosis inicial de 1-2 mg /kg/día con reducción progresiva para alcanzar 20 mg /día al mes postrasplante, 15 mg /día a los 3 meses y 10 mg /día al 6º mes), azatioprina (dosis inicial de 2 mg /kg/día con reducción a 1.5 mg/kg/día tras la introducción de CsA y posterior mantenimiento entre 1-1.5 mg/kg/día) y ciclosporina (se introduce una vez comprobada la función del injerto, a la dosis necesaria para obtener niveles plasmáticos de 150-250 ng/ml en los 3 primeros meses y entre 100-150 ng/ml al primer año).

Los restantes casos (13%) recibieron triple terapia con ciclosporina (desde el postoperatorio inmediato a dosis de 10-15 mg/kg/día), prednisona y azatioprina (a las dosis anteriormente mencionadas).

Los episodios de rechazo agudo, diagnosticados mediante biopsia o por criterios clínicos, fueron tratados con bolos de esteroides (dosis de 0.5-1 gramo diario de metilprednisolona durante 3 a 6 días) y en los casos corticorresistentes, con OKT3 (dosis de 5 mg diarios durante 10 días).

### **3.1.3. Detección de anticuerpos antiVHC**

Se realizó mediante técnica de ELISA I entre 1989 y 1991, posteriormente y hasta 1992 mediante ELISA II con confirmación mediante RIBA II y desde entonces mediante ELISA III (Ortho Diagnostic System®), con repetición de la técnica en los casos positivos.

En aquellos pacientes trasplantados antes de la introducción del test rutinario de anticuerpos frente al VHC, Noviembre de 1989, la determinación se hizo en muestras pretrasplante de suero congeladas, mediante ELISA II.

Se consideran pacientes VHC positivo aquellos con una determinación de anticuerpos antiVHC positiva pretrasplante y/o postrasplante inmediato. Finalmente, 94 pacientes se clasificaron como VHC positivo.

### **3.1.4. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus postrasplante**

Establecemos el diagnóstico de diabetes mellitus postrasplante en base a los criterios de la OMS de 1985<sup>113</sup>, es decir, en base a una cifra de glucemia en ayunas igual o superior a 140 mg/dl en más de una determinación, en cualquier momento de su evolución tras el trasplante renal. De todos los pacientes que cumplen estos criterios, para esta fase del estudio seleccionamos aquellos pacientes que precisan tratamiento médico prolongado superior a un mes, para un adecuado control de la glucemia, bien con insulina o bien con antidiabéticos orales. El motivo de esta selección es considerar únicamente la diabetes postrasplante clínicamente relevante, dado que en los pacientes trasplantados es

relativamente frecuente encontrar alteraciones de la glucemia de carácter transitorio, en relación con dosis elevadas de inmunosupresores, en especial de esteroides, y rápidamente reversibles tras la reducción de estas dosis.

Obtuvimos finalmente un total de 36 pacientes con diabetes postrasplante, de los cuales 35 recibieron tratamiento con insulina y 1 con antidiabéticos orales. Todos los casos tenían un comportamiento clínico semejante a la diabetes mellitus tipo 2.

### **3.1.5. Variables del estudio**

A partir de las historias clínicas y de las revisiones periódicas en consultas externas, obtuvimos los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes, siendo las variables analizadas en esta fase retrospectiva del estudio las siguientes:

- Edad
- Sexo
- Peso e índice de masa corporal en el momento del trasplante renal
- Etiología de la insuficiencia renal
- Número de transfusiones pretrasplante
- Tiempo de estancia en diálisis
- Año de realización del trasplante
- Tiempo de evolución del trasplante renal
- Tratamiento inmunosupresor



- Episodios de rechazo agudo
- Anticuerpos citotóxicos pretrasplante
- Serología del VHC
- Diabetes mellitus

Aquellos datos que no se pudieron recopilar en la totalidad de los casos, se indican en las tablas correspondientes.

## **3.2. ESTUDIO DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO ACTUAL**

### **3.2.1. Pacientes**

Analizamos los pacientes trasplantados renales de donante cadáver en seguimiento al comienzo del estudio, Junio de 1999, en la unidad de trasplante renal de nuestro hospital.

#### **3.2.1.1. Criterios de exclusión**

Al igual que en la fase retrospectiva del estudio, excluimos aquellos trasplantados con función del injerto inferior a 3 meses de duración, los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus pretrasplante y aquellos en los que no se dispone de determinación de anticuerpos frente al VHC pre y/o postrasplante.

#### **3.2.1.2. Clasificación**

Del conjunto de pacientes que cumplen criterios para su inclusión, seleccionamos los siguientes grupos.

3.2.1.2.1. *Grupo 1.* Formado por 14 pacientes, constituido por todos aquellos trasplantados con anticuerpos VHC positivo y diabetes mellitus postrasplante.

3.2.1.2.2. *Grupo 2.* Formado por 14 pacientes, constituido por todos los trasplantados con anticuerpos VHC negativo y diabetes mellitus postrasplante.

3.2.1.2.3. *Grupo 3.* Formado por una muestra aleatoria de 19 pacientes trasplantados con anticuerpos VHC positivo y sin diabetes mellitus postrasplante.

Se obtuvieron finalmente un total de 47 casos para estudio.

### **3.2.2. Tratamiento inmunosupresor**

La inmunosupresión de inducción utilizada consistió en Prednisona (100% de los pacientes), Azatioprina (85%), CsA (76.5%), Globulina antilinfocítica (65.9%), MMF (12.7%), FK (6.4%) y OKT3 (2.1%). Siendo el protocolo inmunosupresor de inducción más utilizado, el consistente en cuádruple terapia secuencial con globulina antilinfocítica, prednisona, azatioprina y CsA (55.3 %), a las dosis mencionadas en el estudio retrospectivo.

### **3.2.3. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus postrasplante**

Establecemos el diagnóstico de diabetes postrasplante en aquellos pacientes trasplantados con glucemia en ayunas superior o igual a 140 mg/dl en más de una determinación, de acuerdo a los criterios de la OMS de 1985<sup>113</sup> por ser éstos los criterios en vigor cuando se diagnosticaron la mayoría de los casos, y en aquellos que reciben tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales para el control de la hiperglucemia.

Todos los pacientes con diabetes postrasplante se asemejaron en su comportamiento clínico a los diabéticos tipo 2.

### **3.2.4. Determinación de anticuerpos antiVHC**

Se realizó mediante técnica de ELISA conforme a lo descrito en el estudio retrospectivo.

### **3.2.5. Detección del RNA viral y genotipo del VHC**

Se determinaron en todos aquellos pacientes con anticuerpos antiVHC positivo. La detección del RNA viral se realizó mediante técnica de PCR (Cobas Amplicor Roche®) y la determinación del genotipo mediante INNOLIPA II.

### **3.2.6. Detección del antígeno S del VHB**

Consideramos al paciente VHB positivo en caso de positividad para el antígeno S del VHB, el cual fue determinado por RIA.

### **3.2.7. Determinación de Autoanticuerpos**

Se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta la determinación de los anticuerpos antinucleares (ANA), antiDNA nativo, antiENA, anticentrómero, antimitocondrias, antimúsculo liso, antimicrosoma hepático y renal (LKM) y los anticuerpos anticélulas de islotes pancreáticos (ICA).

Mediante la técnica de RIA, se realizó la determinación de anticuerpos antiácido glutámico decarboxilasa (GAD), antiinsulina, antitirofosfatasa (IA2) y los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antitiroperoxidasa).

### **3.2.8. Tipaje HLA**

Se realizó mediante técnica de microlinfocitotoxicidad para los antígenos HLA de clase I y mediante biología molecular para los antígenos de clase II.

### **3.2.9. Función hepática**

La estimación del grado de función hepática la realizamos en base a criterios clínicos y bioquímicos según el grado de movilización de transaminasas y GGT y su evolución a lo largo del tiempo, estableciendo los siguientes grados.

1. Función hepática normal para aquellos casos con transaminasas y GGT siempre normales
2. Alteración leve o transitoria de la función hepática, para los casos con elevación de transaminasas o GGT inferior a 2 veces el límite superior de la normalidad o inferior a 6 meses de duración.
3. Hepatopatía crónica en aquellos casos con elevación de transaminasas o GGT sostenida durante más de 6 meses, por encima de 2 veces el límite superior de la normalidad.
4. Hepatopatía crónica avanzada en aquellos casos con datos de hipertensión portal (esplenomegalia, varices esofágicas, ascitis) y/o datos clínicos y bioquímicos de insuficiencia hepática (hipoalbuminemia, alteración de la coagulación, etc.).

Todos los parámetros incluidos en la bioquímica hepática se determinaron mediante un autoanalizador Hitachi<sup>®</sup>, siendo el límite superior de la normalidad

establecido en nuestro laboratorio para cada uno de ellos: GOT: 37 UI/l, GPT: 40 UI/l, GGT: 50 UI/l, Bilirrubina: 1 mg/dl, Fosfatasa alcalina: 279 UI/l.

La valoración de la función hepática se apoyó además en criterios histológicos en los 14 casos en los que se disponía de biopsia hepática (29.8%), la cual fue realizada en cualquier momento, desde la entrada del paciente en programa de diálisis hasta el momento del estudio.

### **3.2.10. Test de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestras frecuentes (TTGIV) interpretado mediante el modelo mínimo de Bergman**

Se trata de una prueba que permite explorar la cinética de la glucosa al igual que los denominados “métodos del clamp”<sup>114</sup>. A diferencia de éstos, el TTGIV resulta menos invasivo, de menor complejidad en su realización y menor coste económico, habiendo sido demostrada la correlación entre los resultados obtenidos con ambos métodos<sup>20,115,116</sup>, así como la reproducibilidad del test intrasujeto<sup>117</sup>.

El TTGIV se realizó en todos los pacientes que no recibían tratamiento con insulina en el momento del estudio (n=28) y todos ellos recibieron información detallada de la técnica y expresaron su consentimiento.

#### **3.2.10.1. Fundamentos del modelo mínimo**

Se trata de un valioso método para investigar los distintos factores que regulan la tolerancia a la glucosa en un individuo, basándose en el análisis de dos

segmentos fundamentales que controlan la concentración de glucosa; un segmento insulina-dependiente y un segmento glucosa-dependiente<sup>1</sup>.

Así, por un lado determina la *Sensibilidad Insulínica (SI)*, definida como el incremento en la tasa de aclaramiento fraccional de glucosa por unidad de concentración de insulina plasmática; es decir, la captación de glucosa mediada por la insulina. El valor de SI es expresado en  $10^{-4} \times \text{min}^{-1}/(\mu\text{U/ml})$ .

Por otro lado, determina la *Efectividad de la Glucosa (SG)*, que se define como el incremento en la cantidad de captación de glucosa producida por el aumento en la concentración plasmática de la propia glucosa; es decir, mide la eficacia de la glucosa “per se” para restablecer su propia concentración independientemente de la respuesta insulínica. La SG adquiere mayor importancia cuando la SI disminuye y se considera por tanto, un factor compensador en la regulación de la homeostasia de la glucosa. El valor de SG se expresa en  $\text{min}^{-1}$ .

Ambos parámetros, SI y SG, reflejan la acción inhibitoria que tanto glucosa como insulina ejercen sobre la producción de glucosa endógena, así como su efecto estimulador de la captación periférica de la glucosa.

Aunque no se han definido completamente los valores de referencia para estos dos parámetros, los valores medios obtenidos en voluntarios sanos en diferentes estudios humanos fueron  $SI = 5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}/(\mu\text{U/ml})$  y  $SG = 0.0210 \text{ min}^{-1}$  y son los referidos por Bergman como “valores normales”<sup>20</sup>.

Los datos dinámicos de glucosa e insulina obtenidos con el TTGIV son analizados mediante un modelo matemático (apéndice I) asistido por ordenador<sup>118</sup>, utilizando el programa MINMOD<sup>©</sup>.

### ***3.2.10.2. Procedimiento del TTGIV con múltiples muestras***

Tras ayuno nocturno, el paciente acude a la mañana siguiente para la práctica del test, que se realiza en condiciones de reposo. Se le canaliza una vena del antebrazo colocando una aguja tipo palomita que se mantiene con suero fisiológico. A continuación se canaliza de forma similar una vena del brazo contralateral y se extraen muestras basales para la determinación de glucosa, Insulina y péptido C (tiempo 0), con posterior heparinización de la vía. Seguidamente se inyecta por la vía inicial 300 mg de glucosa / kg de peso en forma de bolo para estimular la secreción endógena de insulina y se extraen de la vía contralateral dos muestras de 2 ml cada una para la determinación de glucosa e insulina en los minutos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 19. En el minuto 20 se inyectan 0.03 UI de insulina regular / kg de peso y continuamos las extracciones de igual modo en los minutos 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120, 140, 160 y 180. Las muestras recogidas son centrifugadas y refrigeradas hasta su análisis. Las determinaciones de insulina (rango de normalidad: 3-17 mU/ml) y péptido C (rango de normalidad: 0.1-5 ng/ml) se realizaron mediante RIA y la glucosa se determinó mediante el método glucosa oxidasa.



La administración de insulina en el minuto 20 resulta de una modificación del test original, realizada para magnificar la respuesta insulínica y compensar la respuesta tardía o menor en la secreción insulínica que existe en determinadas situaciones clínicas, obteniendo así mediciones más exactas de la SI<sup>119</sup>.

### **3.2.10.3. Otras variables extraídas del TTGIV con múltiples muestras**

Además de los dos parámetros fundamentales en la cinética de la glucosa ya comentados, SI y SG, hemos analizados otras variables de interés, obtenidas a partir de este test.

*3.2.10.3.1. Tolerancia a la glucosa intravenosa o coeficiente de asimilación de la glucosa (KG)*, definida como la pendiente de la regresión del logaritmo natural de la concentración de glucosa versus tiempo entre los minutos 10-19 y expresada en  $\times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ . Valores de KG superiores a 1.5 corresponden a una tolerancia normal a la glucosa, valores entre 1-1.5 corresponden a una intolerancia a la glucosa y valores inferiores a 1 constituyen el rango diabético<sup>120</sup>.

*3.2.10.3.2. Capacidad secretora de las células beta pancreáticas (ABCI)*, medida por el área bajo la curva de insulina entre los minutos 0-19 y calculada mediante el método trapezoidal. Es expresada en  $\mu\text{U/ml} \times 19 \text{ min}$ . No existen valores de normalidad establecidos, no obstante, en base a la literatura, los valores medios obtenidos en distintos grupos de controles sanos oscilaron entre 650 y 950  $\mu\text{U/ml} \times 19 \text{ min}$ <sup>21,121</sup>.

3.2.10.3.3. *Captación total de glucosa mediada por insulina*, dado que la relación existente entre la sensibilidad a la insulina y la función secretora de células beta es hiperbólica<sup>20,122</sup>, ésta captación es estimada por el producto entre ambos (SI x ABCI).

3.2.10.3.4. *Pico máximo de Insulina*, definido por la concentración máxima de insulina endógena alcanzada tras la administración de glucosa, entre los minutos 0-19 y expresada en  $\mu\text{U/ml}$ .

3.2.10.3.5. *Efectividad de la glucosa a nivel cero de insulina (GEZI)*, se emplea para eliminar el efecto de la insulina basal<sup>25</sup> (BIE = SI x Insulina basal) en la efectividad de la glucosa, siendo  $\text{GEZI} = \text{SG} - \text{BIE}$ .

### 3.2.11. Variables finales del estudio

A continuación clasificamos las variables que hemos utilizado en el análisis final. Aquellas que no se han podido determinar en la totalidad de los casos, son señaladas en las tablas correspondientes.

#### 3.2.11.1. Datos clínico-epidemiológicos

- Edad
- Sexo
- Peso y Talla
- Índice de masa corporal (IMC)
- Índice cintura / cadera (ICC)

- Historia familiar de primer grado de diabetes mellitus
- Serología VHC (anticuerpos, RNA viral y genotipo)
- Serología VHB (antígeno Australia)
- Enfermedad renal
- Tiempo de permanencia en diálisis

### ***3.2.11.2. Datos relacionados con el trasplante y su evolución***

- Tiempo de evolución del trasplante renal
- Tratamiento inmunosupresor
- Número de episodios de rechazo
- Función renal
- Función hepática
- Ferritina
- PTH
- Tratamiento con diuréticos o betabloqueantes

### ***3.2.11.3. Datos inmunológicos***

- Antígenos HLA
- Autoanticuerpos (ANA, antiDNA, antiENA, anticentómero, antimitocondrias, antimúsculo liso, antiLKM, antiGAD, ICA, IA2, antiinsulina y antitiroideos).

#### ***3.2.11.4. Datos relacionados con la diabetes postrasplante***

- Tipo de diabetes
- Momento de aparición postrasplante
- Forma de comienzo
- Tiempo de evolución
- Tratamiento de la diabetes
- Parámetros valorados al inicio de la diabetes: Edad, IMC, ganancia de peso desde el trasplante, tratamiento inmunosupresor, otros tratamientos, función renal, función hepática, ferritina y PTH.

#### ***3.2.11.5. Test de tolerancia a la glucosa intravenosa***

- Glucosa, Insulina y péptido C basales
- Sensibilidad Insulínica (SI)
- Efectividad de la Glucosa a insulina basal (SG)
- Efectividad de la Glucosa a insulina cero (GEZI)
- Tolerancia a la glucosa IV (KG)
- Área bajo la curva de insulina entre 0-19 minutos (ABCI)
- Pico máximo de Insulina entre 0-19 minutos

Todos los datos recogidos fueron codificados y cargados en una base de datos informatizada (Data Base IV<sup>®</sup>).

### **3.3. MÉTODO ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa informático SPSS<sup>®</sup>.

#### **3.3.1. Análisis descriptivo**

Todos los datos analizados han sido tabulados y expresados como media  $\pm$  desviación estándar o en forma de porcentajes según corresponda.

#### **3.3.2. Análisis comparativo univariable**

Las comparaciones de las variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba T de Student o la prueba U de Mann Whitney para comparaciones entre dos grupos y mediante el análisis de la varianza (ANOVA) o test de Kruskal Wallis para las comparaciones entre los tres grupos de estudio.

Las comparaciones de las variables cualitativas se realizaron mediante el test de Chi-cuadrado.

Empleamos el test de Fisher en comparaciones múltiples aplicando la corrección de Bonferroni (a esperado en 50 comparaciones para un  $\alpha$  global de  $0.05=0.001$ ).

### **3.3.3. Análisis multivariable**

Para analizar la asociación existente entre algunas de las variables más importantes, bien por su influencia en el análisis univariable o bien apoyados en los datos de la literatura, se realizaron estudios de correlación entre ellas.

Mediante regresión logística se realizó un análisis multivariable empleando el método de paso a paso hacia delante (Wald) para establecer la asociación de distintas variables con la diabetes postrasplante renal y el riesgo relativo de cada una de ellas.

## **RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

Una vez obtenidos los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio, procedemos a su análisis. En primer lugar presentamos los resultados del estudio retrospectivo, en donde realizamos inicialmente un análisis descriptivo del conjunto de pacientes incluidos en esta fase, para continuar después con el estudio comparativo univariable entre los grupos establecidos y con el análisis multivariable. Al igual que realizamos en segundo lugar con los resultados obtenidos en el estudio de pacientes en seguimiento actual.



## **4.1 ESTUDIO RETROSPECTIVO**

Obtuvimos los datos de un total de 325 trasplantes renales de donante cadáver realizados entre Enero de 1985 y Enero de 1997 que finalmente se incluyeron en esta fase del estudio.

### **4.1.1. Análisis descriptivo del conjunto de pacientes (tabla 2)**

El 58.5% de los trasplantados incluidos eran varones y el 41.5% mujeres, con una edad media en el momento del trasplante de 39 años.

La etiología de la insuficiencia renal más frecuente fue la glomerulonefritis en el 35% de casos, seguida de la causa no filiada en el 21% y de la etiología intersticial en el 18%. El tiempo medio de estancia en diálisis fue de 46.2 meses y el tiempo de evolución del trasplante fue de 93.5 meses de media.

En el momento del estudio, el 69% de los trasplantes continuaban en seguimiento mientras el 31% se habían perdido, bien por fallecimiento del paciente, o bien por vuelta de nuevo a programa de diálisis por fracaso del injerto renal.

La incidencia obtenida de diabetes mellitus postrasplante fue del 11% y la prevalencia de anticuerpos frente al VHC en el conjunto de pacientes fue del 29%.

**Tabla 2:** Características epidemiológicas y clínicas del conjunto de pacientes (n=325)

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
<b>Sexo</b>			
Varones	190	58.5	
Mujeres	135	41.5	
<b>Edad al Trasplante (años)</b>			38.9 ± 11.8
<b>Enfermedad renal</b>			
Desconocida	68	20.9	
Glomerular	114	35.1	
Intersticial	58	17.8	
Poliquistosis	30	9.3	
Vascular	25	7.7	
LES	14	4.3	
Familiar	11	3.4	
Otras	5	1.5	
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>			46.2 ± 39
<b>Tiempo de evolución del trasplante (meses)</b>			93.5 ± 45.6
<b>Situación al estudio</b>			
En seguimiento	224	68.9	
Paso a diálisis	47	14.5	
Fallecidos	54	16.6	
<b>Ac VHC +</b>	94	28.9	
<b>Diabetes postrasplante</b>	36	11.1	

Abreviaturas: LES: Lupus Eritematoso Sistémico. Ac VHC: anticuerpos del virus de la hepatitis C.

#### **4.1.2. Análisis comparativo**

Dividimos los pacientes en primer lugar, en función de la presencia o ausencia de anticuerpos VHC y en segundo lugar, según desarrollen o no diabetes postrasplante y realizamos un estudio comparativo entre ellos con aquellas variables conocidas por su relación con el VHC y con la aparición de diabetes mellitus y que de manera retrospectiva hemos podido recopilar.

##### ***4.1.2.1. Análisis comparativo según VHC (tabla 3)***

Al clasificar los pacientes por la presencia o ausencia de anticuerpos frente al VHC y compararlos entre si, observamos que no existen diferencias entre ellos respecto a la edad, distribución por sexos o etiología de la insuficiencia renal.

El tiempo de estancia en diálisis así como el número de transfusiones recibidas antes del trasplante, fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes VHC positivo, el cual, también tenía un mayor porcentaje de anticuerpos citotóxicos tanto en el pico máximo alcanzado como en los últimos anticuerpos pretrasplante.

Respecto al peso y al índice de masa corporal en el momento del trasplante, ambos fueron superiores en el grupo VHC negativo, aunque sin alcanzar éste último la significación estadística.

El grupo VHC positivo tenía una proporción significativamente mayor de pacientes trasplantados en los primeros años del periodo de inclusión, sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo medio de evolución del trasplante,

debido a un aumento significativo en el grupo VHC positivo de pacientes con pérdida de seguimiento, tanto por paso a diálisis como por fallecimiento.

Los pacientes VHC positivo recibieron en un porcentaje inferior a los VHC negativo la terapia cuádruple inmunosupresora; sin embargo, no hay diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes en ambos grupos con uno o más episodios de rechazo agudo ni en el número de episodios.

**Tabla 3:** Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes según serología VHC

<b>Variable</b>	<b>VHC positivo</b> n = 94*	<b>VHC negativo</b> n = 231*	<b>p</b>
<b>Sexo n (%)</b>			NS
Varones	54 (57.4)	136 (58.9)	
Mujeres	40 (42.6)	95 (41.1)	
<b>Edad al TR (media ± ds, años)</b>	38 ± 11.9	39.3 ± 11.9	NS
<b>Enfermedad renal n (%)</b>			NS
Desconocida	22 (23.4)	46 (19.9)	
Glomerular	28 (29.8)	86 (37.2)	
Intersticial	17 (18.1)	41 (17.7)	
Poliquistosis	8 (8.6)	22 (9.6)	
Vascular	7 (7.4)	18 (7.8)	
Familiar	6 (6.4)	5 (2.2)	
LES	3 (3.2)	11 (4.8)	
Otras	3 (3.2)	2 (1)	
<b>Tiempo en diálisis</b> (media ± ds, meses)	62 ± 50.6	39.8 ± 31.1	0.000
<b>Número de transfusiones</b> <b>preTR (media ± ds)</b>	15.7 ± 22.4	7.9 ± 13.4	0.000
<b>Peso al TR (media ± ds, Kg)</b>	62.4 ± 9.8	65.3 ± 13	0.047
<b>IMC al TR</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 3.6	24.5 ± 4.2	NS

**Tabla 3(continuación): Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes según serología VHC**

Variable	VHC positivo n = 94*	VHC negativo n = 231*	p
<b>Año realización TR n (%)</b>			0.000
Anterior a 1991	52 (55.3)	84 (36.4)	
A partir de 1991	42 (44.7)	147 (63.6)	
<b>Tiempo de evolución del TR (media ± ds, meses)</b>	94.7 ± 50.8	93 ± 43.4	NS
<b>Ac citotóxicos (media ± ds, %)</b>			
Pico máximo	38 ± 38.5	22 ± 29.7	0.001
Actuales	15.7 ± 30.5	5 ± 17.5	0.000
<b>Pico Ac citotóxicos n (%)</b>			0.001
0 %	33 (36.7)	115 (51.6)	
25%	20 (22.2)	62 (27.8)	
50%	15 (16.7)	24 (10.8)	
75%	5 (5.6)	10 (4.5)	
100%	17 (18.9)	12 (5.4)	
<b>Ac citotóxicos preTR n (%)</b>			0.001
0 %	64 (72.7)	197 (89.5)	
25%	10 (11.4)	14 (6.4)	
50%	6 (6.8)	7 (3.2)	
75%	3 (3.4)	1 (0.5)	
100%	5 (5.7)	1 (0.5)	
<b>Inmunosupresión**</b>			0.002
Cuádruple secuencial	73 (77.7)	209 (90.5)	
Triple clásica	21 (22.3)	22 (9.5)	
<b>Rechazo agudo (1 o más episodios), n (%)</b>	41 (43.6)	101 (43.7)	NS
<b>Situación al estudio</b>			0.000
En seguimiento	44 (46.8)	180 (77.9)	
Paso a diálisis	20 (21.3)	27 (11.7)	
Fallecidos	30 (31.9)	24 (10.4)	

Abreviaturas: TR: trasplante renal. IMC: índice de masa corporal (peso/talla<sup>2</sup>). Ac: anticuerpos.

\*: n para VHC positivo y VHC negativo respectivamente en las variables: peso: 93/230, IMC: 81/186, pico máximo de Ac citotóxicos: 90/223, Ac citotóxicos actuales: 88/220.

\*\* : Cuádruple secuencial: prednisona + azatioprina + ciclosporina + globulina antilinfocitaria.

Triple clásica: prednisona + azatioprina + ciclosporina.

**4.1.2.2. Análisis comparativo según diagnóstico de diabetes postrasplante (tabla 4)**

Al clasificar el conjunto de pacientes en función de la presencia o ausencia de diabetes tras el trasplante renal, observamos al compararlos entre sí, que presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y el sexo, de forma que el grupo de diabéticos son mayores y tiene una mayor proporción de mujeres mientras el grupo de no diabéticos son más jóvenes y con una mayor proporción de varones. Además, los pacientes que desarrollaron diabetes tenían en el momento del trasplante un peso y un índice de masa corporal significativamente superiores a los no diabéticos.

Entre ambos grupos no hubo diferencia significativa respecto a la etiología de la insuficiencia renal, si bien destaca una mayor prevalencia de las causas glomerular y vascular en los no diabéticos respecto a los diabéticos, mientras la causa no filiada y la poliquistosis fue más frecuente en el grupo diabético.

No hubo entre ellos diferencias respecto al tiempo medio de estancia en diálisis, número de transfusiones recibidas antes del trasplante, año de realización o tiempo medio de evolución del trasplante renal.

La pauta de inmunosupresión no varió sustancialmente entre los grupos ni el porcentaje de los últimos anticuerpos citotóxicos pretrasplante, aunque si hubo un mayor pico máximo de éstos en el grupo de diabéticos. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con episodios de rechazo.

Respecto a la situación de seguimiento en el momento del estudio, no hubo diferencia significativa, si bien había un menor porcentaje de diabéticos en seguimiento motivado por una mayor proporción de fallecidos en este grupo.

**Tabla 4:** Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes según presencia de diabetes

<b>Variable</b>	<b>Diabéticos</b> n = 36*	<b>No diabéticos</b> n = 289*	<b>p</b>
<b>Sexo n (%)</b>			0.010
Varones	14 (38.9)	176 (60.9)	
Mujeres	22 (61.1)	113 (39.1)	
<b>Edad al TR (media ± ds, años)</b>	47.5 ± 10	37.8 ± 11.7	0.000
<b>Enfermedad renal n (%)</b>			NS
Desconocida	16 (44.4)	52 (18)	
Glomerular	6 (16.7)	108 (37.4)	
Intersticial	7 (19.4)	51 (17.6)	
Poliquistosis	5 (13.9)	25 (8.7)	
Vascular	1 (2.8)	24 (8.3)	
Familiar	1 (2.8)	10 (3.5)	
LES	0 (0)	14 (4.9)	
Otras	0 (0)	5 (1.7)	
<b>Tiempo en diálisis</b> (media ± ds, meses)	51.5 ± 36.4	45.5 ± 39.3	NS
<b>Número de transfusiones</b> <b>preTR (media ± ds)</b>	9.4 ± 9.3	10.3 ± 17.6	NS
<b>Peso al TR (media ± ds, Kg)</b>	68.1 ± 11	64 ± 12.3	0.049
<b>IMC al TR</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	26.6 ± 3.6	23.9 ± 4	0.000
<b>Año realización TR n (%)</b>			NS
Anterior a 1991	14 (38.9)	122 (42.2)	
A partir de 1991	22 (61.1)	167 (57.8)	
<b>Tiempo de evolución</b> <b>del TR (media ± ds, meses)</b>	91.8 ± 44.7	93.7 ± 45.7	NS

**Tabla 4(continuación):** Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes según presencia de diabetes

Variable	Diabéticos n = 36*	No diabéticos n = 289*	p
<b>Ac citotóxicos</b> (media $\pm$ ds, %)			
Pico máximo	32 $\pm$ 29	24.7 $\pm$ 32.2	0.04
Actuales	11.5 $\pm$ 26	6.5 $\pm$ 18.2	NS
<b>Inmunosupresión</b>			NS
Cuádruple secuencial	32 (88.9)	250 (86.5)	
Triple clásica	4 (11.1)	39 (13.5)	
<b>Rechazo agudo</b> (1 o más episodios), n (%)	17 (47.2)	125 (43.3)	NS
<b>Situación al estudio</b>			NS
En seguimiento	21 (58.3)	203 (70.2)	
Paso a diálisis	5 (13.9)	42 (14.5)	
Fallecidos	10 (27.8)	44 (15.2)	

\*: n para diabéticos y no diabéticos respectivamente en las variables: peso: 36/287, IMC: 32/235, pico máximo de Ac citotóxicos: 36/277, Ac citotóxicos actuales: 35/273.



#### 4.1.3. Análisis de incidencia de diabetes y VHC (tablas 5 y 6)

Al estudiar la incidencia de diabetes mellitus postrasplante en función de la presencia o ausencia de anticuerpos frente al VHC, encontramos una incidencia significativamente superior de diabetes en los pacientes VHC positivo que en los pacientes VHC negativo (tabla 5).

El riesgo relativo de padecer diabetes en relación al estado VHC positivo fue de 4.14 (IC 95%: 2.03-8.46).

**Tabla 5:** Incidencia de diabetes según serología VHC

Variable	VHC positivo n =94	VHC negativo n =231	p
Diabetes mellitus posTR n (%)	21 (22.3)	15 (6.5)	0.000

Al realizar el análisis inverso, es decir, estudiar la prevalencia de anticuerpos VHC positivo en función de la presencia o no de diabetes, encontramos una prevalencia significativamente mayor de VHC positivo entre los pacientes diabéticos (tabla 6).

**Tabla 6:** Prevalencia de VHC según presencia o no de diabetes

Variable	Diabéticos n =36	No diabéticos n =289	p
VHC positivo n (%)	21 (58.3)	73 (25.3)	0.000

#### 4.1.4. Estudio multivariable (tabla 7)

Realizamos un análisis multivariable mediante regresión logística utilizando el procedimiento de paso a paso hacia delante (Wald), para investigar que variables constituyen un factor pronóstico de desarrollo de diabetes mellitus.

En este análisis introducimos aquellas variables que se asociaron a la diabetes en el estudio univariable y además añadimos las variables tiempo en diálisis y tiempo de seguimiento para comprobar si ejercen alguna influencia en la diabetes.

Aquellas variables que se asocian de forma significativa y que constituyen un factor predictivo de diabetes postrasplante son la edad en el momento del trasplante, el índice de masa corporal al trasplante y el estado VHC positivo, siendo el riesgo relativo de éste último el más elevado.

**Tabla 7: Modelo de regresión (pasos hacia delante)**

<b>Variable</b>	<b>Riesgo Relativo (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (por año)</b>	1.08 (1.04-1.13)	0.000
<b>IMC (por unidad)</b>	1.14 (1.03-1.26)	0.010
<b>VHC positivo</b>	6.97 (2.88-16.86)	0.000

El resto de variables incluidas en el modelo, no se asociaron a la diabetes de manera significativa.

## **4.2. ESTUDIO DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO ACTUAL**

En esta etapa del estudio incluimos finalmente un total de 47 pacientes trasplantados renales de los cuales obtenemos tres grupos. Un primer grupo formado por 14 pacientes VHC positivo y diabetes postrasplante; un segundo grupo formado por 14 pacientes VHC negativo y diabetes postrasplante; y un tercer grupo constituido por 19 pacientes VHC positivo no diabéticos.

### **4.2.1. Características generales clínico-epidemiológicas**

Se analizan aquellas variables clínico-epidemiológicas que en base a la literatura, consideramos más importantes desde el punto de vista de su posible influencia en la aparición de diabetes mellitus postrasplante renal.

#### ***4.2.1.1. Análisis descriptivo del conjunto de pacientes (tabla 8)***

Los pacientes trasplantados incluidos eran mujeres el 53.2% y varones el 46.8%, con una edad media en el momento del estudio de 49.3 años. En el 58.7% de los casos había una historia familiar de diabetes mellitus.

El tiempo medio de estancia en diálisis antes del trasplante fue de 56.5 meses, siendo la causa global más frecuente de insuficiencia renal crónica la de etiología glomerular en el 29.8%. El tiempo medio de evolución del trasplante hasta el momento del estudio fue de 8.4 años.

En el momento del estudio, el peso del conjunto de pacientes era de 73.3 kilos, con una ganancia de 7.8 kilos desde la realización del trasplante renal, el

índice de masa corporal era de 27.9 Kg./m<sup>2</sup> y el índice cintura cadera de 0.89, en valores promedio.

**Tabla 8:** Características epidemiológicas y clínicas del conjunto de pacientes

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
<b>Sexo</b>			
Varones	22	46.8	
Mujeres	25	53.2	
<b>Edad al TR (años)</b>			40.9 ± 12.7
<b>Edad al estudio (años)</b>			49.3 ± 11.7
<b>Peso al TR (Kg)</b>			65.5 ± 12.7
<b>Peso al estudio (Kg)</b>			73.3 ± 13.4
<b>Talla (cms)</b>			162 ± 8.6
<b>IMC al TR (Kg/m<sup>2</sup>)</b>			24.9 ± 4.1
<b>IMC al estudio (Kg/m<sup>2</sup>)</b>			27.9 ± 4.5
<b>Ganancia peso desde TR (Kg)</b>			7.8 ± 8.9
<b>ICC al estudio</b>			0.89 ± 0.09
<b>Historia familiar DM</b>	27	58.7	
<b>Ag S VHB +</b>	1	2.1	
<b>Enfermedad renal</b>			
Desconocida	9	19.1	
Glomerular	14	29.8	
Intersticial	9	19.1	
Vascular	5	10.7	
Poliquistosis	7	14.9	
Otras	3	6.4	
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>			56.5 ± 46.4
<b>Tiempo de evolución TR (meses)</b>			100.7 ± 60.6

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus. ICC: índice cintura-cadera (cintura/cadera).

#### ***4.2.1.2. Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio (tabla 9)***

Entre los tres grupos, no hubo diferencias significativas en la distribución por sexos de los pacientes ni en la prevalencia de historia familiar de diabetes.

Los pacientes diabéticos VHC negativo tenían más edad, mayor peso e índice de masa corporal en el momento del trasplante, es decir, los dos grupos VHC positivo eran más jóvenes y mas delgados al trasplantarse. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal e índice cintura-cadera en el momento del estudio, ni en la ganancia de peso desde el trasplante renal hasta la fecha de estudio; no obstante, el grupo VHC negativo tenía un significativo mayor porcentaje de pacientes con un índice de masa corporal superior a 25 en el momento del estudio.

Los dos grupos de pacientes VHC positivo estuvieron un mayor tiempo de espera en diálisis antes de recibir el trasplante, no obstante, no hubo diferencias en el tiempo medio de evolución del trasplante renal.

En cuanto a la etiología de la insuficiencia renal crónica destaca la mayor frecuencia de glomerulonefritis en el grupo VHC positivo no diabético, de poliquistosis renal del adulto en el grupo de diabéticos VHC negativo y la nefropatía intersticial en el grupo de diabéticos VHC positivo. Sin embargo, dada la diferencia significativa de edad entre los tres grupos, no son comparables en este aspecto por lo que no se aplica prueba estadística para esta variable.

**Tabla 9: Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes por grupos**

<b>Variable</b>	<b>Grupo 1</b> (VHC+, DM+) n=14*	<b>Grupo 2</b> (VHC-, DM+) n=14	<b>Grupo 3</b> (VHC+, DM-) n=19	<b>p</b>
<b>Sexo</b>				NS
Varones n (%)	5 (35.7)	5 (35.7)	12 (63.2)	
Mujeres n (%)	9 (64.3)	9 (64.3)	7 (36.8)	
<b>Edad al TR</b> (media ± ds, años)	39.4 ± 12.3	50.5 ± 7.5	34.9 ± 12.2	0.001
<b>Edad al estudio</b> (media ± ds, años)	48.6 ± 11.6	57.4 ± 8.1	43.8 ± 10.9	0.002
<b>Peso al TR</b> (media ± ds, Kg)	61.9 ± 12.4	72.9 ± 13	62.7 ± 10.8	0.029
<b>Peso al estudio</b> (media ± ds, Kg)	68.8 ± 14	78.6 ± 12.3	72.6 ± 13.2	NS
<b>IMC al TR</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.4	27.6 ± 4.4	23.2 ± 3.4	0.006
<b>IMC al estudio</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 3.3	29.8 ± 5	26.9 ± 4.7	NS
<b>IMC = 25 al estudio</b> n (%)	7 (50)	11 (78.6)	5 (26.3)	0.012
<b>Ganancia peso desde TR</b> (media ± ds, Kg)	6.9 ± 8	5.7 ± 8.7	9.9 ± 9.1	NS
<b>ICC al estudio</b> (media ± ds)	0.86 ± 0.09	0.88 ± 0.08	0.92 ± 0.1	NS
<b>Historia familiar DM n (%)</b>	7 (53.8)	7 (50)	13 (68.4)	NS
<b>Ag S VHB + n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	NS
<b>Tiempo en diálisis</b> (media ± ds, meses)	69.1 ± 42.7	27.2 ± 15.4	68.7 ± 55.2	0.015
<b>Tiempo de evolución del TR</b> (media ± ds, meses)	111.1 ± 65.1	81.1 ± 53.7	107.4 ± 61.8	NS

**Tabla 9 (continuación): Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes por grupos**

Variable	Grupo 1 (VHC+, DM+) n =14*	Grupo 2 (VHC-, DM+) n =14	Grupo 3 (VHC+, DM-) n =19	p
<b>Enfermedad renal** n (%)</b>				<b>**</b>
Desconocida	3 (21.4)	3 (21.4)	3 (15.8)	
Glomerular	3 (21.4)	2 (14.3)	9 (47.3)	
Intersticial	4 (28.6)	2 (14.3)	3 (15.8)	
Vascular	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (5.3)	
Poliquistosis	2 (14.3)	4 (28.6)	1 (5.3)	
Otras	1 (7.1)	0 (0)	2 (10.5)	

\*: n=13 para la variable historia familiar DM

\*\*.: no se aplica test estadístico en la variable enfermedad renal (leer texto)

#### 4.2.1.3. Análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes diabéticos:

##### VHC positivo versus VHC negativo (tabla 10)

Al comparar dentro de los pacientes diabéticos los VHC positivo con los VHC negativo, no existe diferencia en la distribución por sexos, pero observamos en ambos grupos el predominio del sexo femenino en un 64.3%.

Los diabéticos VHC positivo, eran significativamente más jóvenes y más delgados en el momento del trasplante que los diabéticos VHC negativo. Es destacable no obstante, que ambos grupos tenían a la fecha del estudio un índice de masa corporal superior a 27 Kg/m<sup>2</sup>.

Existe también una diferencia significativa en el tiempo medio de estancia en diálisis, mayor para el grupo VHC positivo con 69.1 meses, frente a los 27.2 meses de los VHC negativo.

El resto de variables analizadas, no mostraron diferencias significativas.

**Tabla 10:** Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diabéticos según serología VHC

<b>Variable</b>	<b>Diabéticos VHC + n =14*</b>	<b>Diabéticos VHC - n =14</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			NS
Varones n (%)	5 (35.7)	5 (35.7)	
Mujeres n (%)	9 (64.3)	9 (64.3)	
<b>Edad al TR</b> (media ± ds, años)	39.4 ± 12.3	50.5 ± 7.5	0.008
<b>Edad al estudio</b> (media ± ds, años)	48.6 ± 11.6	57.4 ± 8.1	0.028
<b>Peso al TR</b> (media ± ds, Kg)	61.9 ± 12.4	72.9 ± 13	0.030
<b>Peso al estudio</b> (media ± ds, Kg)	68.8 ± 14	78.6 ± 12.3	NS
<b>IMC al TR</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.4	27.6 ± 4.4	0.059
<b>IMC al estudio</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 3.3	29.8 ± 5	NS
<b>Ganancia peso desde TR</b> (media ± ds, Kg)	6.9 ± 8	5.7 ± 8.7	NS
<b>ICC al estudio</b> (media ± ds)	0.86 ± 0.09	0.88 ± 0.08	NS
<b>Historia familiar DM n (%)</b>	7 (53.8)	7 (50)	NS
<b>Ag S VHB + n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	NS
<b>Tiempo en diálisis</b> (media ± ds, meses)	69.1 ± 42.7	27.2 ± 15.4	0.003
<b>Tiempo de evolución del TR</b> (media ± ds, meses)	111.1 ± 65.1	81.1 ± 53.7	NS

\*: n=13 para la variable historia familiar DM



**4.2.1.4. Análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes VHC positivo: diabéticos versus no diabéticos (tabla 11)**

Al comparar dentro de los pacientes VHC positivo los diabéticos con los no diabéticos, no se observan diferencias significativas en ninguna de las variables clínico-epidemiológicas analizadas. No obstante, es destacable que el sexo femenino fue predominante en el grupo de diabéticos.

La casi totalidad de pacientes VHC positivo, tenían la PCR del VHC positiva, el 100% de los diabéticos y el 84.2% de los no diabéticos, siendo el genotipo 1b el más frecuentemente hallado en ambos grupos.

**Tabla 11:** Características epidemiológicas de los pacientes VHC positivo según presencia de diabetes postrasplante

<b>Variable</b>	<b>VHC + Diabéticos</b> n=14	<b>VHC + No diabéticos</b> n=19	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			NS
Varones n (%)	5 (35.7)	12 (63.2)	
Mujeres n (%)	9 (64.3)	7 (36.8)	
<b>Edad al TR</b> (media ± ds, años)	39.4 ± 12.3	34.9 ± 12.2	NS
<b>Edad al estudio</b> (media ± ds, años)	48.6 ± 11.6	43.8 ± 10.9	NS
<b>Peso al TR</b> (media ± ds, Kg)	61.9 ± 12.4	62.7 ± 10.8	NS
<b>Peso al estudio</b> (media ± ds, Kg)	68.8 ± 14	72.6 ± 13.2	NS
<b>IMC al TR</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.4	23.2 ± 3.4	NS

**Tabla 11 (continuación): Características epidemiológicas de los pacientes VHC positivos según presencia de diabetes postrasplante**

<b>Variable</b>	<b>VHC + Diabéticos</b> n=14*	<b>VHC + No diabéticos</b> n=19	<b>p</b>
<b>IMC al estudio</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 3.3	26.9 ± 4.7	NS
<b>Ganancia peso desde TR</b> (media ± ds, Kg)	6.9 ± 8	9.9 ± 9.1	NS
<b>ICC al estudio</b> (media ± ds)	0.86 ± 0.09	0.92 ± 0.1	NS
<b>Historia familiar DM</b> n (%)	7 (53.8)	13 (68.4)	NS
<b>Tiempo en diálisis</b> (media ± ds, meses)	69.1 ± 42.7	68.7 ± 55.2	NS
<b>Tiempo de evolución del TR</b> (media ± ds, meses)	111.1 ± 65.1	107.4 ± 61.8	NS
<b>Ag S VHB +</b> n (%)	0 (0)	1 (5.3)	NS
<b>PCR VHC +</b> n (%)	13 (100)	16 (84.2)	NS
<b>Genotipo VHC **</b>			NS
1	0 (0)	1 (6.7)	
1a	1 (7.7)	1 (6.7)	
1b	11 (84.6)	8 (53.3)	
2a, 2c	0 (0)	1 (6.7)	
3	0 (0)	2 (13.3)	
3a	1 (7.7)	2 (13.3)	

\*: n=13 para las variables historia familiar DM y PCR VHC.

\*\* : Genotipo determinado en 15 de los 16 PCR+ en grupo no diabéticos.

#### **4.2.2. Datos de función hepática, renal y otros parámetros bioquímicos**

En este apartado valoramos fundamentalmente la función renal y hepática en el momento del estudio, así como la evolución de ésta última desde la realización del trasplante renal hasta la fecha de estudio.

##### ***4.2.2.1. Análisis descriptivo del conjunto de pacientes (tabla 12)***

En la tabla 12 se reflejan los datos que hacen referencia a la bioquímica hepática y a la función renal así como los valores de ferritina y PTH en el momento del estudio. En éste momento el 72.3% de los pacientes tenían las transaminasas y GGT normales. Ningún paciente del estudio era consumidor habitual de alcohol en cantidades excesivas.

Respecto a la evolución de la función hepática desde la realización del trasplante renal hasta la fecha de estudio, en el 42.6% de los casos fue siempre normal, el 25.5% ha presentado alteraciones leves o transitorias, el 27.7% ha sufrido elevaciones sostenidas de transaminasas durante más de seis meses y a un nivel mayor de dos veces el límite superior de la normalidad y finalmente, el 4.3% presentaba en esta evolución datos clínicos y bioquímicos compatibles con cirrosis hepática.

Catorce pacientes (29.8%) fueron sometidos a biopsia hepática desde su entrada en programa de diálisis hasta el momento del estudio, siendo la hepatitis crónica el grupo histológico más frecuente.

**Tabla 12:** *Parámetros de función hepática y renal del conjunto de pacientes en el momento del estudio*

<b>Parámetro</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>			1.8 ± 1
<b>ClCr (ml/min)</b>			51.8 ± 22.4
<b>GPT (UI/l)</b>			35.5 ± 33.7
<b>GOT (UI/l)</b>			28.5 ± 19.5
<b>GGT (UI/l)</b>			60.9 ± 76.2
<b>F. alcalina (UI/l)</b>			199 ± 87
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>			0.8 ± 0.4
<b>Ferritina (µg/l)</b>			195 ± 200
<b>PTH (pg/ml)</b>			144 ± 242
<b>Bioq. hepática al estudio *</b>			
Grado 1	34	72.3	
Grado 2	5	10.6	
Grado 3	8	17	
<b>Evolución F. hepática Desde el TR **</b>			
Grado 1	20	42.6	
Grado 2	12	25.5	
Grado 3	13	27.7	
Grado 4	2	4.3	
<b>Biopsia Hepática</b>	14	29.8	
<b>Hallazgo Biopsia</b>			
Sin alteraciones	2	14.3	
Hepatitis aguda	2	14.3	
Hepatitis crónica	8 <sup>†</sup>	57.1	
Cirrosis	2	14.3	

Abreviaturas: Bioq.: bioquímica. F. hepática: función hepática ClCr: aclaramiento de creatinina.

**\*Bioquímica hepática al estudio:** Grado 1: transaminasas normales. Grado 2: elevación leve de transaminasas. Grado 3: elevación de transaminasas más de 2 veces el límite superior.

**\*\*Evolución F. hepática desde TR:** Grado 1: siempre Normal. Grado 2: alteración leve o transitoria de transaminasas. Grado 3: elevación de transaminasas más de 2 veces el límite superior durante más de 6 meses. Grado 4: datos clínicos compatibles con insuficiencia hepática o hipertensión portal.

<sup>†</sup>: 1 paciente con hepatitis crónica presentaba además hallazgos de hemosiderosis (7.1%).

#### ***4.2.2.2. Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio (tabla 13)***

Los dos grupos VHC positivo, diabéticos y no diabéticos, tenían las transaminasas más elevadas que el grupo VHC negativo, una diferencia que alcanzaba la significación estadística. En cuanto al grado de alteración de la bioquímica hepática en el momento del estudio, todos los pacientes VHC negativo tenían unas enzimas hepáticas normales, frente al 50% y 68.4% de los grupos VHC positivo con y sin diabetes postrasplante respectivamente.

Respecto a la evolución de la función hepática desde el trasplante, fue siempre normal en el 78.6% de los pacientes diabéticos VHC negativo y en el 47.4% de los pacientes VHC positivo no diabéticos; sin embargo, no hubo ningún caso de función siempre normal en el grupo de diabéticos VHC positivo, todos los pacientes de este grupo sufrieron algún grado de afectación hepática a lo largo de su evolución, perteneciendo a éste grupo todos los casos con afectación hepática grado 4.

Todos los pacientes sometidos a biopsia hepática pertenecían a uno de los dos grupos VHC positivo, siendo en ambos la hepatitis crónica el hallazgo histológico más común.

Sólo un paciente del estudio, recibió tratamiento con alfa interferón antes del trasplante renal y éste pertenecía al grupo VHC positivo no diabético.

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la función renal ni en la PTH, mientras los niveles de ferritina fueron significativamente más elevados en el grupo VHC positivo no diabético.

**Tabla 13:** Parámetros de función hepática y renal de los pacientes por grupos en el momento del estudio

<b>Variable</b> (media ± ds)	<b>Grupo 1</b> (VHC+, DM+) n=14	<b>Grupo 2</b> (VHC-, DM+) n=14	<b>Grupo 3</b> (VHC+, DM-) n=19	<b>p</b>
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.6	2.1 ± 1.3	NS
<b>ClCr</b> (ml/min)	48 ± 18.4	59.4 ± 25.5	49 ± 22.7	NS
<b>GPT</b> (UI/l)	57.5 ± 44.2	14 ± 4.4	35.1 ± 27.3	0.002
<b>GOT</b> (UI/l)	44.3 ± 26.3	16 ± 2.7	26.1 ± 12	0.000
<b>GGT</b> (UI/l)	106 ± 100	21.5 ± 13.5	56.7 ± 67.9	0.010
<b>F. alcalina</b> (UI/l)	222 ± 84	195 ± 97	185 ± 83	NS
<b>Bilirrubina</b> (mg/dl)	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.4	0.8 ± 0.4	NS
<b>Ferritina</b> (µg/l)	133 ± 101	104 ± 72	308 ± 262	0.004
<b>PTH</b> (pg/ml)	174 ± 382	133 ± 143	129 ± 169	NS
<b>Bioq. hepática al estudio</b> n (%)				0.057
Grado 1	7 (50)	14 (100)	13 (68.4)	
Grado 2	3 (21.4)	0 (0)	2 (10.5)	
Grado 3	4 (28.6)	0 (0)	4 (21.1)	
<b>Evolución F. hepática desde el TR</b> n (%)				0.001
Grado 1	0 (0)	11 (78.6)	9 (47.4)	
Grado 2	6 (42.9)	3 (21.4)	3 (15.8)	
Grado 3	6 (42.9)	0 (0)	7 (36.8)	
Grado 4	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)	
<b>Biopsia Hepática</b> n (%)	6 (42.9)	0 (0)	8 (42.1)	0.015
<b>Hallazgo Biopsia</b> n (%)				NS
Sin alteraciones	0 (0)	0 (0)	2 (25)	
Hepatitis aguda	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	
Hepatitis crónica	3 (50)	0 (0)	5 (62.5)*	
Cirrosis	1 (16.7)	0 (0)	1 (12.5)	

\*: 1 paciente con hepatitis crónica presentaba además hallazgos de hemosiderosis (12.1%).

**4.2.2.3. Análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes diabéticos:  
VHC positivo versus VHC negativo (tabla 14)**

Los parámetros de función hepática se encuentran más alterados en el grupo diabético VHC positivo. De ésta forma la GOT, GPT y GGT están significativamente más elevadas en este grupo, así como el grado de alteración de estas enzimas hepáticas en el momento del estudio, presente en el 50% de los VHC positivo y ausente en el 100% de los VHC negativo.

Igualmente existe una diferencia significativa en la evolución general de la función hepática desde la realización del trasplante renal hasta la fecha de estudio, que describe una trayectoria siempre normal en el 78.6% de los diabéticos VHC negativo frente a ningún caso de evolución normal en los diabéticos VHC positivo, mostrando la totalidad de pacientes de éste último grupo, algún grado de afectación hepática.

Todos los pacientes diabéticos sometidos a biopsia hepática eran VHC positivo y en el 50% de ellos existía una hepatitis crónica.

No hubo diferencias notables entre estos dos grupos de diabéticos en los parámetros de función renal, niveles de PTH o de ferritina.

**Tabla 14:** *Parámetros de función hepática y renal, en el momento del estudio, de los pacientes diabéticos según serología VHC*

<b>Variable</b> (media ± ds)	<b>Diabéticos VHC +</b> n =14	<b>Diabéticos VHC -</b> n =14	<b>p</b>
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.6	NS
<b>ClCr</b> (ml/min)	48 ± 18.4	59.4 ± 25.5	NS
<b>GPT</b> (UI/l)	57.5 ± 44.2	14 ± 4.4	0.003
<b>GOT</b> (UI/l)	44.3 ± 26.3	16 ± 2.7	0.001
<b>GGT</b> (UI/l)	106 ± 100	21.5 ± 13.5	0.008
<b>F. alcalina</b> (UI/l)	222 ± 84	195 ± 97	NS
<b>Bilirrubina</b> (mg/dl)	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.4	NS
<b>Ferritina</b> (µg/l)	133 ± 101	104 ± 72	NS
<b>PTH</b> (pg/ml)	174 ± 382	133 ± 143	NS
<b>Bioq. hepática al estudio</b> n (%)			0.009
Grado 1	7 (50)	14 (100)	
Grado 2	3 (21.4)	0 (0)	
Grado 3	4 (28.6)	0 (0)	
<b>Evolución F. hepática desde el TR</b> n (%)			0.000
Grado 1	0 (0)	11 (78.6)	
Grado 2	6 (42.9)	3 (21.4)	
Grado 3	6 (42.9)	0 (0)	
Grado 4	2 (14.3)	0 (0)	
<b>Biopsia Hepática</b> n (%)	6 (42.9)	0 (0)	0.008
<b>Hallazgo Biopsia</b> n (%)			0.054
Sin alteraciones	0 (0)	0 (0)	
Hepatitis aguda	2 (33.3)	0 (0)	
Hepatitis crónica	3 (50)	0 (0)	
Cirrosis	1 (16.7)	0 (0)	



**4.2.2.4. Análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes VHC positivo: diabéticos versus no diabéticos (tabla 15)**

En el conjunto de pacientes VHC positivo, el subgrupo de pacientes diabéticos tiene las transaminasas más elevadas que los no diabéticos, aunque solo la GOT alcance significación estadística. No se observan diferencias significativas en el grado de alteración de la bioquímica hepática en el momento de estudio.

Sin embargo, en la evolución general de la función hepática desde el trasplante hasta el momento del estudio, se observa una diferencia significativa destacable, con un porcentaje del 100% de pacientes con afectación hepática en el grupo de diabéticos frente al 52.6% en el grupo no diabético.

Respecto al porcentaje de pacientes con biopsia hepática y a los hallazgos histológicos de la misma, no se evidencian diferencias.

Tampoco existen diferencias entre ambos grupos VHC positivo en los parámetros de función renal ni en el nivel de PTH; sin embargo, se observa un nivel significativamente mayor de ferritina en los no diabéticos.

**Tabla 15:** *Parámetros de función hepática y renal, en el momento del estudio, de los pacientes VHC positivos según presencia de diabetes postrasplante*

<b>Variable</b> (media ± ds)	<b>VHC + Diabéticos</b> n =14	<b>VHC + No diabéticos</b> n =19	<b>p</b>
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	1.6 ± 0.7	2.1 ± 1.3	NS
<b>ClCr</b> (ml/min)	48 ± 18.4	49 ± 22.7	NS
<b>GPT</b> (UI/l)	57.5 ± 44.2	35.1 ± 27.3	NS
<b>GOT</b> (UI/l)	44.3 ± 26.3	26.1 ± 12	0.027
<b>GGT</b> (UI/l)	106 ± 100	56.7 ± 67.9	NS
<b>F. alcalina</b> (UI/l)	222 ± 84	185 ± 83	NS
<b>Bilirrubina</b> (mg/dl)	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	NS
<b>Ferritina</b> (µg/l)	133 ± 101	308 ± 262	0.014
<b>PTH</b> (pg/ml)	174 ± 382	129 ± 169	NS
<b>Bioq. hepática al estudio</b> n (%)			NS
Grado 1	7 (50)	13 (68.4)	
Grado 2	3 (21.4)	2 (10.5)	
Grado 3	4 (28.6)	4 (21.1)	
<b>Evolución F. hepática desde el TR</b> n (%)			0.009
Grado 1	0 (0)	9 (47.4)	
Grado 2	6 (42.9)	3 (15.8)	
Grado 3	6 (42.9)	7 (36.8)	
Grado 4	2 (14.3)	0 (0)	
<b>Biopsia Hepática</b> n (%)	6 (42.9)	8 (42.1)	NS
<b>Hallazgo Biopsia</b> n (%)			NS
Sin alteraciones	0 (0)	2 (25)	
Hepatitis aguda	2 (33.3)	0 (0)	
Hepatitis crónica	3 (50)	5 (62.5)*	
Cirrosis	1 (16.7)	1 (12.5)	

\*: 1 paciente con hepatitis crónica presentaba además hallazgos de hemosiderosis (12.1%).

### **4.2.3. Factores genéticos e inmunológicos**

En este apartado estudiamos la determinación de distintos autoanticuerpos órgano específicos y no órgano específicos, así como los antígenos HLA en los locus A, B y DR de los pacientes.

#### ***4.2.3.1 Análisis descriptivo de los autoanticuerpos del conjunto de pacientes (tabla 16)***

Los autoanticuerpos elevados o positivos más frecuentes para el conjunto de pacientes estudiados, fueron los anticuerpos antitiroideos y concretamente los antiperoxidasa que se encuentran elevados en el 32% de los casos, seguidos por los anticuerpos antiinsulina presentes en el 21.3% de los pacientes y los anticuerpos antinucleares en el 11%.

En la tabla 16 se detalla más extensamente la prevalencia de otros autoanticuerpos determinados y los niveles medios de los anticuerpos órgano específico en aquellos casos en los que se encuentran elevados. También se muestra la proporción de pacientes con niveles normales o con distintos grados de elevación de dichos anticuerpos y podemos comprobar que en los casos con anticuerpos elevados, esta elevación fue de grado leve en la gran mayoría.

**Tabla 16:** Determinación de autoanticuerpos en el conjunto de pacientes

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
<b>AutoAC no órgano específico</b>			
Antinucleares	5	10.9	
AntiDNA	0	0	
AntiENA	0	0	
Antimúsculo liso	0	0	
Antimitocondrias	0	0	
Anticentrómero	0	0	
AntiLKM	0	0	
LKM atípico	4	8.7	
<b>AutoAC órgano específico</b>			
<i>AC tiroideos</i>			
Antiperoxidasa	15	31.9	21.63 ± 12
Antitiroglobulina	1	2.1	231.7
<i>AC pancreáticos</i>			
AntiIslotes	0	0	
AntiGAD	4	8.5	1.25 ± 0.17
AntiIA2	3	6.4	13.63 ± 16.34
Antiinsulina	10	21.3	12.26 ± 8.3
<b>Nivel de AC órgano específico</b>			
AntiGAD			
< 1 (rango normal)	41	91.1	
1 – 2	4	8.9	
> 2	0	0	
AntiIA2			
< 1 (rango normal)	42	93.3	
1 – 10	2	4.4	
> 10	1	2.2	
Antiinsulina			
< 8 (rango normal)	35	77.8	
8 – 20	9	20	
>20	1	2.2	
Antitiroglobulina			
< 100 (rango normal)	44	97.8	
100 – 200	0	0	
> 200	1	2.2	
Antiperoxidasa			
< 10 (rango normal)	30	66.7	
10 – 30	12	26.7	
>30	3	6.7	

Abreviaturas: AC: anticuerpos.

#### 4.2.3.2. Análisis comparativo de los autoanticuerpos entre los tres grupos de estudio (tabla 17)

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la presencia de autoanticuerpos excepto en los anticuerpos antiinsulina presentes en el 43% de los pacientes diabéticos VHC negativo, en el 28.6% de los diabéticos VHC positivos y en ningún caso del grupo no diabético.

Dentro de los pacientes con anticuerpos órgano específicos elevados, los niveles medios de éstos no difieren mucho entre los grupos.

**Tabla 17:** Determinación de autoanticuerpos en los pacientes por grupos

Variable	Grupo 1 (VHC+, DM+) n =14*	Grupo 2 (VHC-, DM+) n =14	Grupo 3 (VHC+, DM-) n =19*	p
<b>AutoAC no órgano específico n (%)</b>				NS
Antinucleares	2 (15.4)	2 (14.3)	1 (5.3)	
AntiDNA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AntiENA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Antimúsculo liso	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Antimitocondrias	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Anticentrómero	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AntiLKM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
LKM atípico	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (5.3)	
<b>AutoAC órgano específico</b>				
<b>AC tiroideos n (%)</b>				
Antiperoxidasa	4 (28.6)	5 (35.7)	6 (31.6)	NS
Antitiroglobulina	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	NS
<b>AC pancreáticos n (%)</b>				
AntiIslotes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
AntiGAD	1 (7.1)	0 (0)	3 (15.8)	NS
AntiIA2	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0)	NS
Antiinsulina	4 (28.6)	6 (42.9)	0 (0)	0.009

**Tabla 17 (continuación):** Determinación de autoanticuerpos en los pacientes por grupos

Variable	Grupo 1 (VHC+, DM+) n=14*	Grupo 2 (VHC-, DM+) n=14	Grupo 3 (VHC+, DM-) n=19*	p
<b>AC órgano específico elevados</b> (media ± ds)				NS
AntiGAD	1.2	0	1.3 ± 0.2	
AntiIA2	7.3	16.8 ± 21.8	0	
Antiinsulina	16.4 ± 12.8	9.5 ± 1.2	0	
Antiperoxidasa	29 ± 19.4	20.3 ± 8.6	17.8 ± 7.5	
Antitiroglobulina	0	0	232	
<b>Nivel de AC órgano específicos n (%)</b>				
AntiGAD				NS
< 1 (rango normal)	12 (92.3)	14 (100)	15 (83.3)	
1 – 2	1 (7.7)	0 (0)	3 (16.7)	
> 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AntiIA2				NS
< 1 (rango normal)	12 (92.3)	12 (85.7)	18 (100)	
1 – 10	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0)	
> 10	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	
Antiinsulina				0.009
< 8 (rango normal)	9 (69.2)	8 (57.1)	18 (100)	
8 – 20	3 (23.1)	6 (42.9)	0 (0)	
>20	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	
Antitiroglobulina				NS
< 100 (rango normal)	13 (100)	14 (100)	17 (94.4)	
100 – 200	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
> 200	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	
Antiperoxidasa				NS
< 10 (rango normal)	9 (69.2)	9 (64.3)	12 (66.7)	
10 – 30	2 (15.4)	4 (28.6)	6 (33.3)	
>30	2 (15.4)	1 (7.1)	0 (0)	

\*Determinación de autoanticuerpos: Grupo 1: n=13, Grupo 3: n=18.

### 4.2.3.3. Análisis descriptivo de los antígenos HLA del conjunto de pacientes

(tabla 18)

En esta tabla se describe la distribución de frecuencias de los antígenos HLA para los locus A, B y DR del conjunto de pacientes.

**Tabla 18:** Distribución de frecuencias de antígenos HLA en el conjunto de pacientes

Parámetro	Nº	%
<b>HLA A (split)</b>		
A1	9	20.4
A2	18	40.9
A3	10	22.7
A9	9	20.4
(A9)	(1)	(2.3)
(A23)	(2)	(4.5)
(A24)	(6)	(13.6)
A10	5	11.4
(A25)	(1)	(2.3)
(A26)	(3)	(6.8)
(A34)	(1)	(2.3)
A11	10	22.7
A19	20	45.4
(A29)	(8)	(18.2)
(A30)	(5)	(11.4)
(A31)	(1)	(2.3)
(A32)	(3)	(6.8)
(A33)	(3)	(6.8)
A28	3	6.8
(A28)	(2)	(4.5)
(A69)	(1)	(2.3)
Blanco	4	9.1
<b>HLA B (split)</b>		
B5	3	6.8
(B5)	(1)	(2.3)
(B51)	(2)	(4.5)
B6	1	2.3
B7	6	13.6
B8	3	6.8
B14	11	25
(B14)	(10)	(22.7)
(B65)	(1)	(2.3)
B15	3	6.8
(B15)	(2)	(4.5)
(B63)	(1)	(2.3)

**Tabla 18 (continuación):** Distribución de frecuencias de antígenos HLA en el conjunto de pacientes

Parámetro	Nº	%
B16	3	6.8
(B38)	(2)	(4.5)
(B39)	(1)	(2.3)
B17	4	9.1
(B17)	(2)	(4.5)
(B57)	(2)	(4.5)
B18	7	15.9
B21	6	13.6
(B21)	(1)	(2.3)
(B49)	(2)	(4.5)
(B50)	(3)	(6.8)
B22	1	2.3
(B55)	(1)	(2.3)
B27	4	9.1
B35	7	15.9
B40	6	13.6
(B40)	(2)	(4.5)
(B60)	(4)	(9.1)
B41	2	4.5
B44	14	31.8
B45	1	2.3
B47	1	2.3
Blanco	5	11.4
<b>HLA DR (split)</b>		
DR1	5	11.4
DR2	13	29.5
(DR2)	(12)	(27.3)
(DR15)	(1)	(2.3)
DR3	12	27.3
(DR3)	(11)	(25)
(DR18)	(1)	(2.3)
DR4	10	22.7
DR5	7	15.9
(DR5)	(6)	(13.6)
(DR11)	(1)	(2.3)
DR6	11	25
(DR6)	(9)	(20.4)
(DR13)	(1)	(2.3)
(DR14)	(1)	(2.3)
DR7	14	31.8
DR9	1	2.3
DR51	1	2.3
Blanco	14	31.8



#### 4.2.3.4. Análisis comparativo de los antígenos HLA entre los tres grupos de estudio y comparación con un grupo control (tabla 19)

No existen diferencias en la distribución de frecuencias de los antígenos HLA entre los tres grupos, ni tampoco al compararlos con un grupo control formado por 194 sujetos sanos donantes de médula ósea. Aunque existen algunos antígenos con una frecuencia aparentemente distinta entre los grupos, en ningún caso alcanzan la significación estadística tras aplicar un test de comparaciones múltiples con la corrección de Bonferroni.

**Tabla 19:** Distribución de frecuencias de antígenos HLA en los grupos de estudio y en un grupo control

Variable	Grupo 1 (VHC+, DM+) n=14*	Grupo 2 (VHC-, DM+) n=14*	Grupo 3 (VHC+, DM-) n=19*	Grupo control n = 194
<b>HLA A (split) n (%)</b>				
A1	2 (15.4)	5 (38.5)	2 (11.1)	39 (20.1)
A2	5 (38.5)	4 (30.8)	9 (50)	87 (44.8)
A3	2 (15.4)	5 (38.5)	3 (16.7)	31 (16)
A9 (A23, A24)	2 (15.4)	3 (23.1)	4 (22.2)	50 (25.8)
A10	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (5.6)	26 (13.4)
(A25)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	5 (2.6)
(A26)	2 (15.4)	0 (0)	1 (5.6)	21 (10.8)
(A34)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)
A11	2 (15.4)	2 (15.4)	6 (33.3)	21 (10.8)
A19	9 (69.2)	4 (30.8)	7 (38.9)	81 (41.7)
(A29)	3 (23.1)	1 (7.7)	4 (22.2)	31 (16)
(A30)	4 (30.8)	0 (0)	1 (5.6)	22 (11.3)
(A31)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	6 (3.1)
(A32)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	15 (7.7)
(A33)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	7 (3.6)
A28 (A69)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	9 (4.6)
Blanco	0 (0)	1 (7.7)	3 (16.7)	

**Tabla 19(continuación):** Distribución de frecuencias de antígenos HLA en los grupos de estudio y en un grupo control

Variable	Grupo 1 (VHC+, DM+) n =14*	Grupo 2 (VHC-, DM+) n =14*	Grupo 3 (VHC+, DM-) n =19*	Grupo control n = 194
<b>HLA B (split) n (%)</b>				
B5 (B51)**	0 (0)	1 (7.7)	2 (11.1)	38 (19.6)
B6	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B7	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (16.7)	26 (13.4)
B8	1 (7.7)	0 (0)	2 (11.1)	13 (6.7)
B14 (B65)	4 (30.8)	3 (23.1)	4 (22.2)	29 (15)
B15 (B63)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	3 (1.6)
B16	1 (7.7)	0 (0)	2 (11.1)	18 (9.3)
(B38)	1 (7.7)	0 (0)	1 (5.6)	13 (6.7)
(B39)	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	5 (2.6)
B17 (B57)**	0 (0)	3 (23.1)	1 (5.6)	10 (5.2)
B18**	5 (38.5)	1 (7.7)	1 (5.6)	29 (15)
B21 (B49, B50)	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (16.7)	24 (12.4)
B22 (B55)	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	3 (1.6)
B27	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (11.1)	4 (2.1)
B35	2 (15.4)	3 (23.1)	2 (11.1)	34 (17.5)
B40 (B60)**	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (16.7)	5 (2.6)
B41**	0 (0)	2 (15.4)	0 (0)	3 (1.6)
B44	6 (46.2)	2 (15.4)	6 (33.3)	77 (39.7)
B45	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	7 (3.6)
B47	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	1 (0.5)
Blanco	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (11.1)	
<b>HLA DR (split) n (%)</b>				
DR1	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (16.7)	41 (21.1)
DR2 (DR15)	4 (30.8)	5 (38.5)	4 (22.2)	36 (18.6)
DR3(DR18)	4 (30.8)	3 (23.1)	5 (27.8)	41 (21.1)
DR4	4 (30.8)	4 (30.8)	2 (11.1)	44 (22.7)
DR5 (DR11)	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (22.2)	42 (21.6)
DR6 (DR13, DR14)	4 (30.8)	5 (38.5)	2 (11.1)	65 (33.5)
DR7	6 (46.2)	3 (23.1)	5 (27.8)	71 (36.6)
DR9	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	5 (2.6)
DR51	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
Blanco	2 (15.4)	3 (23.1)	9 (50)	

\*Determinación de HLA: Grupo 1: n=13. Grupo 2: n=13. Grupo 3: n=18.

\*\* : Test de Fisher = NS (  $p < 0.05$  y  $> 0.001$ , siendo el nivel de significación necesario  $p < 0.001$  )

#### **4.2.4. Datos referentes a la inmunosupresión y otros tratamientos recibidos**

En esta sección vamos a considerar el tratamiento inmunosupresor recibido en el postrasplante inmediato, después en el mantenimiento y finalmente en el momento del estudio, así como la existencia de episodios de rechazo agudo. También tenemos en cuenta otros tratamientos que puedan influir de alguna manera en el metabolismo de la glucosa como son los diuréticos o los betabloqueantes.

##### ***4.2.4.1. Análisis descriptivo del conjunto de pacientes (tabla 20)***

El protocolo inmunosupresor de inducción del trasplante renal consistió de forma mayoritaria, 57.4 % de los casos, en la cuádruple terapia secuencial con prednisona, azatioprina, ciclosporina y globulina antilinfocitaria. El 68% de los pacientes recibieron globulina antilinfocitaria en el tratamiento de inducción.

El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento consistió en el 57.4% de los pacientes en la triple terapia clásica con prednisona, azatioprina y ciclosporina y el 74.5% de los casos recibía algún inhibidor de la calcineurina.

La pauta inmunosupresora más utilizada en el momento del estudio fue prednisona y ciclosporina en el 25.5% seguida de prednisona, ciclosporina y micofenolato en el 19% de los casos.

El 49% de los pacientes presentó uno o más episodios de rechazo agudo con una media global de 0.74 rechazos por paciente.

**Tabla 20:** Datos referentes a la inmunosupresión y otros tratamientos del conjunto de pacientes

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
<b>IS inducción</b>			
Pr + Aza	3	6.4	
Pr + Aza + CsA	2	4.3	
Pr + Aza + CsA + Glob	27	57.4	
Pr + Aza + Glob	5	10.6	
Pr + CsA	1	2.1	
Pr + CsA + MMF	6	12.8	
Pr + Aza + FK	3	6.4	
<b>Globulina AL Inducción</b>	32	68.1	
<b>IS mantenimiento</b>			
CsA	1	2.1	
Pr + Aza	9	19.1	
Pr + Aza + CsA	27	57.4	
Pr + CsA	1	2.1	
Pr + CsA + MMF	6	12.8	
Pr + Aza + FK	3	6.4	
<b>Inhibidor calcineurina mantenimiento</b>			
CsA	35	74.5	
FK	3	6.4	
<b>IS al estudio</b>			
CsA	2	4.3	
Pr + Aza	5	10.6	
Pr + Aza + CsA	8	17	
Pr + CsA	12	25.5	
Pr + CsA + MMF	9	19.1	
Pr + FK	2	4.3	
Pr + Aza + FK	1	2.1	
CsA + Aza	2	4.3	
Pr + FK + MMF	1	2.1	
CsA + MMF	4	8.5	
Pr + MMF	1	2.1	
<b>Inhibidor calcineurina al estudio</b>			
CsA	37	78.7	
FK	4	8.5	

**Tabla 20 (continuación):** Datos referentes a la inmunosupresión y otros tratamientos del conjunto de pacientes

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
<b>Dosis IS al estudio</b>			
Pr			8 ± 2.5
Aza			84 ± 29
CsA			174 ± 41
Tacrolimus			6.3 ± 3.6
MMF			1700 ± 368
<b>Niveles IS al estudio</b>			
CsA			128 ± 54
Tacrolimus			4.1 ± 1.2
<b>Rechazos Agudos</b>			
Pacientes con 1 o más	23	48.9	
Nº episodios/paciente			0.74 ± 0.97
<b>Otros tratamientos al estudio</b>			
Betabloqueantes	9	19.1	
Diuréticos	16	34	
Ambos	5	10.6	

Abreviaturas: IS: inmunosupresión. Globulina AL: globulina antilinfocitaria. Pr: prednisona. Aza: azatioprina. CsA: ciclosporina A. FK: Tacrolimus. MMF: micofenolato mofetil.

#### ***4.2.4.2. Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio (tabla 21)***

No se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos en el tratamiento inmunosupresor recibido en la inducción, en el mantenimiento o en el momento del estudio. Se mantiene para los tres grupos, la cuádruple terapia secuencial como el régimen de inducción más utilizado y la triple clásica como tratamiento de mantenimiento mayoritario.

La dosis media de prednisona en el momento del estudio fue significativamente menor en los dos grupos de pacientes diabéticos respecto al grupo no diabético. También se aprecia una diferencia estadísticamente significativa en la dosis de azatioprina, menor para el grupo VHC positivo no diabético. No existen sin embargo, diferencias en las dosis de ciclosporina, tacrolimus o micofenolato.

Si bien no existe diferencia estadística entre los tres grupos respecto al número de pacientes con uno o más episodios de rechazo agudo y al número medio de rechazos por paciente, ambos parámetros son más bajos en el grupo de diabéticos VHC positivo.

No se observan diferencias en el número de pacientes de cada grupo que en el momento del estudio recibían tratamiento con diuréticos y/o betabloqueantes.

**Tabla 21:** Datos referentes a la inmunosupresión y otros tratamientos de los pacientes por grupos

Variable	Grupo 1 (VHC+, DM+) n=14	Grupo 2 (VHC-, DM+) n=14	Grupo 3 (VHC+, DM-) n=19	p
<b>IS inducción n (%)</b>				NS
Pr + Aza	2 (14.3)	0 (0)	1 (5.3)	
Pr + Aza + CsA	1 (7.1)	0 (0)	1 (5.3)	
Pr + Aza + CsA + Glob	8 (57.1)	8 (57.1)	11 (57.9)	
Pr + Aza + Glob	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (15.8)	
Pr + CsA	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	
Pr + CsA + MMF	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (15.8)	
Pr + Aza + FK	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0)	
<b>Globulina AL Inducción n (%)</b>	9 (64.3)	9 (64.3)	14 (73.7)	NS
<b>IS mantenimiento n (%)</b>				NS
CsA	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	
Pr + Aza	4 (28.6)	1 (7.1)	4 (21.1)	
Pr + Aza + CsA	8 (57.1)	7 (50)	12 (63.2)	
Pr + CsA	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	
Pr + CsA + MMF	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (15.8)	
Pr + Aza + FK	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0)	
<b>Inhibidor calcineurina mantenimiento n (%)</b>				NS
CsA	9 (64.3)	11 (78.6)	15 (78.9)	
FK	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0)	
<b>IS al estudio n (%)</b>				NS
CsA	1 (7.1)	0 (0)	1 (5.3)	
Pr + Aza	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (5.3)	
Pr + Aza + CsA	0 (0)	3 (21.4)	5 (26.3)	
Pr + CsA	5 (35.7)	3 (21.4)	4 (21.1)	
Pr + CsA + MMF	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (26.3)	
Pr + FK	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)	
Pr + Aza + FK	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	
CsA + Aza	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	
Pr + FK + MMF	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	
CsA + MMF	2 (14.3)	0 (0)	2 (10.5)	
Pr + MMF	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	
<b>Inhibidor calcineurina al estudio n (%)</b>				NS
CsA	9 (64.3)	11 (78.6)	17 (89.5)	
FK	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0)	

**Tabla 21 (continuación):** Datos referentes a la inmunosupresión y otros tratamientos de los pacientes por grupos

Variable	Grupo 1 (VHC+, DM+) n=14	Grupo 2 (VHC-, DM+) n=14	Grupo 3 (VHC+, DM-) n=19	p
<b>Dosis IS al estudio (media ± ds)</b>				
Pr	7.7 ± 1.7	6 ± 2.9	9.7 ± 1.2	0.000
Aza	117 ± 14	86 ± 28	67 ± 20	0.034
CsA	175 ± 35	193 ± 53	162 ± 32	NS
Tacrolimus	4 ± 4.2	8.5 ± 0.7	0	NS
MMF	1667 ± 577	1625 ± 479	1750 ± 267	NS
<b>Niveles IS al estudio (media ± ds)</b>				
CsA	147 ± 54	113 ± 49	128 ± 57	NS
Tacrolimus	3.7 ± 1.3	4.4 ± 1.3	0	NS
<b>Rechazos Agudos</b>				
Pacientes con 1 o más n (%)	6 (42.9)	8 (57.1)	9 (47.4)	NS
nº episodios/paciente (media ± ds)	0.57 ± 0.85	0.79 ± 0.89	0.84 ± 1.12	NS
<b>Otros tratamientos al estudio n (%)</b>				
Betabloqueantes	2 (14.3)	3 (21.4)	4 (21.1)	NS
Diuréticos	6 (42.9)	5 (35.7)	5 (26.3)	
Ambos	2 (14.3)	0 (0)	3 (15.8)	



#### **4.2.5. Estudio de pacientes diabéticos**

Realizamos un análisis detallado centrándonos exclusivamente en aquellos pacientes que desarrollan diabetes mellitus postrasplante, tanto VHC positivo como VHC negativo y concretamente en el momento del diagnóstico de la diabetes.

##### ***4.2.5.1. Análisis descriptivo del conjunto de pacientes diabéticos en el momento del diagnóstico de la diabetes***

###### *4.2.5.1.1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes al inicio de la diabetes y aspectos propios de la diabetes y de su evolución (tabla 22)*

La diabetes mellitus postrasplante renal se diagnosticó en el 64.3% de los casos en mujeres, a la edad media de 48 años y a los 37 meses de media de evolución postrasplante. La historia familiar de diabetes se encontraba presente en el 51.8% de los casos.

El peso medio de los diabéticos en el momento del diagnóstico de la diabetes era de 72.6 kilos y el índice de masa corporal de 28.2 Kg/m<sup>2</sup>, con una ganancia media de 4.2 kilos desde la realización del trasplante hasta el comienzo de la diabetes.

La diabetes debutó de forma asintomática en la mayoría de los casos, diagnosticándose en el 82% de ellos por hallazgos de hiperglucemia en la analítica de control. El 93% de los diabéticos recibieron tratamiento con insulina y ésta fue posteriormente suspendida en el 46.2% de ellos. El

tiempo promedio de evolución de la diabetes hasta el momento del estudio fue de 59 meses.

**Tabla 22:** Datos del conjunto de pacientes diabéticos referidos al momento del diagnóstico y características de la diabetes

<b>Parámetro</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
<b>Edad inicio DM (años)</b>			48.1 ± 11.4
<b>Sexo</b>			
Varones	10	35.7	
Mujeres	18	64.3	
<b>Peso inicio DM (Kg.)</b>			72.6 ± 13
<b>IMC inicio DM (Kg./m<sup>2</sup>)</b>			28.2 ± 4.1
<b>Ganancia peso desde TR al inicio DM (Kg.)</b>			4.2 ± 7.1
<b>Historia familiar DM</b>	14	51.8	
<b>Inicio DM posTR (meses)</b>			37 ± 39.5
<b>Forma inicio DM</b>			
Bioquímica	23	82.1	
Clínica	5	17.9	
<b>Tratamiento DM</b>			
Dieta	2	7.1	
Insulina	26	92.9	
<b>Retirada Insulina</b>	12	46.2	
<b>Dosis máxima Insulina (UI/d)</b>			30 ± 13
<b>T° evolución DM (meses)</b>			59.1 ± 55.4

4.2.5.1.2. *Parámetros de función hepática, renal y otros datos bioquímicos al inicio de la diabetes (tabla 23)*

Al diagnóstico de la diabetes mellitus el 71.4% de los pacientes tenían una bioquímica hepática normal (grado 1), mientras el 28.6% tenían una afectación más o menos acusada de la misma (grados 2 o 3).

En la tabla se describen los parámetros bioquímicos de función hepática y renal, y los niveles de ferritina y PTH referidos al momento del diagnóstico de la diabetes mellitus.

**Tabla 23:** *Datos del conjunto de pacientes diabéticos: parámetros de función hepática, renal y otros datos bioquímicos al diagnóstico de la diabetes*

Parámetro	Nº	%	Media ± DS
<b>Creatinina DM (mg/dl)</b>			1.8 ± 1.5
<b>CICr DM (ml/min)</b>			58 ± 34
<b>GPT DM (UI/l)</b>			39 ± 37
<b>GOT DM (UI/l)</b>			34 ± 33
<b>GGT DM (UI/l)</b>			98 ± 129
<b>F. alcalina DM (UI/l)</b>			231 ± 176
<b>Bilirrubina DM (mg/dl)</b>			1 ± 1.2
<b>Bioq. hepática inicio DM*</b>			
Grado 1	20	71.4	
Grado 2	3	10.7	
Grado 3	5	17.9	
<b>Ferritina DM (µg/l)</b>			148 ± 136
<b>PTH DM (pg/ml)</b>			98 ± 101

\***Bioquímica hepática al inicio DM:** Grado 1: transaminasas normales. Grado 2: elevación leve de transaminasas. Grado 3: elevación de transaminasas más de 2 veces el límite superior.

*4.2.5.1.3. Inmunosupresión y otros tratamientos recibidos al inicio de la diabetes (tabla 24)*

El tratamiento inmunosupresor que recibían los pacientes de forma más habitual en el momento en que la diabetes hace su aparición, fue la pauta triple clásica (prednisona, ciclosporina y azatioprina) en el 35.7% de los casos, seguido por biterapia con prednisona y ciclosporina en el 21.4%. Es de resaltar que todos los casos recibían esteroides en una u otra combinación.

En el 93% de los pacientes diabéticos se observa una reducción en la inmunosupresión recibida desde el diagnóstico de la diabetes hasta la fecha del estudio; ésta consistió fundamentalmente en la reducción o retirada de prednisona con o sin reducción de los inhibidores de la calcineurina.

Al comienzo de la diabetes, el 64.3% de los pacientes recibían además tratamiento con diuréticos y/o betabloqueantes.

**Tabla 24:** Datos del conjunto de pacientes diabéticos: tratamiento recibido al diagnóstico de la diabetes

<b>Parámetro</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Media ± DS</b>
<b>Protocolo IS DM</b>			
Pr + Aza	4	14.3	
Pr + Aza + CsA	10	35.7	
Pr + CsA	6	21.4	
Pr + CsA + MMF	3	10.7	
Pr + FK	3	10.7	
Pr + Aza + FK	2	7.1	
<b>Dosis IS al inicio DM</b>			
Prednisona			24.7 ± 49.3
Azatioprina			106 ± 31
Ciclosporina A			327 ± 209
Tacrolimus			8.4 ± 5.9
MMF			1667 ± 577
<b>Niveles IS al inicio DM</b>			
Ciclosporina A			250 ± 152
Tacrolimus			16.4 ± 7.4
<b>Reducción IS desde DM</b>			
Reduc Pr +/- reduc CsA-FK	12	42.9	
Susp Pr +/- reduc CsA-FK	9	32.1	
Modificación CsA-FK	5	17.9	
<b>Otros tratamientos DM</b>			
Betabloqueantes	5	17.9	
Diuréticos	11	39.3	
Ambos	2	7.1	

Abreviaturas: Reduc: reducción. Susp: suspensión.

#### ***4.2.5.2. Análisis comparativo entre diabéticos en el momento del diagnóstico de la diabetes: VHC positivo versus VHC negativo***

##### *4.2.5.2.1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes al inicio de la diabetes y aspectos propios de la diabetes y de su evolución (tabla 25)*

Al comparar ambos grupos de paciente diabéticos se aprecia una diferencia estadísticamente significativa en la edad al comienzo de la diabetes, siendo ésta mayor en los diabéticos VHC negativo. Por otro lado, no existen diferencias significativas en el peso ni en el índice de masa corporal en ese momento. La ganancia de peso desde el trasplante al diagnóstico de la diabetes es mayor en los VHC positivo pero esta diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico.

Destaca, aún sin alcanzar significación estadística ( $p= 0.08$ ), que la diabetes mellitus postrasplante aparece en la mitad de tiempo en el grupo VHC negativo (24 meses) que en el grupo VHC positivo (50 meses).

No se observan diferencias entre ambos grupos en la forma de inicio de la diabetes o en el tiempo de evolución de la misma. Así mismo, tampoco hay diferencias en el tipo de tratamiento, número de pacientes en los que se suspendió la insulina ni en el tiempo medio de tratamiento en aquellos en los que se suspendió. La dosis máxima de insulina recibida es en promedio, mayor para los VHC positivo siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 25:** Datos al diagnóstico y características propias de la diabetes en los pacientes diabéticos según serología VHC

<b>Variable</b>	<b>Diabéticos VHC + n=14</b>	<b>Diabéticos VHC - n=14</b>	<b>p</b>
<b>Edad inicio DM</b> (media ± ds, años)	43.5 ± 13.1	52.6 ± 7	0.033
<b>Peso inicio DM</b> (media ± ds, Kg)	68.7 ± 13.6	76.4 ± 11.5	NS
<b>IMC inicio DM</b> (media ± ds, Kg/m <sup>2</sup> )	27.4 ± 4	28.9 ± 4.1	NS
<b>Ganancia peso desde TR al inicio DM</b> (media ± ds, Kg)	6.8 ± 6.6	3.5 ± 7.5	NS
<b>Inicio DM postTR</b> (media ± ds, meses)	50 ± 42.9	24 ± 32.1	0.08
<b>Forma inicio DM</b> n (%)			NS
Bioquímica	12 (85.7)	11 (78.6)	
Clínica	2 (14.3)	3 (21.4)	
<b>Tratamiento DM</b> n (%)			NS
Dieta	1 (7.1)	1 (7.1)	
Insulina	13 (92.9)	13 (92.9)	
<b>Retirada Insulina</b> n (%)	7 (50)	5 (35.7)	NS
<b>Tiempo con Insulina</b> (media ± ds, meses)	23.8 ± 12.1	28.9 ± 34.2	NS
<b>Dosis máxima Insulina</b> (media ± ds, UI/día)	35.1 ± 14.7	25 ± 9.4	0.048
<b>T° evolución DM</b> (media ± ds, meses)	61 ± 69.1	57.1 ± 39.8	NS

*4.2.5.2.2. Parámetros de función hepática, renal y otros datos bioquímicos al inicio de la diabetes (tabla 26)*

Se aprecian notables diferencias entre ambos grupos de diabéticos respecto a los parámetros de afectación hepática. Así, la GOT, GPT y GGT están significativamente más elevadas en el grupo VHC positivo; por otro lado, el grado de alteración de la bioquímica hepática al inicio de la diabetes muestra igualmente una diferencia significativa, de forma que el 100% de los diabéticos VHC negativo tienen una bioquímica hepática normal, mientras el 57% de los diabéticos VHC positivo tienen algún grado de afectación hepática.

No existen entre ellos diferencias en los parámetros de función renal, valorada mediante la creatinina plasmática y el aclaramiento de creatinina, ni tampoco en los niveles de PTH o ferritina.



**Tabla 26:** Datos bioquímicos al diagnóstico de la diabetes de los pacientes diabéticos según serología VHC

<b>Variable</b> (media ± ds)	<b>Diabéticos VHC +</b> n =14	<b>Diabéticos VHC -</b> n =14	<b>P</b>
<b>Creatinina DM</b> (mg/dl)	1.4 ± 0.8	2.1 ± 2	NS
<b>ClCr DM</b> (ml/min)	58.9 ± 31.5	57.9 ± 38.2	NS
<b>GPT DM</b> (UI/l)	59.3 ± 43.3	18.4 ± 6.5	0.004
<b>GOT DM</b> (UI/l)	51.4 ± 39.3	17.3 ± 7.2	0.007
<b>GGT DM</b> (UI/l)	150 ± 166	45 ± 36	0.036
<b>F. alcalina DM</b> (UI/l)	214 ± 110	247 ± 227	NS
<b>Bilirrubina DM</b> (mg/dl)	1.4 ± 1.7	0.6 ± 0.2	NS
<b>B. hepática inicio DM</b> n (%)			0.004
Grado 1	6 (42.9)	14 (100)	
Grado 2	3 (21.4)	0 (0)	
Grado 3	5 (35.7)	0 (0)	
<b>Ferritina DM</b> (µg/l)	158 ± 153	137 ± 121	NS
<b>PTH DM</b> (pg/ml)	82 ± 82	115 ± 118	NS

Abreviaturas: B. Hepática: bioquímica hepática.

*4.2.5.2.3. Inmunosupresión y otros tratamientos recibidos al inicio de la diabetes (tabla 27)*

Entre ambos grupos de pacientes diabéticos no existen diferencias en el tratamiento inmunosupresor que los pacientes recibían en el momento en que la diabetes hace su aparición, si bien la pauta más empleada en los VHC negativo fue la triple clásica y en los VHC positivo la doble con prednisona y ciclosporina. Tampoco hubo diferencia en la proporción de pacientes de cada grupo que recibían inhibidores de la calcineurina en ese momento.

No se evidencian diferencias significativas en las dosis y niveles de los inmunosupresores al inicio de la diabetes, si bien hay que reseñar que las dosis medias de prednisona, ciclosporina y tacrolimus son mayores en el grupo de diabéticos VHC negativo así como los niveles de los dos últimos.

Para ambos grupos fue similar el porcentaje de pacientes en los que se reduce la inmunosupresión desde el comienzo de la diabetes hasta la fecha de estudio.

El número de pacientes en tratamiento con betabloqueantes y/o diuréticos cuando se diagnostica la diabetes mellitus, no muestra diferencias significativas entre ambos grupos de diabéticos.

**Tabla 27:** Datos referentes al tratamiento recibido al diagnóstico de la diabetes en los pacientes diabéticos según serología VHC

<b>Variable</b>	<b>Diabéticos VHC + n=14</b>	<b>Diabéticos VHC - n=14</b>	<b>p</b>
<b>Protocolo IS DM n (%)</b>			NS
Pr + Aza	3 (21.4)	1 (7.1)	
Pr + Aza + CsA	3 (21.4)	7 (50)	
Pr + CsA	4 (28.6)	2 (14.3)	
Pr + CsA + MMF	1 (7.1)	2 (14.3)	
Pr + FK	3 (21.4)	0 (0)	
Pr + Aza + FK	0 (0)	2 (14.3)	
<b>Anticalcineurina DM n (%)</b>			NS
CsA	8 (57.1)	11 (78.6)	
FK	3 (21.4)	2 (14.3)	
<b>Dosis IS DM (media ± ds)</b>			NS
Prednisona	11.4 ± 3.2	38 ± 68.2	
Azatioprina	112 ± 26	102 ± 34	
Ciclosporina A	257 ± 112	378 ± 251	
Tacrolimus	5 ± 5.2	13.5 ± 0.7	
MMF	2000	1500 ± 707	
<b>Niveles IS DM (media ± ds)</b>			NS
Ciclosporina A	239.7 ± 100.8	259.4 ± 188.7	
Tacrolimus	14.1 ± 2.1	19.8 ± 13.2	
<b>Reducción IS desde DM n (%)</b>			NS
Reduc Pr +/- reduc CsA-FK	6 (42.9)	6 (42.9)	
Susp Pr +/- reduc CsA-FK	4 (28.6)	5 (35.7)	
Modificación CsA-FK	3 (21.4)	2 (14.3)	
Ninguna	1 (7.1)	1 (7.1)	
<b>Otros tratamientos DM n (%)</b>			NS
Betabloqueantes	2 (14.3)	3 (21.4)	
Diuréticos	8 (57.1)	3 (21.4)	
Ambos	1 (7.1)	1 (7.1)	

#### **4.2.6. Test de tolerancia a la glucosa intravenosa (TTGIV)**

En esta sección analizamos los parámetros extraídos del TTGIV interpretado según el modelo mínimo de Bergman.

Las determinaciones basales de glucosa, insulina y péptido C se realizaron en la totalidad de pacientes, sin embargo, los parámetros que se extraen de la curva dinámica no se determinan en todos los casos ya que el TTGIV sólo se realizó en aquellos pacientes que no estaban en tratamiento con insulina en el momento del estudio. Por tanto, las curvas de glucosa e insulina se determinaron finalmente en 3 pacientes del grupo diabético VHC positivo, 6 pacientes del grupo diabético VHC negativo y en los 19 pacientes del grupo VHC positivo no diabético. En dos casos (grupo 1 y 3 respectivamente) los resultados fueron parcialmente fallidos por errores de procesamiento de las muestras.

##### ***4.2.6.1. Análisis descriptivo del conjunto de pacientes (tabla 28)***

Para el conjunto de pacientes, la glucosa, insulina y péptido C promedios basales se encuentran dentro de los límites de normalidad. La tolerancia a la glucosa intravenosa, determinada por la KG, estaba dentro de la normalidad con un valor medio de  $1.62 \times 10^{-2} \text{min}^{-1}$ .

Los valores de la sensibilidad a la insulina (SI), efectividad de la glucosa (SG) y respuesta secretora pancreática, expresada como el área bajo la curva de insulina entre los minutos 0 y 19 (ABCI), son detallados en la tabla 28.

**Tabla 28:** Datos referentes al TTGIV (modelo mínimo de Bergman) del conjunto de pacientes

<b>Parámetro</b>	<b>Media ± DS</b>
<b>Glucosa basal</b> (mg/dl)	99.7 ± 33
<b>Insulina basal</b> (mU/ml)	11.8 ± 6.5
<b>Péptido C basal</b> (ng/ml)	5.2 ± 3.4
<b>KG</b> ( $10^{-2} \text{ min}^{-1}$ )	1.62 ± 0.87
<b>SI</b> ( $10^{-4} \text{ min}^{-1}/\text{mU.ml}$ )	5.1 ± 2.3
<b>SG</b> ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0170 ± 0.0063
<b>GEZI</b> ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0124 ± 0.0073
<b>ABC Insulina</b> (mU/ml.19 min)	677.2 ± 471.6
<b>Pico máximo Insulina</b> (mU/ml)	45.7 ± 32.1

Abreviaturas: **TTGIV**: test de tolerancia a la glucosa intravenosa. **KG**: tolerancia a la glucosa intravenosa. **SI**: sensibilidad a la insulina. **SG**: efectividad de la glucosa a nivel basal de insulina. **GEZI**: efectividad de la glucosa a nivel cero de insulina. **ABC Insulina**: área bajo la curva de insulina entre los minutos 0-19. **Pico máximo de Insulina**: máximo pico de insulina en los primeros 19 minutos.

#### ***4.2.6.2. Análisis descriptivo individualizado de los pacientes (tablas 29, 30 y 31)***

En los resultados obtenidos del TTGIV en cada uno de los pacientes de forma individual destacan, por un lado el grado de tolerancia a la glucosa (KG), ya que existe un número considerable de casos (42%) en el grupo VHC positivo no diabético con alteraciones en la tolerancia, bien en rango de intolerancia hidrocarbonada (KG:1-1.5) o bien en rango diabético (KG<1). En ambos grupos diabéticos, VHC positivo y negativo, esta alteración de la tolerancia a la glucosa se evidencia en la mayoría de casos.

Por otro lado, también destacan los niveles de sensibilidad a la insulina (SI) y de efectividad de la glucosa (SG), que expresan las dos vías de captación periférica de la glucosa dependiente e independiente de insulina respectivamente. Se comprueba igualmente un gran número de pacientes en los tres grupos con uno, otro o ambos factores alterados, es decir, con una resistencia a la insulina o  $SI < 5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}/\text{mU.ml}$  y/o una  $SG < 0.021 \text{ min}^{-1}$ .

Respecto a la función secretora pancreática, en condiciones basales es representada por el péptido C e insulina basal y en respuesta a la sobrecarga de glucosa es representada por el área bajo la curva de insulina (ABCI) y por el pico máximo de insulina en los primeros 19 minutos. En ambas situaciones se comprueba una gran variabilidad entre los pacientes incluso dentro de un mismo grupo (tabla 29).

**Tabla 29:** Datos obtenidos del TTGIV (modelo mínimo de Bergman) en cada paciente

Grupos	KG	SI	SG	ABCI	Pico Ins	Pépt C	Insulina
<b>1: DM+ VHC +</b>							
Caso 1	2.5	5.1	0.0182	1404	87.3	18.1	26.9
Caso 2	0.7	0.9	0.0087	341	22.3	7.2	11.2
Caso 3*	0.63	*	*	101	8.5	3.8	8.5
<b>2: DM+ VHC -</b>							
Caso 1	1.16	4.5	0.0153	468	31.4	4.7	10.5
Caso 2	1.35	3	0.0163	522	35.3	5	11.1
Caso 3	0.37	3.3	0.0119	337	20.7	2.9	12.6
Caso 4	0.38	3	0.0175	87.6	7.9	4.2	6.4
Caso 5	1.81	7.7	0.0207	346	19.1	2.6	7.5
Caso 6	1.81	9.2	0.0180	429	39.7	2.6	7.5
<b>3: DM - VHC +</b>							
Caso 1	1.33	6.7	0.0090	812	58.5	4.1	11.6
Caso 2	1.13	3.8	0.0012	590	33.2	10.4	9.6
Caso 3	1.08	4.5	0.0164	301	19.3	13.7	0.8
Caso 4	1.47	3.2	0.0211	521	34.8	4.2	12.6
Caso 5	2.15	5.8	0.0191	1266	81.4	4.3	8.5
Caso 6	2.64	5.5	0.0270	852	53.1	6.5	7.7
Caso 7	1.95	4.5	0.0214	754	43.7	10.4	5.8
Caso 8	2.49	5	0.0324	1942	150	2.5	10.1
Caso 9	0.80	2.5	0.0194	249	13.6	3.5	11.8
Caso 10	1.6	9.5	0.0130	553	29.3	9.8	10.1
Caso 11*	4	*	0.0173	735	79.6	3	7
Caso 12	0.88	5.1	0.0144	243	16.2	4.7	1.3
Caso 13	2.1	4.1	0.0213	1752	83.8	7.5	12.2
Caso 14	2.95	7.5	0.0118	850	70.6	2.9	12.6
Caso 15	1.62	1.5	0.0121	613	36	7.2	5.8
Caso 16	2.06	5.6	0.0218	1259	83.6	3.7	7.1
Caso 17	1.55	9.4	0.0163	537	38.6	9.5	11.9
Caso 18	1.02	6.6	0.0120	850	59.4	5.9	0.1
Caso 19	1.3	6.3	0.0268	248	23.4	3.1	3.3

Abreviaturas y unidades: TTGIV: test de tolerancia a la glucosa intravenosa. KG: tolerancia a la glucosa intravenosa ( $10^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ ). SI: sensibilidad a la insulina ( $10^{-4} \text{min}^{-1}/\text{mU}\cdot\text{ml}$ ). SG: efectividad de la glucosa a nivel basal de insulina ( $\text{min}^{-1}$ ). ABCI: área bajo la curva de insulina entre los minutos 0-19 ( $\text{mU}/\text{ml}\cdot 19\text{min}$ ). Pico Ins: Pico máximo de insulina en los minutos 0-19 ( $\text{mU}/\text{ml}$ ). Pépt C: Péptido C basal ( $\text{ng}/\text{ml}$ ). Insulina: Insulina basal ( $\text{mU}/\text{ml}$ ).

\*: no se pudo obtener SI y/o SG en estos casos por error en el procesamiento de las muestras.

Para hacer una interpretación global de todos los datos referidos anteriormente y poder comprobar como afectan estos factores al metabolismo de la glucosa en cada uno de los pacientes, hemos asignado un score a los parámetros más importantes derivados del TTGIV, de acuerdo a los valores obtenidos en cada caso (tabla 30). Tomamos como referencia los valores de normalidad existentes en la literatura para la SI, SG y KG; para el ABCI, al no existir unos valores de normalidad establecidos, asignamos el score tomando como referencia el 50% de la media obtenida para este parámetro en el conjunto de nuestros pacientes.

***Tabla 30: Asignación de scores a los parámetros del TTGIV***

<b>Parámetro / Score</b>	<b>Valores</b>
<b>SI (sensibilidad a la insulina)</b>	$(10^{-4} \text{ min}^{-1}/\text{mU.ml})$
Score 0	= 5
Score 1	4 - 4.9
Score 2	3 - 3.9
Score 3	< 3
<b>SG (efectividad de la glucosa)</b>	$(\text{min}^{-1})$
Score 0	= 0.0210
Score 1	0.0153 - 0.0209
Score 2	0.0105 - 0.0152
Score 3	< 0.0105
<b>ABCI (función pancreática)</b>	$(\text{mU/ml.19 min})$
Score 0	= 350
Score 1	250 - 349
Score 2	< 250
<b>KG (tolerancia a la glucosa)</b>	$(10^{-2} \text{ min}^{-1})$
Score 0 / N (curva normal)	= 1.50
Score 1 / I (curva intolerancia)	1- 1.49
Score 2 / D (curva diabética)	< 1



Al observar los scores obtenidos en cada paciente para cada uno de los parámetros valorados, comprobamos que en la gran mayoría de los casos, independientemente del grupo al que pertenecen, se cumplen una serie de pautas (tabla 31).

En primer lugar observamos que, exceptuando un caso, todos aquellos con un score del ABCI de 1 a 2, presentan una curva de glucosa anormal, es decir, en rango de intolerancia o de diabetes. A la inversa, también observamos que todas las curvas de glucosa en rango diabético ( $KG < 1$ ), tienen un score de ABCI superior a 0.

En segundo lugar comprobamos que, exceptuando un caso, todos aquellos con una suma de scores de SI+SG superior o igual a 3, presentan igualmente una alteración en la curva de glucosa. Esta alteración resulta en grado de intolerancia cuando esta suma de scores (SI+SG) elevada no se acompaña de un score del ABCI superior a 0 y resulta en grado de diabetes cuando además existe un score del ABCI superior a 0.

Por ultimo, también destacamos una tendencia general a un mayor grado de alteración en la tolerancia a la glucosa, cuanto mayor sea el score total (SI+SG+ABCI).

**Tabla 31:** Scores de los parámetros obtenidos en el TTGIV de cada paciente

Grupos	Score SI	Score SG	Score SI + SG	Score ABCI	Suma total scores	KG
<b>1: DM+ VHC +</b>						
Caso 1	0	1	1	0	1	N
Caso 2	3	3	6	1	7	D
Caso 3*	*	*	*	2	2*	D
<b>2: DM+ VHC -</b>						
Caso 1	1	2	3	0	3	I
Caso 2	2	1	3	0	3	I
Caso 3	2	2	4	1	5	D
Caso 4	2	1	3	2	5	D
Caso 5	0	1	1	1	2	N
Caso 6	0	1	1	0	1	N
<b>3: DM - VHC +</b>						
Caso 1	0	3	3	0	3	I
Caso 2	2	3	5	0	5	I
Caso 3	1	1	2	1	3	I
Caso 4	2	0	2	0	2	I
Caso 5	0	1	1	0	1	N
Caso 6	0	0	0	0	0	N
Caso 7	1	0	1	0	1	N
Caso 8	0	0	0	0	0	N
Caso 9	3	1	4	2	6	D
Caso 10	0	2	2	0	2	N
Caso 11*	*	1	1*	0	1*	N
Caso 12	0	2	2	2	4	D
Caso 13	1	0	1	0	1	N
Caso 14	0	2	2	0	2	N
Caso 15	3	2	5	0	5	N
Caso 16	0	0	0	0	0	N
Caso 17	0	1	1	0	1	N
Caso 18	0	2	2	0	2	I
Caso 19	0	0	0	2	2	I

Abreviaturas: N: curva de glucosa normal. I: curva de intolerancia. D: curva diabética.

\*: no se pudo obtener scores de SG y/o de SI en estos casos por error en el procesamiento de las muestras.

#### ***4.2.6.3. Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio (tabla 32)***

En las curvas de glucosa obtenidas mediante el TTGIV de los distintos grupos (figuras 1 a 4), observamos que los tres grupos siguen una trayectoria similar tanto en el ascenso inicial tras la inyección de la glucosa como en el descenso posterior; pero el grupo VHC positivo diabético alcanza los valores más elevados tanto en el pico máximo postinyección de glucosa como después a lo largo de toda la curva, mientras el grupo VHC positivo no diabético alcanza los valores más bajos.

En las curvas de insulina obtenidas del TTGIV (figuras 5 a 8), podemos observar que el pico de insulina inicial, que en condiciones normales ocurre en los primeros cinco minutos postinyección de glucosa, está prácticamente ausente en todos los grupos, siendo algo más evidente en los dos grupos VHC positivo y prácticamente inexistente en el grupo VHC negativo. El segundo pico, tras la inyección de insulina, es mayor y similar en ambos grupos diabéticos, siendo menor en el grupo VHC positivo no diabético.

En cuanto a los parámetros basales, la glucemia muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, encontrándose más elevada en los dos grupos diabéticos. La insulina basal obtiene igualmente una diferencia significativa entre los tres grupos, tanto al comparar aquellos diabéticos que recibían tratamiento con insulina como al considerar solamente los que no recibían insulina exógena. El péptido C basal no mostraba diferencias

significativas, si bien el grupo VHC positivo no diabético mostraba una media por encima del límite de la normalidad y superior a los dos grupos diabéticos.

Respecto a la tolerancia a la glucosa intravenosa, aún no existiendo diferencias significativas, se encuentra en rango de intolerancia ( $KG < 1.5$ ) en ambos grupos diabéticos y en rango normal ( $KG > 1.5$ ) en el grupo no diabético.

La sensibilidad a la insulina (SI) y efectividad de la glucosa a insulina basal (SG) y a insulina cero (GEZI), no presentan diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Sin embargo, hay que destacar que aunque la SI media se encuentra más descendida en el grupo de diabéticos VHC positivo, el porcentaje de pacientes con la SI descendida fue mayor para el grupo diabético VHC negativo (66.7%). También la SG y el GEZI estaban más descendidos en el grupo de diabéticos VHC positivo, resaltando que el 100% de los pacientes de los dos grupos diabéticos tenían la SG por debajo de la normalidad ( $< 0.021 \text{ min}^{-1}$ ) y el 63.2% de los pacientes no diabéticos.

No existen diferencias estadísticas en el pico máximo de insulina secretada por el páncreas en los primeros 19 minutos ni en el área bajo la curva de insulina (ABCI) entre los minutos 0 a 19, si bien esta última se encuentra bastante más descendida en el grupo diabético VHC negativo. No obstante, destacamos que dos de los tres casos diabéticos VHC positivo tenían ABCI descendidas.

**Tabla 32: Datos referentes al TTGIV (modelo mínimo de Bergman) por grupos**

<b>Variable</b> (media $\pm$ ds)	<b>Grupo 1</b> (VHC+, DM+) n = 14*	<b>Grupo 2</b> (VHC-, DM+) n = 14*	<b>Grupo 3</b> (VHC+, DM-) n = 19*	<b>p</b>
<b>Glucosa basal</b> (mg/dl)	113 $\pm$ 38	117 $\pm$ 25	77 $\pm$ 20	0.000
<b>Insulina basal</b> (mU/ml)**			8 $\pm$ 4	
Tratados con insulina	17 $\pm$ 7	14 $\pm$ 6		0.000
No tratados con insulina	16 $\pm$ 10	9 $\pm$ 2		0.044
<b>Péptido C basal</b> (ng/ml)	5.1 $\pm$ 4.3	4.1 $\pm$ 2.2	6.2 $\pm$ 3.2	NS
<b>KG</b> ( $10^{-2}$ min $^{-1}$ )	1.3 $\pm$ 1.1	1.1 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.9	NS
<b>SI</b> ( $10^{-4}$ min $^{-1}$ /mU.ml)	3 $\pm$ 2.9	5.1 $\pm$ 2.7	5.4 $\pm$ 2.1	NS
<b>SI &lt; 5</b> n (%)	1 (50)	4 (66.7)	7 (38.9)	NS
<b>SG</b> (min $^{-1}$ )	0.013 $\pm$ 0.007	0.017 $\pm$ 0.003	0.018 $\pm$ 0.007	NS
<b>SG &lt; 0.021</b> n (%)	2 (100)	6 (100)	12 (63.2)	NS
<b>GEZI</b> (min $^{-1}$ )	0.006 $\pm$ 0.002	0.012 $\pm$ 0.003	0.013 $\pm$ 0.008	NS
<b>ABC Insulina</b> (mU/ml.19min)	616 $\pm$ 694	365 $\pm$ 153	786 $\pm$ 478	NS
<b>Pico máximo Insulina</b> (mU/ml)	39.4 $\pm$ 42.1	25.7 $\pm$ 11.9	53 $\pm$ 33.3	NS

\*: Parámetros basales obtenidos en la totalidad de pacientes. Parámetros del TTGIV se obtuvieron finalmente en: Grupo 1: n=3 (n=2 para SI,SG y GEZI). Grupo 2: n=6, Grupo 3: n=19 (n=18 para SI).

\*\* : Pacientes tratados con insulina: Grupo 1: n=11, Grupo 2: n=8. Pacientes no tratados con insulina: Grupo 1: n=3, Grupo 2: n=6.

#### ***4.2.6.4. Análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes diabéticos: VHC positivo versus VHC negativo (tabla 33)***

No se aprecian diferencias estadísticas entre ambos grupos en cuanto a los valores de glucosa, insulina y péptido C basales; aunque el nivel de insulina basal está más elevado, dentro de los pacientes que no reciben insulina exógena, en el grupo de diabéticos VHC positivo.

En cuanto a los datos que se extraen del test de la glucosa intravenosa propiamente dicho, describimos los valores obtenidos (tabla 33) si bien, no realizamos ninguna prueba estadística por carecer de validez, al ser la muestra del grupo 1 excesivamente pequeña (n=3).

Destacamos de estos parámetros que tanto la SI como la SG y GEZI se encuentra más descendidos en el grupo de pacientes diabéticos VHC positivo, pero el porcentaje de pacientes con la SI descendida es mayor en los VHC negativo. Mientras, la respuesta secretora pancreática, representada por el área bajo la curva y por el pico máximo de insulina entre los minutos 0-19, está bastante más descendida en promedio en el grupo VHC negativo; aún así, dos de los tres pacientes del grupo VHC positivo muestran una respuesta pancreática baja.

La tolerancia a la glucosa intravenosa, representada por la KG, se encuentra descendida en ambos grupos diabéticos (KG <1.5).

**Tabla 33:** Datos referentes al TTGIV (modelo mínimo de Bergman) de los pacientes diabéticos según serología VHC

Variable (media $\pm$ ds)	Diabéticos VHC+ n = 14*	Diabéticos VHC - n = 14*	p
<b>Glucosa basal</b> (mg/dl)	113 $\pm$ 38	117 $\pm$ 25	NS
<b>Insulina basal</b> (mU/ml)**			
Tratados con insulina	17 $\pm$ 7	14 $\pm$ 6	NS
No tratados con insulina	16 $\pm$ 10	9 $\pm$ 2	NS
<b>Péptido C basal</b> (ng/ml)	5.1 $\pm$ 4.3	4.1 $\pm$ 2.2	NS
<b>KG</b> ( $10^{-2}$ min $^{-1}$ )	1.3 $\pm$ 1.1	1.1 $\pm$ 0.6	‡
<b>SI</b> ( $10^{-4}$ min $^{-1}$ /mU.ml)	3 $\pm$ 2.9	5.1 $\pm$ 2.7	‡
<b>SI &lt; 5</b> n (%)	1 (50)	4 (66.7)	‡
<b>SG</b> (min $^{-1}$ )	0.013 $\pm$ 0.007	0.017 $\pm$ 0.003	‡
<b>SG &lt; 0.021</b> n (%)	2 (100)	6 (100)	‡
<b>GEZI</b> (min $^{-1}$ )	0.006 $\pm$ 0.002	0.012 $\pm$ 0.003	‡
<b>ABC Insulina</b> (mU/ml.19min)	616 $\pm$ 694	365 $\pm$ 153	‡
<b>Pico máximo Insulina</b> (mU/ml)	39.4 $\pm$ 42.1	25.7 $\pm$ 11.9	‡

\*: Parámetros basales obtenidos en la totalidad de pacientes. Parámetros del TTGIV se obtuvieron finalmente en: Grupo 1: n=3 (n=2 para SI,SG y GEZI) y Grupo 2: n=6.

‡: No se aplica prueba estadística en estos parámetros dado el tamaño de la muestra del grupo 1.

\*\* : Pacientes tratados con insulina: Grupo 1: n=11, Grupo 2: n=8. Pacientes no tratados con insulina: Grupo 1: n=3, Grupo 2: n=6.

**4.2.6.5. Análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes VHC positivo: diabéticos versus no diabéticos (tabla 34)**

Dentro del conjunto de pacientes VHC positivo, el subgrupo de diabéticos presentaba un valor medio de glucosa basal significativamente más elevado que el subgrupo de no diabéticos.

La insulina basal no mostraba diferencia estadística, si consideramos solamente aquellos diabéticos que no recibían tratamiento con insulina; el péptido C tampoco presentaba diferencia significativa, si bien el grupo no diabético tenía un valor promedio más elevado y por encima del límite de la normalidad.

Los demás parámetros obtenidos del TTGIV, tolerancia a la glucosa (KG), sensibilidad a la insulina (SI), efectividad de la glucosa a insulina basal (SG) y a insulina cero (GEZI), área bajo la curva de insulina (ABCI) y pico máximo de insulina de 0-19 minutos, se encontraban todos más descendidos en los diabéticos versus no diabéticos.

Los porcentajes de pacientes con la SI y la SG disminuidas fueron ambos superiores en el grupo diabético.



**Tabla 34:** Datos referentes al TTGIV (modelo mínimo de Bergman) de los pacientes VHC positivo según presencia de diabetes postrasplante

Variable (media $\pm$ ds)	VHC + Diabéticos n = 14*	VHC + No diabéticos n = 19*	p
<b>Glucosa basal</b> (mg/dl)	113 $\pm$ 38	77 $\pm$ 20	0.005
<b>Insulina basal</b> (mU/ml)**		8 $\pm$ 4	
Tratados con insulina	17 $\pm$ 7		0.000
No tratados con insulina	16 $\pm$ 10		NS
<b>Péptido C basal</b> (ng/ml)	5.1 $\pm$ 4.3	6.2 $\pm$ 3.2	NS
<b>KG</b> ( $10^{-2}$ min $^{-1}$ )	1.3 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 0.9	‡
<b>SI</b> ( $10^{-4}$ min $^{-1}$ /mU.ml)	3 $\pm$ 2.9	5.4 $\pm$ 2.1	‡
<b>SI &lt; 5</b> n (%)	1 (50)	7 (38.9)	‡
<b>SG</b> (min $^{-1}$ )	0.013 $\pm$ 0.007	0.018 $\pm$ 0.007	‡
<b>SG &lt; 0.021</b> n (%)	2 (100)	12 (63.2)	‡
<b>GEZI</b> (min $^{-1}$ )	0.006 $\pm$ 0.002	0.013 $\pm$ 0.008	‡
<b>ABC Insulina</b> (mU/ml.19min)	616 $\pm$ 694	786 $\pm$ 478	‡
<b>Pico máximo Insulina</b> (mU/ml)	39.4 $\pm$ 42.1	53 $\pm$ 33.3	‡

\*: Parámetros basales obtenidos en la totalidad de pacientes. Parámetros del TTGIV se obtuvieron finalmente en: Grupo 1: n=3 (n=2 para SI,SG y GEZI), y Grupo3: n=19 (n=18 para SI).

‡: No se aplica prueba estadística en estos parámetros dado el tamaño de la muestra del grupo 1.

\*\* : Pacientes tratados con insulina: Grupo 1: n=11. Pacientes no tratados con insulina: Grupo 1: n=3.

#### ***4.2.6.6. Análisis comparativo entre los grupos 2 y 3 (tabla 35)***

Entre estos dos grupos podemos observar una diferencia significativa en la glucosa basal, que está más elevada en el grupo de pacientes diabéticos; sin embargo, no existen diferencias en el nivel basal de insulina, si consideramos solamente a los pacientes que no recibían tratamiento insulínico. Por el contrario, el péptido C se encuentra significativamente más elevado en el grupo de pacientes no diabéticos VHC positivo.

Se aprecia igualmente una menor respuesta secretora pancreática, representada por el área bajo la curva de insulina, en el grupo diabético VHC negativo respecto al grupo no diabético VHC positivo, que alcanza significación estadística.

El resto de parámetros obtenidos del TTGIV (SI, SG, GEZI, KG y pico máximo de insulina), no presentaban diferencias significativas entre ambos grupos, no obstante, todos ellos estaban más descendidos en el grupo diabético.

**Tabla 35:** Datos referentes al TTGIV (modelo mínimo de Bergman) de los grupos 2 y 3

<b>Variable</b> (media $\pm$ ds)	<b>Grupo 2</b> (VHC-, DM+) n = 14*	<b>Grupo 3</b> (VHC+, DM-) n = 19	<b>p</b>
<b>Glucosa basal</b> (mg/dl)	117 $\pm$ 25	77 $\pm$ 20	0.000
<b>Insulina basal</b> (mU/ml)**		8 $\pm$ 4	
Tratados con insulina	14 $\pm$ 6		0.003
No tratados con insulina	9 $\pm$ 2		NS
<b>Péptido C basal</b> (ng/ml)	4.1 $\pm$ 2.2	6.2 $\pm$ 3.2	0.047
<b>KG</b> ( $10^{-2}$ min $^{-1}$ )	1.1 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.9	NS
<b>SI</b> ( $10^{-4}$ min $^{-1}$ /mU.ml)	5.1 $\pm$ 2.7	5.4 $\pm$ 2.1	NS
<b>SG</b> (min $^{-1}$ )	0.017 $\pm$ 0.003	0.018 $\pm$ 0.007	NS
<b>GEZI</b> (min $^{-1}$ )	0.012 $\pm$ 0.003	0.013 $\pm$ 0.008	NS
<b>ABC Insulina</b> (mU/ml.19min)	365 $\pm$ 153	786 $\pm$ 478	0.047
<b>Pico máximo Insulina</b> (mU/ml)	25.7 $\pm$ 11.9	53 $\pm$ 33.3	NS

\*: Parámetros basales obtenidos en la totalidad de pacientes. Parámetros del TTGIV se obtuvieron finalmente en: Grupo 2, n=6, Grupo 3, n=19 (n=18 para SI).

\*\* : Pacientes tratados con insulina en grupo 2: n=8. Pacientes no tratados con insulina: grupo 2: n=6.

**4.2.6.7. Análisis de los factores que determinan la tolerancia a la glucosa (tablas 36 y 37)**

Realizamos un estudio comparativo en el conjunto global de pacientes, entre aquellos que obtuvieron una curva de tolerancia normal a la glucosa y aquellos en los que dicha tolerancia se encontraba alterada, bien en rango de intolerancia o bien en rango de diabetes.

Aquellos pacientes con mala tolerancia a la glucosa presentaban descensos significativos de la sensibilidad a la insulina y de la respuesta secretora pancreática, respecto a los pacientes normotolerantes (tabla 36); la efectividad de la glucosa también era más baja pero ésta se mantuvo al límite de la significación estadística ( $p=0.053$ ).

**Tabla 36: Parámetros obtenidos del TTGIV del conjunto de pacientes según KG**

<b>Variable</b>	<b>Buena tolerancia KG = 1.5 (n=14)*</b>	<b>Mala tolerancia KG &lt; 1.5 (n=14)*</b>	<b>p</b>
<b>SG (min<sup>-1</sup>)</b>	0.019 ± 0.005	0.014 ± 0.006	0.053
<b>SI (10<sup>-4</sup> min<sup>-1</sup>/mU . ml)</b>	6.2 ± 2.3	4.1 ± 1.7	0.017
<b>ABC (mU/ml . min)</b>	949 ± 497	405 ± 235	0.002
<b>Insulina basal (mU/ml)</b>	10 ± 5	8 ± 5	NS
<b>Péptido C basal (ng/ml)</b>	6.5 ± 4.4	5.5 ± 3	NS

\*: n=13 para determinación de SI y SG.

De igual forma, aplicamos un test de correlación para analizar la influencia de las distintas variables obtenidas mediante el modelo mínimo de Bergman, en la tolerancia a la glucosa intravenosa (KG).

Encontramos que la KG se correlacionó de forma significativa con la sensibilidad a la insulina (SI), con el área bajo la curva de insulina (ABCI), con el producto  $SI \times ABCI$  y con la efectividad de la glucosa (SG); siendo la correlación mas fuerte la obtenida con la respuesta secretora pancreática, representada por el ABCI (tabla 37).

***Tabla 37: Correlación de distintas variables con la KG***

<b>Variable</b>	<b>correlación de Spearman</b>	<b>P</b>
<b>SG</b>	0.457	0.017
<b>SI</b>	0.428	0.029
<b>ABC</b>	0.785	0.000
<b>SI x ABC</b>	0.770	0.000

#### ***4.2.6.8. Análisis de variables relacionadas con la Sensibilidad a la Insulina***

Realizamos un estudio comparativo dentro del conjunto de pacientes, entre aquellos con una SI superior e inferior a  $5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}/\text{mU.ml}$  (valor de referencia en nuestro estudio), y entre ellos no encontramos diferencias significativas en la edad, peso o índice de masa corporal de los pacientes, variables éstas conocidas en la literatura por su posible influencia en la sensibilidad a la insulina.

Estudiamos también la posible relación entre SI e índice de masa corporal mediante un análisis de regresión, no obteniendo tampoco en este análisis significación estadística.

## **DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

Hemos analizado inicialmente y de forma retrospectiva un grupo de 325 trasplantados renales realizados en un periodo comprendido entre 1985 y 1997, de forma que obtenemos un grupo bastante homogéneo respecto a terapia inmunosupresora recibida y estudiamos en ellos la asociación existente entre la presencia de anticuerpos frente al VHC y la diabetes mellitus postrasplante.

Posteriormente, del conjunto de pacientes trasplantados en seguimiento en nuestra unidad, seleccionamos todos aquellos que cumplen criterios de diabetes postrasplante, tanto VHC positivo como VHC negativo, y seleccionamos además una muestra aleatoria de pacientes VHC positivo sin diabetes. Entre ellos establecemos las características diferenciales que nos permiten conocer cuales son los factores de riesgo asociados a la diabetes postrasplante renal en los pacientes VHC positivo y los posibles mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad.



## 5.1. ASOCIACIÓN ENTRE VHC Y DIABETES POSTRASPLANTE RENAL

En una primera fase, hemos analizado retrospectivamente la incidencia acumulada de diabetes mellitus de aparición postrasplante renal y aquellos factores asociados a la misma.

En nuestra serie, hemos obtenido una incidencia de diabetes postrasplante renal del 11%, un resultado similar al obtenido en las series de Miles<sup>69</sup>, Rao<sup>123</sup> o Sumrani<sup>73</sup>. No obstante existe una amplia variación entre los resultados comunicados por diferentes autores, motivada por los distintos criterios diagnósticos de diabetes mellitus empleados. Teniendo en cuenta que en los pacientes trasplantados es relativamente frecuente encontrar alteraciones transitorias de la glucemia en relación con dosis elevadas de inmunosupresores, especialmente de esteroides, precisando a veces tratamiento con insulina y que estos trastornos pueden ajustarse a la definición convencional de diabetes mellitus, dado su carácter yatrógeno y rápidamente reversible, consideramos que no debemos clasificarlos como diabetes mellitus establecida. Por esta razón, en muchos trabajos sobre diabetes postrasplante, se ha limitado este diagnóstico a los casos en que la alteración glucídica se prolonga en el tiempo, exigiendo tratamiento médico continuado por un periodo que habitualmente se establece en al menos un mes. Este ha sido el criterio empleado por nosotros para la selección

de pacientes que previamente cumplían los criterios de la OMS, en el estudio retrospectivo.

Respecto a los factores que se asocian de forma significativa con la aparición de diabetes postrasplante, también se encuentran resultados variables en función de las series estudiadas. Nuestros resultados muestran en el análisis univariable que la diabetes postrasplante se asoció al sexo femenino, la edad, el peso e índice de masa corporal en el momento del trasplante. No encontramos influencia significativa de factores como tiempo de estancia en diálisis, tiempo de evolución de trasplante, inmunosupresión o rechazos.

La gran mayoría de autores que estudian la prevalencia de diabetes postrasplante renal como Vesco<sup>67</sup>, Miles<sup>69</sup>, Lee<sup>71</sup>, Lanerolle<sup>72</sup>, Sumrani<sup>73</sup>, Roth<sup>111</sup>, Rao<sup>123</sup>, Onwubalili<sup>124</sup>, Hathaway<sup>125</sup> o Hjelmesaeth<sup>126</sup>, encuentran todos la edad como factor asociado a la diabetes postrasplante. Sin embargo, a excepción de Roth<sup>111</sup>, no encuentran el peso o índice de masa corporal como factor asociado.

Saxena<sup>127</sup> halla de forma significativa, al igual que nosotros, el sexo femenino más frecuentemente entre los diabéticos, mientras Miles<sup>69</sup> encuentra el sexo masculino; el resto de autores no obtienen asociación entre el sexo y la diabetes postrasplante, a pesar de lo cual, en la mayoría predomina el sexo masculino entre los pacientes que desarrollan diabetes después del trasplante.

Por otro lado, autores como Vesco<sup>67</sup> o Hjelmesaeth<sup>126</sup>, encuentran asociación significativa de la diabetes con el número de episodios de rechazo

agudo, mientras otros como Von Kiparski<sup>66</sup>, Miles<sup>69</sup>, Sumrani<sup>73</sup>, Rao<sup>123</sup> o Saxena<sup>127</sup>, de acuerdo a nuestros resultados, no hallan dicha asociación.

En ninguna de las series mencionadas anteriormente, se estudia la infección por el VHC como posible factor asociado a diabetes postrasplante. Hasta ahora solo el grupo de Gürsoy<sup>75</sup> estudia el VHC como factor posiblemente implicado en la aparición de diabetes tras el trasplante renal. Otros autores como Baid<sup>65</sup>, Bigam<sup>74</sup> o Knobler<sup>77</sup>, lo hacen en trasplantes hepáticos.

Nuestros análisis muestran una incidencia de diabetes postrasplante del 22.3% en los pacientes con anticuerpos frente al VHC, significativamente superior al 6.5% de los pacientes VHC negativo ( $p=0.000$ ).

Resultados similares obtiene Gürsoy<sup>75</sup>, que encuentra una incidencia del 25% de diabetes postrasplante renal en pacientes VHC positivo no tratados con interferón y del 8.7% en pacientes VHC negativo; sin embargo, encuentra la edad y el número de rechazos agudos, significativamente superiores en el conjunto de pacientes trasplantados VHC positivo frente al conjunto VHC negativo, no encontrando diferencias entre ellos respecto al sexo o al tiempo de evolución del trasplante.

En nuestra serie, el conjunto de pacientes VHC positivo no presentaba diferencias significativas con el grupo VHC negativo respecto a la edad, sexo o enfermedad renal de base y el peso fue inferior en los VHC positivo, por lo que

descartamos estos factores como coadyuvantes en la mayor incidencia de diabetes en este grupo.

Por otro lado, el grupo de pacientes VHC positivo, recibió un mayor número de transfusiones pretrasplante, tuvo una estancia media en diálisis superior y un mayor porcentaje de anticuerpos citotóxicos, factores todos éstos relacionados entre sí y, los dos primeros, con el riesgo de transmisión del VHC.

Los pacientes VHC positivo se trasplantaron más frecuentemente en los primeros años del periodo de inclusión establecido, pero el periodo de seguimiento no fue superior a los VHC negativo, ya que hubo más pérdidas de seguimiento y, por tanto, el tiempo de exposición al riesgo de diabetes no fue superior en este grupo.

También en el grupo VHC positivo, se empleó en menor porcentaje la cuádruple terapia inmunosupresora debido a la mayor antigüedad de este grupo. Aún así, no hubo diferencias respecto a los episodios de rechazo agudo, descartando por tanto, una dosis superior de esteroides en bolos como factor asociado.

En las series publicadas con trasplantes hepáticos, Baid<sup>65</sup>, Bigam<sup>74</sup> y Knobler<sup>77</sup>, también confirman una incidencia de diabetes mellitus postrasplante significativamente superior en los pacientes VHC positivo.

Knobler<sup>77</sup> encuentra además una asociación de la diabetes con el número de episodios de rechazo, mientras factores como edad, sexo o pauta de inmunosupresión no se asociaron a ella, si bien el conjunto VHC positivo tuvo un

mayor número de rechazos y predominio del sexo masculino. Tras el análisis de regresión logística ajustado para aquellas variables asociadas al VHC, confirma el VHC como factor independiente asociado a diabetes postrasplante hepático.

Bigam<sup>74</sup> encuentra que los pacientes VHC positivo tenían mayor edad, índice de masa corporal y sexo masculino que los VHC negativo y no mostraban diferencias en la inmunosupresión. El análisis multivariable confirmó como factores independientes asociados a diabetes, el VHC positivo y el sexo masculino.

Baid<sup>65</sup> encuentra en el análisis multivariable la infección por VHC (RR: 2.5) y los bolos de metilprednisolona (RR:1.09) como factores de riesgo significativos para la diabetes postrasplante.

En nuestro grupo confirmamos igualmente mediante el análisis multivariable, el VHC como factor independiente asociado de forma significativa al desarrollo de diabetes mellitus postrasplante renal, con un riesgo de diabetes siete veces superior en trasplantados VHC positivo que en trasplantados VHC negativo.

Otros factores que encontramos en el análisis multivariable asociados de forma independiente a diabetes fueron la edad y el índice de masa corporal en el momento del trasplante, ambos conocidos por su relación con la diabetes tipo 2 en la población general no trasplantada.

Los resultados de nuestro estudio retrospectivo también muestran una pérdida de injertos renales, bien por fallecimiento del paciente o bien por fracaso del injerto con paso a diálisis, significativamente superior en los pacientes VHC positivo respecto a los VHC negativo.

A este respecto, destaca la controversia existente en los resultados publicados acerca de la influencia del VHC en las tasas de supervivencia. Así Roth<sup>68</sup> y Pereira<sup>112</sup> no encuentran diferencias en la supervivencia del paciente ni del injerto entre trasplantes renales VHC positivo y negativo. Por el contrario, Gentil<sup>128</sup> y Legendre<sup>129</sup> encuentran una supervivencia del paciente y del injerto significativamente menor en los trasplantados renales VHC positivo.

Entre diabéticos y no diabéticos, en nuestra serie, no existen diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, si bien hay una mayor tendencia a la mortalidad del paciente entre los diabéticos.

Respecto a la influencia de la diabetes postrasplante en la supervivencia, varios autores como Baid<sup>65</sup>, Miles<sup>69</sup>, Younossi<sup>70</sup>, Lee<sup>71</sup>, Lanerolle<sup>72</sup>, Sumrani<sup>73</sup> y Roth<sup>111</sup>, encuentran una menor supervivencia del paciente y/o del injerto en los pacientes con diabetes mellitus postrasplante.

Nuestros análisis revelan igualmente, una mayor prevalencia de anticuerpos frente al VHC entre diabéticos versus no diabéticos con una diferencia significativa. Esto nos podría hacer pensar en una asociación a la inversa, es decir, que es la alteración del metabolismo hidrocarbonado la que

constituye un factor de riesgo que predispone a adquirir el VHC. Esta teoría ha sido propuesta por autores como Ozyilkan<sup>51</sup>, Simó<sup>55</sup> o Petit<sup>57</sup>, al obtener también mayor prevalencia de VHC entre diabéticos en población no trasplantada, sin embargo, no encuentran diferencias entre diabéticos y no diabéticos en cuanto a factores de riesgo asociados a la transmisión del VHC, por lo que apuestan por una asociación inversa.

En nuestro estudio ésta hipótesis es totalmente improcedente ya que nuestros pacientes adquirieron el VHC con anterioridad a la aparición de la diabetes franca, puesto que el diagnóstico de VHC positivo es basado en el hallazgo de anticuerpos bien pretrasplante o postrasplante inmediato y la diabetes que valoramos es aquella que aparece de novo después del trasplante renal, descartando todos los casos de diabetes pretrasplante. La posibilidad de que una predisposición a la diabetes, genética o de otra índole, o un trastorno metabólico preclínico creara un mayor riesgo de adquirir o mantener una infección por el VHC, resulta carente de toda base hasta el momento.

En definitiva, podemos concluir que nuestros resultados apoyan la hipótesis de una asociación entre el VHC y la diabetes mellitus postrasplante renal, siendo el VHC el que predispone a la aparición de la diabetes.

## 5.2. FACTORES DE RIESGO DE DIABETES POSTRASPLANTE SEGÚN SEROLOGIA VHC

En esta segunda parte, hemos estudiado distintos grupos de pacientes trasplantados en seguimiento, una vez clasificados por la presencia o ausencia de anticuerpos frente al VHC y en función a su vez, de la aparición de diabetes postrasplante, y hemos realizado un estudio comparativo entre ellos con el fin de extraer aquellos factores que pueden incidir de forma significativa en la aparición de esta complicación después del trasplante renal.

Señalaremos aquellos factores destacables, bien por los resultados obtenidos en nuestro estudio, o bien por su importancia en la literatura actual. No obstante, hemos de especificar que las series bibliográficas más importantes que versan sobre este tema, no constituyen grupos homogéneos al nuestro puesto que, en primer lugar, las series que estudian la diabetes postrasplante renal, a excepción de Gürsoy<sup>75</sup>, no analizan el factor central de este trabajo que es el VHC y en segundo lugar, las series que analizan el VHC, están basadas la mayoría en población no trasplantada o bien, en menor proporción, en trasplantes hepáticos. Por tanto, las comparaciones entre nuestros resultados y los de la literatura existente en la actualidad, deben ser interpretadas con precaución.



### 5.2.1. Factores clínico-epidemiológicos

Es ampliamente conocida la importancia que algunos de estos factores tienen en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general.

#### 5.2.1.1. Sexo

Al igual que en el análisis retrospectivo, el sexo femenino aparece en este estudio como predominante y a igual frecuencia en ambos grupos diabéticos, con y sin VHC, mientras en el grupo de trasplantados no diabéticos predomina el sexo masculino, siendo la distribución de sexos bastante homogénea para el conjunto global de pacientes trasplantados incluidos. Sin embargo, no existen diferencias estadísticas entre ellos, tanto al comparar diabéticos VHC positivo y negativo como al comparar pacientes VHC positivo diabéticos y no diabéticos.

Estos resultados contrastan con la mayoría de trabajos con trasplantes, en los que el sexo predominante en los pacientes con diabetes postrasplante renal o hepático es el masculino, aunque en gran parte de ellos y al igual que en el nuestro, el factor sexo no se asoció de forma significativa con la diabetes. Como excepción destaca Saxena<sup>127</sup>, que encuentra mayor predisposición a la diabetes postrasplante en el sexo femenino, si bien la distribución de sexos en el conjunto de pacientes no era homogénea.

De igual forma, en los estudios realizados con población no trasplantada como los de Allison<sup>34</sup>, Grimbert<sup>42</sup>, Knobler<sup>50</sup>, Gray<sup>53</sup> o Petit<sup>57</sup>, el sexo tampoco constituye un factor asociado de forma significativa al desarrollo de diabetes si

bien predomina el sexo masculino, no encontrándose diferencias estadísticas al comparar dentro de los diabéticos los VHC positivo con los VHC negativo, ni dentro de los VHC positivo los diabéticos con los no diabéticos. Como excepción destaca Caronia<sup>19</sup> que encuentra el sexo masculino como factor predictivo de diabetes.

#### **5.2.1.2. Edad**

Nuestros resultados muestran una diferencia respecto a la edad que resulta significativa entre los dos grupos de pacientes diabéticos, resultando más jóvenes los diabéticos VHC positivo que los VHC negativo. También la edad a la que se diagnostica la diabetes es significativamente menor para aquellos diabéticos VHC positivo. Por el contrario, no encontramos diferencias significativas en la edad al comparar dentro de los VHC positivo, diabéticos y no diabéticos, aunque la de estos últimos tendía a ser menor.

Estos resultados nos permiten por un lado, eliminar la edad como factor explicativo de la mayor frecuencia de diabetes en los pacientes VHC positivo, ya que aunque la edad de los VHC positivo diabéticos tendía a ser mayor que la de los VHC positivo que no desarrollan diabetes, la ausencia de significación estadística impide conceder importancia al factor edad en este grupo de pacientes; por otro lado, nos sugieren un comportamiento de la diabetes en los pacientes VHC negativo que se asemeja al de la diabetes tipo 2 en la población

general no trasplantada, en la que el factor edad se asocia a la aparición de diabetes.

En la gran mayoría de series con trasplantes renales como las de Vesco<sup>67</sup>, Miles<sup>69</sup>, Lee<sup>71</sup>, Lanerolle<sup>72</sup>, Sumrani<sup>73</sup>, Roth<sup>111</sup>, Rao<sup>123</sup>, Onwubalili<sup>124</sup>, Hathaway<sup>125</sup> y Hjelmesaeth<sup>126</sup>, la edad aparece como un factor asociado a la presencia de diabetes postrasplante. Midtvedt<sup>27</sup> por el contrario, no encuentra diferencias en la edad entre los trasplantes con y sin diabetes.

Por otra parte, los trabajos que estudian una posible asociación entre el VHC y la diabetes en población no trasplantada, muestran resultados variables. Así, autores como Caronia<sup>19</sup>, Fraser<sup>31</sup>, Mason<sup>43</sup>, Mehta<sup>49</sup>, Petit<sup>57</sup>, Mangia<sup>60</sup>, encuentran en el análisis de regresión multivariable en sus respectivas series, que la edad es un factor de riesgo independiente asociado a la diabetes. Además, al comparar dentro del conjunto de pacientes VHC positivo los diabéticos con no diabéticos, Fraser<sup>31</sup>, Grimbert<sup>42</sup>, Zein<sup>45</sup> y Petit<sup>57</sup> encuentran que los diabéticos son significativamente mayores; sin embargo, Uzunalimoglu<sup>39,40</sup> o Knobler<sup>50</sup>, de acuerdo a nuestros resultados, no encuentran diferencias entre ambos grupos. Si la comparación se establece dentro de los diabéticos entre VHC positivo y VHC negativo, Grimbert<sup>42</sup>, El-Zayadi<sup>47</sup>, Ozyilkan<sup>51</sup>, Gray<sup>53</sup>, Petit<sup>57</sup> y Sotiropoulos<sup>62</sup>, no encuentran diferencias respecto a la edad; mientras Simó<sup>55</sup> y Soma<sup>58</sup>, si encuentran diferencias pero, a diferencia de nuestros resultados, la edad fue significativamente superior en los diabéticos VHC positivo.

### **5.2.1.3. Obesidad**

Nuestra serie muestra diferencias respecto a los marcadores de sobrepeso entre diabéticos según sean VHC positivo o negativo. Así, los diabéticos VHC negativo tienen un peso en el momento del trasplante significativamente mayor y un índice de masa corporal también más elevado, aunque en el límite de la significación. Después, tanto en el momento del diagnóstico de la diabetes como en el momento de estudio, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas, el peso e índice de masa corporal persisten más elevados en los diabéticos VHC negativo. También es este grupo el que tiene mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso, es decir, con un índice de masa corporal superior a 25. Al comparar los grupos de pacientes VHC positivo con y sin diabetes, no se observaron diferencias en ninguno de los parámetros de obesidad analizados.

De nuevo, a la vista de estos resultados, podríamos extraer un comportamiento fisiopatológico diferente entre los dos grupos de diabéticos, así en los diabéticos VHC negativo la obesidad parece jugar un papel importante al igual que en la población general y además, en el grupo de diabéticos VHC positivo nos permiten descartar la obesidad como factor asociado a la mayor frecuencia de diabetes en este grupo.

No obstante, podría argumentarse que aunque nuestros pacientes diabéticos VHC positivo son más delgados que los diabéticos VHC negativo en el momento del trasplante, después ganan peso hasta hacer desaparecer esta diferencia en el momento del estudio, lo que podría ser un factor coadyuvante al

desarrollo de la diabetes. Pero a esto hay que oponer que el grupo control VHC positivo no diabético tenía pesos al trasplante y al estudio comparables, es decir, ganó peso en la misma proporción al grupo diabético VHC positivo sin desencadenar diabetes. Esto tiende a indicar que la ganancia de peso no es un factor decisivo en la presentación de diabetes mellitus en el paciente VHC positivo, sin que podamos descartar no obstante, que sea un factor permisivo cuando existan otros factores descompensantes.

En las series con trasplantes renales analizadas, solo Roth<sup>111</sup> encuentra el peso como factor significativo asociado a diabetes postrasplante, el resto como Von Kiparski<sup>66</sup>, Lee<sup>71</sup>, Sumrani<sup>73</sup>, Rao<sup>123</sup> o Saxena<sup>127</sup>, no encuentran asociación de la diabetes postrasplante con los parámetros de obesidad.

De igual forma, en las series comunicadas con población no trasplantada, la mayoría no encuentran la obesidad como factor asociado a la prevalencia de diabetes en pacientes VHC positivo. De esta manera, El-Zayadi<sup>47</sup>, Ozyilkan<sup>41,51</sup>, Gray<sup>53</sup> o Sotiropoulos<sup>62</sup>, no observan diferencias en el peso o índice de masa corporal entre diabéticos VHC positivo y diabéticos VHC negativo. Por otro lado, Grimbirt<sup>42</sup> de acuerdo a nuestros resultados, obtiene un menor porcentaje de pacientes con obesidad entre los diabéticos VHC positivo que entre los diabéticos VHC negativo. Al comparar dentro de los pacientes VHC positivo los diabéticos y no diabéticos, Zein<sup>44,45</sup> y Knobler<sup>50</sup>, no encuentran diferencias respecto a estos parámetros, mientras Petit<sup>57</sup> obtiene en su serie un índice de masa corporal significativamente superior en los VHC positivo diabéticos. En un

análisis multivariable, Mangia<sup>60</sup> no encuentra el índice de masa corporal como factor de riesgo de diabetes, sin embargo Petit<sup>57</sup> obtiene el resultado contrario.

Resalta en la gran mayoría de estos estudios, que la obesidad no se relaciona con la diabetes, cuando en la población general es de sobra conocido el impacto que ésta ejerce sobre la diabetes tipo 2. Debemos tener en cuenta que los estudios mencionados no son representativos de la población general ya que están basados en muestras formadas por pacientes trasplantados o pacientes con hepatopatías de diverso origen. En este sentido, destaca el análisis realizado por Mehta<sup>49</sup> con 9822 sujetos, una muestra representativa de la población general, donde el índice de masa corporal aparece como factor de riesgo independiente para la diabetes, tanto mayor cuanto más elevado sea ese índice.

#### ***5.2.1.4. Historia familiar de diabetes***

Nuestros análisis no muestran la historia familiar positiva como factor asociado a la aparición de diabetes, ya que no encontramos diferencias entre los tres grupos estudiados, ni al compararlos según presencia o no de VHC, ni conforme a la presencia o no de diabetes; e incluso, el grupo no diabético presenta un porcentaje superior a los grupos diabéticos de historia familiar en primer grado positiva, teniendo siempre en cuenta que éste puede ser un dato no del todo bien filiado.

En las series de trasplantes renales observamos resultados variables respecto a la influencia de este factor en la diabetes postrasplante. Autores como

Midtvedt<sup>27</sup>, Von Kiparski<sup>66</sup>, Vesco<sup>67</sup>, Miles<sup>69</sup>, Lee<sup>71</sup>, Roth<sup>111</sup>, Onwubalili<sup>124</sup> o Saxena<sup>127</sup>, no observan asociación entre la historia familiar y la aparición de diabetes después del trasplante renal. Por el contrario, autores como Lanerolle<sup>72</sup>, Sumrani<sup>73</sup>, Hathaway<sup>125</sup> o Hjelmesaeth<sup>126</sup>, encuentran la historia familiar significativamente más frecuente en aquellos trasplantados que desarrollan diabetes. Ekstrand<sup>26</sup> y Marroni<sup>130</sup> encuentran, aunque sin diferencias significativas, mayor porcentaje de pacientes con historia familiar positiva en los trasplantes renales y hepáticos respectivamente, que desarrollan diabetes.

En las series con población no trasplantada, los resultados también son variables. Mehta<sup>49</sup> y Petit<sup>57</sup> encuentran una asociación entre historia familiar y diabetes; por el contrario, Mangia<sup>60</sup> no encuentra la historia familiar como factor de riesgo para la diabetes. Al establecer comparaciones entre diabéticos según su serología VHC, El-Zayadi<sup>47</sup>, de acuerdo con nuestros resultados, no encuentra diferencias entre ellos respecto a la historia familiar; sin embargo, al comparar dentro de los pacientes VHC positivo aquellos con y sin diabetes, Zein<sup>44,45</sup>, Knobler<sup>50</sup> y Petit<sup>57</sup> encuentran, a diferencia de nuestros resultados, una prevalencia significativamente superior de historia familiar en los diabéticos.

#### ***5.2.1.5. Enfermedad renal y tiempo en diálisis***

Respecto a la etiología de la insuficiencia renal, solo realizamos un análisis descriptivo ya que los grupos presentaban diferencias significativas de edad y, como sabemos, las causas de insuficiencia renal varían

significativamente con la edad. Observamos en nuestra serie una mayor frecuencia de glomerulonefritis en el grupo VHC positivo no diabético, de poliquistosis renal del adulto en el grupo diabético VHC negativo y de nefropatía intersticial en el grupo diabético VHC positivo.

Miles<sup>69</sup> y Sumrani<sup>73</sup> tampoco hacen comparaciones estadísticas pero describen en sus respectivas series, la hipertensión arterial como etiología más frecuente de insuficiencia renal en los trasplantados que desarrollan diabetes, seguida de la glomerulonefritis. Ruas<sup>131</sup> encuentra la causa no filiada seguida de la poliquistosis renal como etiologías más frecuentes entre los pacientes con diabetes postrasplante. Vesco<sup>67</sup> sí realiza comparación estadística y encuentra una significativa mayor prevalencia de nefropatía intersticial en el grupo de trasplantes con diabetes y de glomerulonefritis en el grupo no diabético, sin embargo hay que tener en cuenta que entre estos grupos había diferencia de edad, por lo que los resultados pueden estar influenciados por ella.

En cuanto al tiempo de estancia en diálisis previo a la realización del trasplante renal, encontramos en nuestros grupos diferencias significativas debido a que ambos grupos de pacientes VHC positivo, diabéticos y no diabéticos, tienen una estancia en diálisis muy superior a los VHC negativo. Esta diferencia es debida al incremento de riesgo de infección por el VHC conforme aumenta el tiempo de estancia en diálisis. No observamos sin embargo, diferencias en este factor entre los VHC positivo que desarrollan diabetes y los que no la desarrollan.



Vesco<sup>67</sup> encuentra cierta tendencia en los trasplantes renales con diabetes postrasplante a permanecer mas tiempo previo en diálisis, no obstante no alcanza diferencia significativa respecto a los no diabéticos.

#### **5.2.1.6. Genotipo VHC**

En nuestros resultados, no observamos diferencias notables entre los pacientes trasplantados VHC positivo que desarrollan o no diabetes postrasplante. En ambos grupos el genotipo 1b fue el más frecuente, al igual que también lo es en nuestra población general.

En los estudios en población no trasplantada, de acuerdo a nuestros resultados, Zein<sup>44,45</sup> y Petit<sup>57</sup> tampoco encuentran en sus estudios diferencias en el genotipo viral entre diabéticos y no diabéticos VHC positivo, siendo el 1b el más frecuente en los diabéticos. Rudoni<sup>56</sup> encuentra el genotipo 1b en el 75% de su grupo VHC positivo con diabetes, pero éste es el genotipo predominante en la población francesa. Knobler<sup>50</sup> encuentra una prevalencia del genotipo 1b significativamente superior en el grupo diabético respecto al no diabético y Mason<sup>43</sup> encuentra una prevalencia del genotipo 2a en los diabéticos VHC positivo significativamente superior a la población local y nacional y una menor frecuencia del genotipo 1a. Por otro lado, Konrad<sup>15</sup> no encuentra ninguna correlación entre el genotipo viral y los parámetros de tolerancia a la glucosa en pacientes con hepatopatía por VHC.

### 5.2.2. Factores genéticos e inmunológicos

Se ha sugerido en numerosas ocasiones la posibilidad de que factores genéticos como ciertos antígenos HLA o mecanismos de autoinmunidad fueran, sino los responsables, al menos asociados a la mayor prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes VHC positivo. A este respecto, es conocida cierta predisposición genética en la diabetes mellitus, siendo probada la asociación de la diabetes tipo 1 con ciertos antígenos HLA. Por otro lado, también son conocidas las manifestaciones extrahepáticas del VHC y su asociación a ciertos eventos autoinmunes o a la aparición de diversos autoanticuerpos sin enfermedad autoinmune; así, Pawlotsky<sup>91</sup> encuentra la presencia de autoanticuerpos diversos en el 41% de los pacientes con hepatopatía por VHC y significativamente superior a la encontrada en pacientes con hepatopatía no VHC.

#### 5.2.2.1. Autoanticuerpos

En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en la prevalencia de autoanticuerpos entre los diabéticos VHC positivo y negativo, siendo en ambos grupos los anticuerpos antiinsulina seguidos de los antiperoxidasa tiroideos los más frecuentemente encontrados. La elevada prevalencia de anticuerpos antiinsulina en los dos grupos diabéticos y significativamente superior al grupo no diabético, en el que ningún paciente presentaba estos anticuerpos, puede ser explicada por el alto porcentaje de pacientes en ambos grupos en tratamiento con insulina exógena. También

destacamos que ningún paciente de nuestra serie presentaba anticuerpos antiislotes pancreáticos y que las elevaciones de anticuerpos, en los casos en que existían, eran de leves a moderadas, no existiendo en general elevaciones importantes de los mismos.

En esta misma línea están los resultados de varios autores con series de población no trasplantada como Grimbert<sup>42</sup>, El-Zayadi<sup>47</sup> o Piquer<sup>104</sup> que no encuentran diferencias significativas en la prevalencia de autoanticuerpos, incluidos diversos antígenos pancreáticos, ni al comparar entre diabéticos VHC positivo y negativo ni entre pacientes VHC positivo con y sin diabetes.

Estos resultados, junto a los obtenidos por nosotros, descartarían en principio la hipótesis de un mecanismo autoinmune inducido por el VHC y dirigido contra las células pancreáticas como el causante de la diabetes mellitus en este grupo de pacientes.

Por otra parte, la prevalencia de autoanticuerpos en nuestra serie es similar a la reportada por Mason<sup>43</sup>, que encuentra autoanticuerpos en el 28% de los diabéticos VHC positivo, siendo los antiinsulina los más frecuentes y estando todos ellos en tratamiento con insulina. Resultados variables encuentran otros autores como Günsar<sup>18</sup>, Di Cesare<sup>103</sup>, Ando<sup>132</sup> o Harman-Boehm<sup>133</sup> en la prevalencia de autoanticuerpos en pacientes diabéticos VHC positivo, pero casi todos ellos presentan una prevalencia de anticuerpos pancreáticos, antiGAD y/o antiislotes, del 0%.

Rostaing<sup>134</sup> observa en un grupo de trasplantados renales con hepatopatía por VHC, un incremento significativo en la prevalencia de diversos autoanticuerpos después del trasplante (93.4%), respecto al periodo pretrasplante (20%).

La diferencia más marcada que encontramos entre nuestra serie y la de los autores mencionados es la mayor prevalencia en la nuestra, de anticuerpos antitiroideos y en concreto los antiperoxidasa, presentes en más del 25% de cada grupo. No obstante, no se conoce el porcentaje de estos anticuerpos en la población general.

#### **5.2.2.2. HLA**

En general, no observamos diferencias destacables entre los distintos grupos de nuestro estudio respecto a la distribución de frecuencias de los antígenos HLA, ni tampoco al compararlos con un grupo control representativo de nuestra población local. Aunque se pueden apreciar frecuencias aparentemente distintas en algunos antígenos HLA, en ningún caso alcanzan significación estadística, dentro de una sistemática de comparaciones múltiples, que permita descartar que estas diferencias sean debidas exclusivamente al azar.

Los antígenos HLA conocidos por su asociación positiva con la diabetes mellitus tipo 1 son el B8, B15, DR3 y DR4 y por su asociación negativa el B7 y DR2. Ninguno de estos antígenos mostró en nuestros resultados diferencias notables entre los grupos del estudio ni respecto al grupo control.

En las series con pacientes trasplantados, David<sup>135</sup> comunica una correlación significativa entre el HLA A28 y la aparición de diabetes postrasplante renal. Von Kiparski<sup>66</sup> encuentra una prevalencia del HLA B8 significativamente mayor en el grupo de trasplantados renales que desarrollan diabetes, si bien consideran que puede ser un hallazgo casual por tratarse de un grupo de estudio demasiado pequeño. Igual opina Hjelmesaeth<sup>126</sup> al encontrar la misma diferencia pero con el HLA B27. Sumrani<sup>73</sup> encuentra una prevalencia de los HLA A30 y Bw42 significativamente superior en los trasplantes renales con diabetes postrasplante. Hathaway<sup>125</sup> encuentra el HLA A26 como factor independiente asociado a la diabetes postrasplante. Lee<sup>71</sup> encuentra aumentada de forma significativa la prevalencia de HLA B15 en los trasplantados que desarrollan diabetes. Por el contrario, otros autores como Vesco<sup>67</sup>, Rao<sup>123</sup> y Saxena<sup>127</sup>, de acuerdo con nuestros resultados, no encuentran una asociación entre los antígenos HLA y el desarrollo de diabetes postrasplante renal.

En los estudios con población no trasplantada, Grimbert<sup>42</sup> y Zein<sup>44,45</sup> no encuentran en sus respectivas series, diferencias en los antígenos HLA conocidos por su asociación con la diabetes tipo 1 entre los pacientes VHC positivo que desarrollan diabetes y los que no. Por otro lado, Dick<sup>136</sup> estudia concretamente la asociación de los antígenos HLA con la aparición de diabetes mellitus en pacientes VHC positivo y encuentra que el antígeno HLA DRB5\*0101 DQ0602 está significativamente asociado a la presencia de diabetes en estos pacientes.

A la vista de todos estos datos podemos comprobar que no existen unos resultados consistentes en la literatura para poder concluir ninguna asociación entre determinados antígenos HLA y la diabetes postrasplante y menos aún para establecer diferencias entre ellos en función de la positividad de anticuerpos frente al VHC.

### **5.2.3. Función y lesión hepática**

En nuestro estudio, como es lógico, los pacientes diabéticos VHC positivo tenían una función hepática significativamente peor en el momento del estudio y en el momento del diagnóstico de la diabetes que los diabéticos VHC negativo, y ésta se manifiesta tanto por las transaminasas y GGT, como por el grado de alteración de la bioquímica hepática, todos ellos mas elevados en dicho grupo. Igualmente, los pacientes diabéticos VHC positivo tuvieron una significativa peor evolución de la función hepática desde el trasplante hasta la fecha de estudio.

Respecto a los hallazgos de las biopsias hepáticas, éstas solo se realizaron en aquellos pacientes diabéticos VHC positivo y el 50% de ellos presentaban una hepatitis crónica. No pudimos establecer el índice de actividad histológica en ellas por ser un dato recogido de forma retrospectiva, ya que las biopsias no se realizaron en el momento del estudio sino en diferentes tiempos desde la entrada del paciente en programa de diálisis y de la evolución postrasplante, con una media de siete años antes de la fecha de estudio. Así pues, los datos histológicos

de nuestro estudio no pueden ser interpretados correctamente ya que la afectación histológica producida por el VHC habrá sufrido con casi total seguridad, algún grado de variación a lo largo de este tiempo y los aportamos por tanto, como mera información añadida.

Resultados similares se obtienen en distintas series de población no trasplantada como las de Mason<sup>43</sup>, Ozyilkan<sup>41,51</sup>, Gray<sup>53</sup>, Simó<sup>55</sup>, Soma<sup>58</sup> o Sotiropoulos<sup>62</sup>, que hallan también una peor función hepática, manifestada por unas transaminasas significativamente más elevadas, en los diabéticos VHC positivo respecto a los diabéticos VHC negativo; en aquellas que se practicó biopsia hepática, el resultado mayoritario en los diabéticos VHC positivo fue la cirrosis. Por el contrario, Grimbert<sup>42</sup> o El-Zayadi<sup>47</sup> no encuentran en sus estudios diferencias entre diabéticos con y sin VHC, en cuanto al grado de función hepática o al hallazgo de cirrosis en la biopsia.

En nuestra serie, también hemos encontrado diferencias significativas en la función hepática entre el grupo de pacientes VHC positivo diabético y el grupo VHC positivo no diabético, de forma que los diabéticos tienen una peor situación hepática en el momento del estudio, manifestada por unas transaminasas más elevadas y una peor evolución de la función hepática desde el trasplante hasta el momento del estudio, ésta última con una diferencia muy significativa. De manera que todos los pacientes diabéticos VHC positivo tienen afectada la función hepática a lo largo de la evolución del trasplante y además está afectada de una forma más severa, perteneciendo a este grupo los pacientes con el

máximo grado de afectación hepática. Respecto a las biopsias no existían diferencias significativas entre los grupos, teniendo en cuenta lo comentado acerca del momento en que éstas se realizaron y que no se disponía de ellas en todos los pacientes.

Estos resultados, a diferencia de los obtenidos al comparar los diabéticos según serología VHC, son inesperados y sorprendentes puesto que los dos grupos comparativos están infectados por el VHC. Esto nos lleva a plantearnos la posibilidad de que sea la lesión hepática producida por el VHC a lo largo de la evolución del trasplante renal, la que supone un factor de riesgo asociado a la mayor prevalencia de diabetes postrasplante en los pacientes VHC positivo.

A diferencia de nuestros resultados, Fraser<sup>31</sup>, Grimbert<sup>42</sup>, Knobler<sup>50</sup> y Petit<sup>57</sup>, en sus respectivas series con población no trasplantada, no encuentran diferencias en los niveles de transaminasas entre los pacientes VHC positivo con y sin diabetes. Sin embargo, mientras Fraser<sup>31</sup> no encuentra tampoco diferencias entre ambos grupos en los hallazgos de la biopsia hepática, Grimbert<sup>42</sup> encuentra en las biopsias una prevalencia de cirrosis significativamente mayor en el grupo diabético y un índice de actividad de Knodell (que mide el grado de inflamación y fibrosis), también superior en este grupo con una diferencia al límite de la significación ( $p=0.05$ ), pero sin diferencias en el grado de esteatosis. Por otro lado, Knobler<sup>50</sup> y Petit<sup>137</sup> en sus estudios, encuentran también diferencias significativas en los hallazgos histológicos de forma que el grupo VHC positivo con diabetes presentaba mayor actividad inflamatoria, mayor grado de fibrosis y



más esteatosis que los VHC positivo no diabéticos. Además, Petit<sup>137</sup> encuentra en el análisis multivariable la fibrosis grado 4 como factor independiente de riesgo asociado a la diabetes.

De estos últimos trabajos mencionados podríamos concluir, por un lado, la falta de correlación entre los parámetros bioquímicos e histológicos hepáticos, de forma que diferencias significativas en la biopsia no se tradujeron en diferencias en las transaminasas; y por otro lado, la posibilidad de que el desarrollo de diabetes en pacientes VHC positivo esté relacionada con la severidad de la lesión hepática aún incluso no estando presente la cirrosis, de forma que el VHC sería capaz de acelerar los mecanismos de alteración del metabolismo de la glucosa antes de llegar al estadio cirrótico.

Existen otros autores que analizan la posible relación entre el grado de lesión histológica hepática, algunos independientemente de la serología viral, y la aparición de diabetes, con resultados divergentes. Así, mientras un gran número de ellos como Lonardo<sup>10</sup>, Günsar<sup>18</sup>, Ozyilkan<sup>41</sup>, Mason<sup>43</sup>, Isla-Rodríguez<sup>46</sup> y Mangia<sup>60</sup>, encuentran una prevalencia de diabetes significativamente mayor en los pacientes con cirrosis que en aquellos con hepatopatías menos severas, otros como Kingston<sup>11</sup> no observan tal diferencia.

Por su parte, Allison<sup>34</sup>, Uzunalimoglu<sup>39,40</sup> y Mangia<sup>60</sup> no encuentran diferencias en la severidad de la cirrosis, valorada mediante la clasificación de Child-Pugh, entre los pacientes con cirrosis VHC positivo con y sin diabetes, ni encuentran la severidad de ésta como factor de riesgo para la diabetes; mientras,

Caronia<sup>19</sup> sí encuentra dicha asociación, de forma que la prevalencia de diabetes aumenta conforme lo hace el grado de Child-Pugh y éste aparece en el análisis multivariable como factor asociado a diabetes. Por otro lado, Mason<sup>43</sup> no encuentra en el análisis multivariable, la cirrosis como factor de riesgo independiente para la diabetes y por el contrario, Caronia<sup>19</sup> y Mangia<sup>60</sup> sí la encuentran significativamente asociada.

Del conjunto de estos trabajos se deduce que en general sí parece existir una mayor prevalencia de diabetes a mayor afectación hepática y aún existiendo algunos trabajos en contra de esto, lo que parece claro es que existen los suficientes datos como para no descartar de ningún modo la severidad de la lesión producida por el VHC, como factor de peso en la fisiopatología de la diabetes.

No obstante, quedaría por determinar para un mismo grado de lesión hepática porqué, según algunos trabajos, la prevalencia de diabetes es mayor en la hepatopatía por VHC que en otras hepatopatías. A este respecto cabe señalar varios aspectos de los trabajos hasta ahora referidos.

Primero, la mayoría de ellos no se apoyan en criterios propiamente histológicos para determinar la severidad de la lesión sino que lo hacen basándose en la clasificación de Child-Pugh, basada a su vez en parámetros clínicos y bioquímicos, y ya hemos comentado la falta de correlación existente entre éstos y los datos histológicos.

Segundo, los que sí se apoyan en datos histológicos, la gran mayoría lo hacen basándose en las antiguas clasificaciones de grandes grupos histológicos como hepatitis crónica activa o persistente y cirrosis; siendo muy pocos los que para cada grupo histológico, a su vez establecen el grado de lesión en función del índice de actividad histológica, teniendo por tanto en cuenta el grado de inflamación, fibrosis, necrosis o esteatosis. De hecho, los estudios de Grimbert<sup>42</sup>, Knobler<sup>50</sup> y Petit<sup>137</sup> que sí utilizan esta valoración histológica, encuentran un mayor grado de actividad inflamatoria, fibrosis y/o esteatosis asociada a la diabetes en los pacientes VHC positivo.

Tercero, la mayor parte de los estudios utilizan como grupo comparativo a pacientes con hepatopatía por VHB, siendo conocido que la infección por el VHC es más propensa a la cronicidad que la infección por VHB y además, en ellos no se estudia si a igualdad de grupo histológico mayor, hepatitis crónica o cirrosis, existen diferencias en las lesiones histológicas específicas entre ellos. En este sentido, hay que destacar varios autores que demuestran la presencia de hallazgos histológicos asociados significativamente al VHC en comparación a otras hepatopatías. Así, Czaja<sup>138</sup> o Lefkowich<sup>139</sup> encuentran lesiones histológicas significativamente más frecuentes en las muestras hepáticas procedentes de pacientes VHC que en las de pacientes VHB, como son la lesión de conductos biliares, los agregados de linfocitos y la esteatosis. Destacamos también los trabajos de Uzunalimoglu<sup>39</sup> y de Zein<sup>45</sup> donde utilizan también como grupo

control la hepatopatía alcohólica y con ésta no hubo sin embargo, diferencias significativas en la prevalencia de diabetes respecto a la hepatopatía por VHC.

Igualmente hay que resaltar trabajos como los de Petit<sup>137</sup>, Wong<sup>140</sup> o Hourigan<sup>141</sup> que demuestran una correlación significativa entre el grado de esteatosis hepática y el de fibrosis y, para los dos últimos autores, entre la inflamación portal y el grado de fibrosis.

A su vez, se ha argumentado que la esteatosis hepática podría ser el resultado de un efecto citopático directo del VHC, producido por la sobreexpresión en el hígado de la proteína core del virus que promovería a su vez la acumulación de triglicéridos en el hepatocito. Esta teoría es apoyada por los trabajos de Fujie<sup>142</sup> y Moriya<sup>143</sup>, que encuentran de forma significativa la proteína core intrahepática del VHC, como marcador de riesgo de esteatosis.

Teniendo en cuenta todos estos datos, una posible teoría sería que para un mismo grado de afectación clínica y bioquímica por los virus de la hepatitis B y C, existen determinadas lesiones histológicas más frecuentes y más severas en el VHC, con un mayor componente de esteatosis que ha su vez conllevaría a un mayor grado de fibrosis, la cual constituye por sí misma un factor de riesgo para la diabetes. Ésto se refuerza si tenemos en cuenta los resultados de Morales<sup>144</sup>, que observa que más del 50% de los trasplantados renales VHC positivo tienen una afectación histológica hepática severa correspondiente a hepatitis crónica o cirrosis confirmadas con biopsia.

También, Fabris<sup>145</sup> describe diferencias en el mecanismo de lesión hepática producido entre el VHB y el VHC que se reflejan en los distintos niveles de citokinas circulantes entre ellos. Igualmente, Knobler<sup>50</sup> también apoya la teoría de las citokinas, que aumentan con relación a la severidad de la hepatitis, y dada la relación existente entre el grado de inflamación y fibrosis y de ésta última con la diabetes, las citokinas podrían finalmente estar implicadas en la mayor prevalencia de diabetes en los pacientes VHC positivo.

Tampoco se descarta el papel del factor de necrosis tumoral, encontrado en mayores concentraciones en la infección por VHC que por VHB<sup>146</sup>, como implicado en la aparición de diabetes en estos pacientes ya que este factor ha sido relacionado directamente con el grado de resistencia a la insulina<sup>147</sup>.

Por último, destacamos el trabajo de Gürsoy<sup>75</sup> con trasplantados renales que encuentra una prevalencia de diabetes mellitus postrasplante menor en aquellos pacientes VHC positivo tratados con interferón (7.1%) que en aquellos VHC positivo no tratados (25%), siendo la de los primeros muy similar a la de los pacientes VHC negativo (8.7%), lo que nos inclina a pensar que el interferón produce una mejoría de las lesiones hepáticas y disminuye la carga viral con la consiguiente mejoría en el metabolismo de la glucosa. Igualmente, Baid<sup>65</sup> observa en trasplantes hepáticos VHC positivo con diabetes postrasplante sometidos a terapia antiviral, que en los que se normalizan los test de función hepática y se reduce la viremia, también describen una marcada mejoría en el control glucémico.

Estos últimos resultados también irían a favor de la lesión hepática como factor fundamental en la aparición de diabetes postrasplante en pacientes VHC positivo, aunque no descartarían la disminución de un posible efecto del VHC en la función de las células beta, una vez reducida la carga viral por el interferón.

También quedaría finalmente por determinar, porqué aparecen más diabetes postrasplante hepático en la hepatopatía por VHC. Aunque podría explicarse por la recurrencia de ésta en la mayoría de los casos y generalmente de forma rápida, quedaría la duda de si alcanzan tan pronto la lesión hepática suficiente como para provocar la aparición de la diabetes.

#### **5.2.4. Función renal, parathormona y depósitos de hierro**

Estos tres factores son conocidos por su influencia, cuando presentan alteraciones, en el metabolismo de la glucosa. Dado que la población de nuestro estudio está constituida por pacientes trasplantados renales y muchos de ellos tienen infección por el VHC, es muy probable que estos factores puedan estar alterados en nuestra serie por lo que se incluyen en el análisis detallado a continuación.

##### ***5.2.4.1. Función renal e hiperparatiroidismo***

En la insuficiencia renal existen múltiples alteraciones en el metabolismo de la glucosa como resistencia periférica a la insulina, descenso en el

aclaramiento de insulina con alargamiento de su vida media o un déficit en la secreción de insulina mediado por un hiperparatiroidismo secundario, a menudo coexistente, a través de un aumento en el calcio citosólico de las células pancreáticas<sup>148,149</sup>.

Nuestros análisis, no muestran diferencias entre diabéticos VHC positivo y diabéticos VHC negativo respecto a la función renal o a los niveles de parathormona, ni en el momento de inicio de la diabetes, ni en el momento del estudio. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas al comparar estos parámetros entre el grupo VHC positivo con diabetes y el grupo VHC positivo sin diabetes.

En trabajos publicados con series de trasplantes renales, autores como Ekstrand<sup>26</sup>, Midtvedt<sup>27</sup>, Sumrani<sup>73</sup> o Hjelmesaeth<sup>126</sup>, de acuerdo a nuestros resultados, no observan diferencias en la función renal entre los trasplantados que desarrollan diabetes y los que no resultan diabéticos; otros como Rao<sup>123</sup>, no encuentran la función renal del injerto como factor de riesgo para la diabetes postrasplante tras un análisis de regresión. Por el contrario, Onwubalili<sup>124</sup> obtiene una función del injerto renal significativamente peor en aquellos que desarrollan diabetes y Miles<sup>69</sup> observa un creatinina plasmática a los cinco años del trasplante más elevada en los que resultan diabéticos.

En las series de población no trasplantada, los grupos de El-Zayadi<sup>47</sup> y de Soma<sup>58</sup> no encuentran diferencias en la creatinina plasmática entre diabéticos VHC positivo y diabéticos VHC negativo.

#### 5.2.4.2. Depósitos de hierro

La sobrecarga de hierro es un hallazgo frecuente en los pacientes con hepatopatía por VHC, además la relación existente entre la sobrecarga férrica y la diabetes es evidente en la hemocromatosis. Así pues, una asociación entre el VHC y la diabetes podría ser posible a través de la sobrecarga de hierro en el organismo. Los mecanismos a través de los cuales el hierro alteraría el metabolismo de la glucosa serían a través de una resistencia periférica a la insulina por el depósito de hierro en los tejidos donde ella actúa, o a través de un depósito de hierro en el páncreas, lesionándolo<sup>150-152</sup>.

Nuestra serie presenta diferencias significativas en los niveles de ferritina pero en el sentido inverso al esperado, ya que éstos estaban mas elevados en los pacientes VHC positivo sin diabetes que en los pacientes VHC positivo diabéticos, sin que a priori encontremos justificación para éste hallazgo que puede ser debido al azar o a la presencia en este grupo de un paciente con hemosiderosis, destacando que el único paciente con datos de hemosiderosis en la biopsia no desarrolló diabetes. Si comparamos los niveles de ferritina entre diabéticos según sean VHC positivo o negativo, no encontramos diferencias ni en el momento del diagnóstico de la diabetes ni en el momento del estudio.

En los trabajos revisados encontramos resultados variables. Así, Hernández<sup>98</sup> encuentra unos niveles de ferritina significativamente más elevados dentro los pacientes VHC positivo en aquellos que resultaron diabéticos y Garrido<sup>153</sup> encuentra mayores niveles de ferritina en los pacientes cirróticos VHC



positivo que en los cirróticos VHC negativo, siendo los primeros los que desarrollaron diabetes con mayor frecuencia en esta serie.

Por el contrario, Labropoulou-Karatza<sup>48</sup> no encuentra diferencias en los niveles de ferritina dentro de un conjunto de pacientes con beta-talasemia, entre los VHC positivo y negativo ni entre los diabéticos y no diabéticos en conjunto.

Petit<sup>137</sup>, en el análisis histológico de biopsias hepáticas, no encuentra diferencias en el grado de depósitos férricos en el hígado entre diabéticos y no diabéticos.

Nuestros resultados descartan en principio la función renal, el hiperparatiroidismo o la sobrecarga de hierro como factores asociados al incremento de prevalencia de diabetes postrasplante en los pacientes VHC positivo.

#### **5.2.5. Inmunosupresión, rechazos y otros tratamientos**

La inmunosupresión y el número de episodios de rechazo agudo son factores conocidos por su influencia en el desarrollo de diabetes mellitus después del trasplante. Igualmente, existen otros fármacos comúnmente empleados en estos pacientes como son los betabloqueantes o los diuréticos cuya capacidad para afectar el metabolismo de la glucosa también es sobradamente conocida.

### **5.2.5.1. Inmunosupresión**

En nuestro estudio, a la vista de los resultados, la inmunosupresión no parece jugar un papel prioritario responsable de la mayor prevalencia de diabetes en aquellos pacientes trasplantados VHC positivo que en aquellos VHC negativo, si bien no dudamos de su influencia en la diabetes mellitus postrasplante en general. De hecho, no encontramos diferencias notables entre los grupos ni en el protocolo de inmunosupresión empleado, tanto en el postrasplante inmediato como a largo plazo, ni en el porcentaje de pacientes que recibieron globulinas antilinfocitarias o inhibidores de la calcineurina. Tampoco se observan diferencias en cuanto a la dosis media diaria de ciclosporina o tacrolimus ni en sus niveles plasmáticos. Destaca una dosis media de prednisona en el momento del estudio significativamente más baja en ambos grupos diabéticos que está motivada por una reducción programada de la misma una vez establecido el diagnóstico de diabetes.

Igualmente, no se observaron diferencias en ninguno de estos parámetros, entre diabéticos VHC positivo y diabéticos VHC negativo, pero referidos al momento en que la diabetes hace su aparición.

Las series publicadas de trasplantes renales aportan resultados muy variados. Roth<sup>111</sup> y Saxena<sup>127</sup> encuentran mayor prevalencia de diabetes postrasplante en aquellos trasplantados bajo terapia triple comparada con la doble terapia, por el contrario Von Kiparski<sup>66</sup> y Hricik<sup>154</sup> no observan tal diferencia;

tampoco Lee<sup>71</sup> o Rao<sup>123</sup> observan diferencias respecto al protocolo de inmunosupresión empleado.

Por otro lado, autores como Midtvedt<sup>27</sup>, Vesco<sup>67</sup>, Miles<sup>69</sup>, Sumrani<sup>73</sup> o Onwubalili<sup>124</sup>, no encuentran diferencias en las dosis de prednisona o ciclosporina entre aquellos trasplantados con y sin diabetes, e incluso en algunas series estas dosis resultaron más bajas en el grupo diabético; mientras otros como Lanerolle<sup>72</sup>, encuentran una dosis total de ciclosporina significativamente mas alta en los que desarrollan diabetes y Lee<sup>71</sup> o Hjelmesaeth<sup>126</sup> encuentran esta diferencia en la dosis total de prednisona. Por su parte, Rao<sup>123</sup> en un análisis de regresión no encuentra la dosis total acumulada de esteroides como factor de riesgo para diabetes postrasplante.

En estudios publicados con trasplantes hepáticos, Steinmueller<sup>28</sup>, Bigam<sup>74</sup> o Knobler<sup>77</sup> no encuentran en sus respectivas series, diferencias en la prevalencia de diabetes postrasplante entre aquellos tratados con ciclosporina y los tratados con tacrolimus. Tampoco Bigam<sup>74</sup> obtiene en el análisis multivariable la dosis acumulada de esteroides como factor independiente asociado a diabetes postrasplante.

#### ***5.2.5.2. Episodios de Rechazo***

Nuestros grupos no mostraron diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con uno o más episodios de rechazo agudo ni en el número medio de estos episodios e incluso, el grupo diabético VHC positivo presentó ambos

parámetros más descendidos respecto a los otros grupos. Por otro lado, debemos destacar como dato interesante que aquellos casos en los que se pudo establecer una clara relación entre la aparición de la diabetes y el empleo de altas dosis de esteroides, bien por tratamiento antirechazo o bien por aparecer en la primera semana postrasplante, todos ellos pertenecieron al grupo de diabéticos VHC negativo.

En la literatura, también a este respecto existen datos contradictorios puesto que en algunos trabajos como los de Miles<sup>69</sup>, Sumrani<sup>73</sup> o Saxena<sup>127</sup>, no encuentran diferencias entre los trasplantes con y sin diabetes, ni en el porcentaje de pacientes con rechazo, ni en el número de episodios; mientras en otros como los de Vesco<sup>67</sup> o Knobler<sup>77</sup>, encuentran un número de episodios de rechazo significativamente superior en aquellos pacientes diabéticos tras el trasplante renal o hepático respectivamente. Gürsoy<sup>75</sup> encuentra una mayor tasa de rechazos en el conjunto de trasplantes renales VHC positivo no tratados con interferón que son los que mayor prevalencia de diabetes obtenían en su serie.

Otros autores, a pesar de no encontrar una asociación clara entre diabetes y episodios de rechazo, comprueban que un porcentaje de las diabetes se desencadena después de la administración de bolos de esteroides como terapia antirechazo y suponen el 38% de las diabetes en la serie de Von Kiparski<sup>66</sup>, el 27% en la de Rao<sup>123</sup> o el 25% en la de Saxena<sup>127</sup>. Por su parte, Hjelmesaeth<sup>126</sup> encuentra una mayor prevalencia de tratamiento antirechazo en los diabéticos postrasplante.

En el análisis multivariable, Baid<sup>65</sup> obtiene los bolos de metilprednisolona como factor independiente asociado a diabetes postrasplante hepático; por el contrario, Bigam<sup>74</sup> no encuentra los episodios de rechazo como factor de riesgo para diabetes postrasplante hepático y Rao<sup>123</sup> no encuentra ni el número de rechazos ni los bolos de esteroides como factores de riesgo para diabetes tras el trasplante renal.

En nuestra experiencia, no consideramos que los episodios de rechazo sean responsables de la mayor prevalencia de diabetes mellitus en los trasplantados VHC positivo y sin embargo su tratamiento, es decir, las dosis elevadas de esteroides, si parecen jugar un cierto papel en el desencadenamiento de la diabetes en los pacientes VHC negativo.

#### **5.2.5.3. Otros tratamientos**

Respecto al tratamiento con betabloqueantes y/o diuréticos, fármacos conocidos por su capacidad de alterar el metabolismo de la glucosa, en nuestra serie no apreciamos diferencias significativas entre los grupos, ni en el momento del diagnóstico de la diabetes, ni en el momento del estudio.

De acuerdo a nuestros resultados, Midtvedt<sup>27</sup> y Sumrani<sup>73</sup> no encuentran tampoco diferencias en cuanto al tratamiento con ambos fármacos entre los trasplantes renales con diabetes postrasplante y los no diabéticos.

Por otro lado, Hjelmesaeth<sup>126</sup> no observa diferencias respecto al tratamiento con betabloqueantes, pero sí encuentra un porcentaje de pacientes

significativamente superior en tratamiento con furosemida entre aquellos con diabetes postrasplante, si bien éste desaparecía como factor de riesgo en el análisis multivariable.

### 5.3. CARACTERISTICAS DIFERENCIALES DE LA DIABETES EN PACIENTES VHC POSITIVO

En todos los trabajos que analizan y encuentran una asociación entre diabetes y VHC, éste se asoció a una diabetes con comportamiento clínico típico de diabetes mellitus tipo 2, no encontrándose ninguna asociación entre el VHC y la diabetes tipo 1<sup>155</sup>. En nuestra serie, todos los casos de diabetes postrasplante, independientemente de la serología VHC, fueron fenotípicamente semejantes a la diabetes tipo 2.

Es interesante destacar el momento de la evolución postrasplante en que la diabetes se pone de manifiesto en nuestros grupos, de forma que en los pacientes VHC negativo ésta aparece más precozmente, mientras en los VHC positivo tarda el doble de tiempo en hacer su aparición (24 y 50 meses postrasplante respectivamente), si bien esta diferencia no alcanza significación estadística ( $p=0.08$ ).

Si a este dato añadimos el que 5 de los 7 casos de diabetes de aparición en el primer mes postrasplante, pertenecen al grupo VHC negativo y el que todos los casos relacionados con dosis alta de esteroides también pertenecen al grupo VHC negativo, podríamos pensar en unas características diferentes entre ambos tipos de diabetes.

Así, en los pacientes VHC negativo predomina una diabetes de aparición más precoz después del trasplante y por tanto muy posiblemente relacionada con

la inmunosupresión, mientras en los pacientes VHC positivo la diabetes sufre un periodo de desarrollo mas lento y posiblemente esta alteración en el metabolismo de la glucosa sea más independiente de la inmunosupresión y del trasplante en sí y más relacionado con la lesión hepática producida por el virus. En este sentido, Hathaway<sup>125</sup> también describe dos tipos diferentes de diabetes en función del momento de presentación tras el trasplante renal.

Mientras la mayoría de series con trasplantes renales como las de Von Kiparski<sup>66</sup>, Vesco<sup>67</sup>, Miles<sup>69</sup>, Lanerolle<sup>72</sup>, Sumrani<sup>73</sup>, Roth<sup>111</sup>, Rao<sup>123</sup>, Onwubalili<sup>124</sup>, Saxena<sup>127</sup>, Marroni<sup>130</sup> o Hricik<sup>154</sup>, independientemente de la serología VHC, coinciden en que la mayor parte de las diabetes debutan en los primeros seis meses postrasplante, en nuestra serie solo el 36% del total de diabetes se diagnosticaron en los primeros seis meses.

Respecto a otras características propias de la diabetes como es la forma de presentación, asintomática en la mayoría de los casos, o el tratamiento empleado, insulina en la casi totalidad de casos, o el tiempo de tratamiento con insulina y el porcentaje de pacientes en los que se pudo suspender el tratamiento, o el tiempo de evolución de la diabetes, en ninguna de ellas observamos diferencias destacables entre los diabéticos VHC positivo y negativo. Sin embargo, observamos una tendencia a precisar mayores dosis de insulina por kilo de peso en los diabéticos VHC positivo, para un adecuado control de la glucemia.

Estos resultados están en la línea de los obtenidos en las series de Von Kiparski<sup>66</sup>, Miles<sup>69</sup>, Sumrani<sup>73</sup>, Bigam<sup>74</sup>, Roth<sup>111</sup>, Saxena<sup>127</sup>, Ruas<sup>131</sup> o Hricik<sup>154</sup>,



donde la mayor parte de los diabéticos postrasplante precisaron tratamiento con insulina y la forma de presentación de la diabetes fue, a excepción de la serie de Saxena<sup>127</sup>, asintomática en la mayoría de casos.

En las series publicadas con población no trasplantada, autores como Ozyilkan<sup>41,51</sup>, Simó<sup>55</sup>, Petit<sup>57</sup> o Soma<sup>58</sup> no encuentran diferencias entre diabéticos VHC positivo y diabéticos VHC negativo en el tipo de diabetes, tiempo de evolución o tratamiento empleado; por el contrario, otros como El-Zayadi<sup>47</sup>, Knobler<sup>50</sup> o Sotiropoulos<sup>62</sup>, observan un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina en el grupo VHC positivo.

## **5.4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DIABETES**

Una vez comprobada la mayor prevalencia de diabetes mellitus en nuestra población de trasplantados renales VHC positivo y estudiados los posibles factores de riesgo para la misma, quedaría por conocer el mecanismo fisiopatológico a través del cual se produce esta alteración del metabolismo de la glucosa en este grupo de pacientes; no obstante, hasta el momento no existen datos publicados acerca del mecanismo patogénico de la diabetes en trasplantes renales en función de su estado serológico respecto al VHC.

Para explorar el metabolismo de la glucosa en nuestros pacientes hemos utilizado el test de tolerancia a la glucosa intravenosa con múltiples muestras (TTGIV), interpretado según el modelo mínimo de Bergman. La utilidad del modelo mínimo radica en que nos permite explorar cada uno de los tres factores fundamentales que intervienen en la regulación de la tolerancia a la glucosa, es decir, sensibilidad insulínica (SI), efectividad de la glucosa (SG) y respuesta secretora pancreática y por tanto, conocer la causa exacta de la intolerancia a la glucosa e incluso detectar alteraciones previas a la aparición de la diabetes mellitus.

### **5.4.1. Interpretación del TTGIV**

Debemos resaltar inicialmente, que en esta parte del estudio no hemos podido obtener un análisis estadístico completo, debido al pequeño tamaño de la

muestra de uno de los grupos, una vez excluidos aquellos pacientes que recibían tratamiento con insulina, para la realización del TTGIV. Así pues, el grupo de diabéticos VHC positivo quedó finalmente constituido por tres pacientes, de los cuales en un caso se obtuvieron solo resultados parciales por error en el procesamiento de algunas de las muestras. Esto nos lleva a ser especialmente cautelosos a la hora de interpretar los datos de este grupo y sobre todo, a la hora de establecer comparaciones entre los distintos grupos. No obstante, de los datos obtenidos mediante el TTGIV podemos extraer una serie de características interesantes en los pacientes de nuestro estudio.

En primer lugar, nos centraremos en el análisis individualizado de cada uno de los pacientes a los que se les realizó el TTGIV, donde destacan varios aspectos de interés.

Observamos que existe un número importante de pacientes con una curva de tolerancia a la glucosa alterada ( $KG < 1.5$ ), no solo en ambos grupos de pacientes diabéticos, donde esta alteración es lógica, sino también en el grupo no diabético VHC positivo, en el que un 42% de los casos presentan una curva anormal.

Igualmente podemos comprobar que existe un gran número de pacientes en los tres grupos con defectos en uno o en los dos factores periféricos que controlan la captación de glucosa, dependiente o independiente de la insulina, es decir, la sensibilidad a la insulina y la efectividad de la glucosa. Así, en ambos

grupos diabéticos predomina un defecto combinado de ambos factores, mientras en el grupo no diabético predomina el déficit de la efectividad de la glucosa.

Respecto a la función secretora del páncreas, tanto en situación basal como tras el estímulo con glucosa intravenosa, en el análisis individual podemos comprobar que existe una gran variabilidad entre los pacientes, incluso dentro de un mismo grupo de estudio.

Si observamos la tolerancia a la glucosa obtenida para cada uno de los pacientes en relación a los scores asignados para los valores de SI, SG y ABCI, podemos comprobar que en general, salvo alguna excepción puntual, todos ellos, independientemente del grupo al que pertenezcan, cumplen una serie de condiciones. Por un lado, aquellos pacientes con una curva de tolerancia en rango diabético tienen como norma disminuida la secreción pancreática de insulina. Por otro lado, aquellos pacientes con un defecto sumatorio importante de SI más SG, tienen como norma una curva de tolerancia alterada, la cual será en rango de intolerancia a la glucosa si tienen una secreción pancreática adecuada y resultará en rango diabético si existe además un déficit de secreción pancreática.

De todos estos datos que extraemos del análisis individualizado podemos deducir por una parte, que los defectos en la sensibilidad a la insulina y en la efectividad de la glucosa son sinérgicos entre sí, y por otra parte, que es imprescindible un defecto en la secreción pancreática de insulina para que finalmente la curva de tolerancia resulte diabética. Estos resultados estarían en la

línea de los obtenidos por Bergman<sup>20</sup> o Taniguchi<sup>22</sup> en población no trasplantada y los de Ekstrand<sup>26</sup> y Midtvedt<sup>27</sup> realizados en trasplantes.

Además, dado que el comportamiento es el mismo para todos los pacientes de nuestro estudio, independientemente del grupo al que pertenecen, no podemos establecer un mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de la diabetes diferente y exclusivo para aquellos pacientes VHC positivo.

En segundo lugar, nos centramos en el análisis comparativo por grupos, donde también podemos destacar algunas características diferenciales entre ellos.

Los dos grupos de pacientes diabéticos, VHC positivo y negativo, tienen como es lógico, descendida la tolerancia a la glucosa intravenosa (KG) respecto al grupo no diabético, en el que permanece en rango normal; aunque esta diferencia no se muestra estadísticamente significativa, si representa una diferencia clínica clara. Igualmente, presentan los dos grupos diabéticos un mayor porcentaje de pacientes con resistencia a la insulina y con descenso de la efectividad de la glucosa que el grupo no diabético, destacando que el 100% de los pacientes diabéticos, independientemente de la serología VHC, y el 63% de los pacientes no diabéticos VHC positivo, tienen una SG disminuida, estando el valor medio de la SG en los tres grupos por debajo de la normalidad.

Aunque entre ambos grupos diabéticos parece existir a priori una diferencia respecto a la SI, resultando disminuido el valor promedio en el grupo VHC positivo y en rango de normalidad en el grupo VHC negativo, el porcentaje

de pacientes con la SI por debajo de límite normal es similar en ambos grupos; además, no podemos obviar que solo existían dos casos para la determinación de la SI en el grupo VHC positivo, por lo que la media obtenida no es un valor del todo fiable. Al mismo tiempo, debemos tener en cuenta que en ambos grupos diabéticos se trata de pacientes que en el momento del test no precisan tratamiento farmacológico para el control de la diabetes, posiblemente debido a una mejoría de la SI al hacer una reducción programada de la dosis de esteroides, una vez establecido el diagnóstico de diabetes mellitus.

Respecto a la respuesta secretora pancreática, ésta es en promedio más baja en el grupo diabético VHC negativo; sin embargo, dos de los tres pacientes del grupo diabético VHC positivo presentaban una respuesta secretora pancreática claramente disminuida, a pesar de que el valor medio obtenido es considerablemente más alto que el del grupo VHC negativo. No obstante, en ambos grupos diabéticos la respuesta pancreática fue inferior al grupo no diabético.

De los datos resultantes del análisis comparativo por grupos, podemos deducir por un lado, que los dos grupos de pacientes diabéticos se caracterizan por un defecto combinado de la sensibilidad a la insulina y de la efectividad de la glucosa, con predominio de ésta última, junto a un defecto de la función secretora pancreática, la cual, aunque permanece normal en situación basal, no es suficiente ante un estímulo con glucosa como para compensar los defectos existentes a nivel periférico.

Por otro lado, el grupo no diabético VHC positivo se caracteriza fundamentalmente por un defecto en la efectividad de la glucosa, pero al mantener una respuesta pancreática adecuada, la diabetes no aparece. Además, la secreción pancreática en este grupo parece estar incluso estimulada, al menos en condiciones basales, como refleja un péptido C basal por encima de la normalidad, lo que nos induce a pensar que al menos una parte de estos pacientes resultarán diabéticos con el tiempo, cuando la función secretora del páncreas se acabe agotando.

Estos resultados podrían estar en concordancia con los obtenidos por Konrad<sup>16</sup> en pacientes VHC positivo no diabéticos, los cuales presentaban la respuesta secretora pancreática aumentada y la SI, SG y KG descendidas respecto a un grupo control. En este sentido, aunque nuestros pacientes VHC positivo no diabéticos tienen la SG por debajo de la normalidad con una SI y KG normales, desconocemos como estarían estos valores respecto a un grupo control, que sería el formado por trasplantados renales VHC negativo no diabéticos, del cual carecemos.

A la vista de todos nuestros resultados en conjunto, confirmamos la teoría de Bergman<sup>20</sup>, es decir, la necesidad de un fracaso de al menos dos de los tres factores que intervienen principalmente en la regulación del metabolismo de la glucosa para que la diabetes aparezca.

También destacamos la importancia de la efectividad de la glucosa en el mecanismo fisiopatológico de desarrollo de la diabetes mellitus, un factor poco valorado hasta hace relativamente poco tiempo y el cual podría ser el factor que se ve más precozmente afectado en los pacientes VHC positivo.

#### **5.4.2. Estudio de los factores que modulan la tolerancia a la glucosa**

Respecto a los factores que regulan finalmente la tolerancia a la glucosa (KG), la mayoría de los trabajos como los de Marchesini<sup>12</sup>, Kruszynska<sup>13</sup>, Konrad<sup>16</sup> Araujo<sup>25</sup> o Kahn<sup>121</sup>, realizados en distintos grupos poblacionales (controles sanos, cirróticos, trasplantados o VHC positivo), mediante análisis de regresión, encuentran que la KG está significativamente asociada con la SG, la respuesta secretora pancreática o ABCI y con el efecto de la insulina suprabasal (SI x ABCI); ninguno de ellos encuentra una asociación significativa con la SI sola, lo que indicaría, según ellos, que la SG puede ser relevante en la patogénesis de la intolerancia a la glucosa.

Por nuestra parte, encontramos mediante el test de correlación que los factores que se asociaron significativamente a la KG en nuestros pacientes fueron SI, SG, ABCI y SI x ABCI. Por tanto, además de los factores hallados por otros autores y a diferencia de ellos, nosotros sí encontramos asociación con la SI; si bien, al igual que ellos, la asociación más fuerte fue la descrita con la respuesta secretora del páncreas (ABCI).



Estos datos se confirman al comprobar que los pacientes de nuestro estudio con una tolerancia a la glucosa disminuida tienen un descenso significativo de la SI y del ABCI y un descenso al límite de la significación de la SG, respecto a los pacientes con una buena tolerancia a la glucosa.

Una correlación significativa e inversa entre la sensibilidad a la insulina y el índice de masa corporal ha sido encontrada en estudios realizados por distintos autores como Araujo<sup>25</sup>, Konrad<sup>29</sup>, Bergman<sup>116</sup> o Petit<sup>137</sup>, aunque Konrad en un segundo trabajo no encuentra dicha correlación<sup>16</sup>. Nosotros, en nuestros pacientes trasplantados no encontramos correlación significativa entre ambos parámetros.

Por otro lado, Kahn<sup>121</sup> encuentra una asociación significativa entre la SG y el índice de masa corporal y Marchesini<sup>12</sup> encuentra esta asociación entre la SG y un índice de masa muscular, definido por el cociente creatinina urinaria/talla.

Respecto a la asociación existente entre los distintos parámetros que regulan la tolerancia a la glucosa y la función hepática, existen resultados divergentes. Así, mientras Marchesini<sup>12</sup> no encuentra correlación de la SI o la SG con los diferentes test de función hepática en pacientes cirróticos, Konrad<sup>15,16</sup> en dos trabajos con pacientes VHC positivo no diabéticos, encuentra una relación inversa y fuertemente significativa de la SI y ABCI respectivamente con el grado de fibrosis e índice de actividad histológica en la biopsia hepática y con las transaminasas, concluyendo que el deterioro en el metabolismo de la glucosa está

intensamente relacionado con la severidad de la lesión hepática producida por el VHC. Resultados similares a los encontrados por Petit<sup>137</sup> en un grupo de pacientes VHC positivo no diabéticos, en los que comprobó una asociación lineal entre la resistencia a la insulina y el grado de fibrosis hepática en la biopsia, además la diferencia se mostraba ya significativa al comparar la fibrosis grado 0-1 con el grado 2, lo que demuestra que la alteración en el metabolismo de la glucosa ocurre precozmente antes de la aparición de la cirrosis.

#### **5.4.3. Otras consideraciones sobre el mecanismo fisiopatológico**

Teniendo en cuenta todos datos aportados hasta ahora, podemos concluir que la diabetes mellitus se caracteriza por defectos combinados de la efectividad de la glucosa, de la sensibilidad a la insulina y de la secreción relativa pancreática. Sin embargo, el modelo mínimo no es capaz de distinguir si los defectos de SI y SG ocurren a nivel hepático o muscular, siendo éstos los dos órganos que pueden afectarse fundamentalmente en las hepatopatías<sup>156</sup>.

El déficit de la SI reside en el músculo esquelético a nivel del metabolismo no oxidativo de la glucosa, es decir, en el depósito de ésta en forma de glucógeno a nivel muscular y esto ha sido confirmado mediante la técnica del clamp por distintos autores en trasplantados renales<sup>26</sup> y en cirróticos<sup>5,7,14</sup>.

El déficit de la SG, en el hígado se produciría por defectos en la captación hepática de glucosa y en la inhibición de la producción hepática de la misma; mientras, en el músculo sería por un déficit en la captación muscular de la glucosa, bien a nivel del receptor-transportador o bien a nivel intracelular en el metabolismo de ésta.

El papel del hígado parece improbable según Marchesini<sup>12</sup> y Taniguchi<sup>22</sup>, ya que el hígado capta glucosa en cantidades no muy importantes y por que la producción de glucosa por el hígado está suprimida en la cirrosis, por la acción de la glucosa y de la insulina<sup>157-159</sup>.

Sí parece más probable un defecto en la utilización de la glucosa a nivel muscular, donde distintos estudios han confirmado la importancia de este tejido en la captación de la glucosa, a nivel basal de insulina, inducida por la propia glucosa. Así, en condiciones normales tras la inyección de glucosa, el aumento de su concentración plasmática induce una translocación aguda de los transportadores de glucosa a la membrana plasmática en el músculo, para así aumentar la captación de glucosa independiente de la insulina; por tanto, una alteración en estos mecanismos produciría una elevación de la glucosa<sup>160</sup>. Una reducción de la SG podría ser la consecuencia de una deplección de los transportadores de glucosa o de una disminución en su actividad. Además, la cirrosis y hepatopatías crónicas se caracterizan por un descenso en la masa muscular aunque no se traduzca en un descenso del peso o índice de masa corporal<sup>12</sup>.

En definitiva, según nuestros resultados, el VHC podría producir posiblemente a través de la lesión hepática que provoca, un déficit inicial de la efectividad de la glucosa, el cual puede residir a nivel muscular, a lo que se sumaría, al igual que en los pacientes VHC negativo, una resistencia a la insulina y un déficit relativo de secreción pancreática para producir la aparición de diabetes.

## **CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

1. Nuestros resultados apoyan la existencia de una asociación entre el virus de la hepatitis C y la diabetes mellitus postrasplante, siendo el VHC el que predispone al desarrollo de la diabetes con un riesgo relativo de 6.97 (IC 95%: 2.8-16.8).
2. La diabetes mellitus postrasplante renal en su conjunto se asoció también, independientemente de la serología viral, a la edad y al índice de masa corporal del paciente en el momento del trasplante.
3. El grupo de pacientes VHC positivo sufrieron más pérdidas de seguimiento, por fracaso del injerto o por fallecimiento del paciente, lo cual podría estar a su vez influenciado por la mayor prevalencia de diabetes en este grupo de pacientes, con las consiguientes complicaciones asociadas que esta patología conlleva.
4. La mayor prevalencia de diabetes en los trasplantados VHC positivo, según nuestra experiencia, no puede atribuirse a diferencias en edad, sexo, obesidad, historia familiar de diabetes, antígenos HLA, genotipo viral, enfermedad renal, tiempo de estancia en diálisis, función del injerto renal, hiperparatiroidismo, sobrecarga de hierro, tratamiento inmunosupresor o episodios de rechazo.

5. Descartamos, en nuestra opinión, la autoinmunidad dirigida contra las células beta pancreáticas, como mecanismo responsable de la diabetes asociada al VHC.

6. La diabetes postrasplante en los pacientes VHC negativo presenta unas características diferenciales de la diabetes asociada al VHC. Así, en los pacientes VHC negativo la diabetes se asoció a una mayor edad y sobrepeso, asemejándose a la diabetes tipo 2 en la población general; además, ésta aparece más precozmente en la evolución postrasplante y tiende a guardar cierta relación con los bolos de esteroides administrados en el tratamiento antirechazo. Por el contrario, la diabetes en los pacientes VHC positivo no se asoció a la edad o al sobrepeso, ni guarda relación con la administración de bolos de esteroides; además, ésta parece sufrir una progresión más lenta, haciendo aparición de forma más tardía en la evolución del trasplante, insinuando la influencia de la cronicidad de las lesiones que el VHC produce.

7. Los pacientes VHC positivo que desarrollan diabetes, presentan una peor evolución clínica de la hepatopatía a lo largo del seguimiento del trasplante renal respecto a los trasplantes VHC positivo que no desarrollan diabetes, lo que hace sospechar que la lesión hepática inducida por el VHC, pueda jugar un papel importante en la mayor prevalencia de diabetes en este grupo de pacientes, e incluso, que esta lesión hepática específicamente causada por el VHC, pueda ser el factor causal y no el propio virus.

8. El VHC, según nuestro estudio, no produciría lesión de las células beta del páncreas, ya que la función secretora de éstas permanece activa, e incluso en algunos casos se encuentra aumentada, en aquellos pacientes VHC positivo antes de la aparición de la diabetes.

9. En nuestros pacientes trasplantados se confirma que la tolerancia a la glucosa viene determinada por la efectividad de la glucosa, por la sensibilidad a la insulina y por la respuesta aguda secretora del páncreas. Confirmamos igualmente la necesidad de la alteración de al menos dos de estos factores para que se produzca una alteración en la tolerancia a la glucosa y de la disminución de la función secretora pancreática para que esta alteración de la tolerancia desemboque finalmente en diabetes.

10. Nuestros resultados tienden a sugerir que el VHC, o la lesión que él produce, afectaría inicialmente al metabolismo de la glucosa produciendo un descenso de la efectividad de la glucosa, que se encuentra descendida en el 63% de los pacientes VHC positivo que no han desarrollado diabetes y en el 100% de los que la padecen, siendo los defectos añadidos de la sensibilidad a la insulina y/o de la secreción pancreática los que producen finalmente la aparición de la diabetes. Quedaría por conocer si este defecto básico en la efectividad de la glucosa se produce a nivel muscular y si esto es debido a la afectación de este tejido en la hepatopatía crónica producida por el VHC.

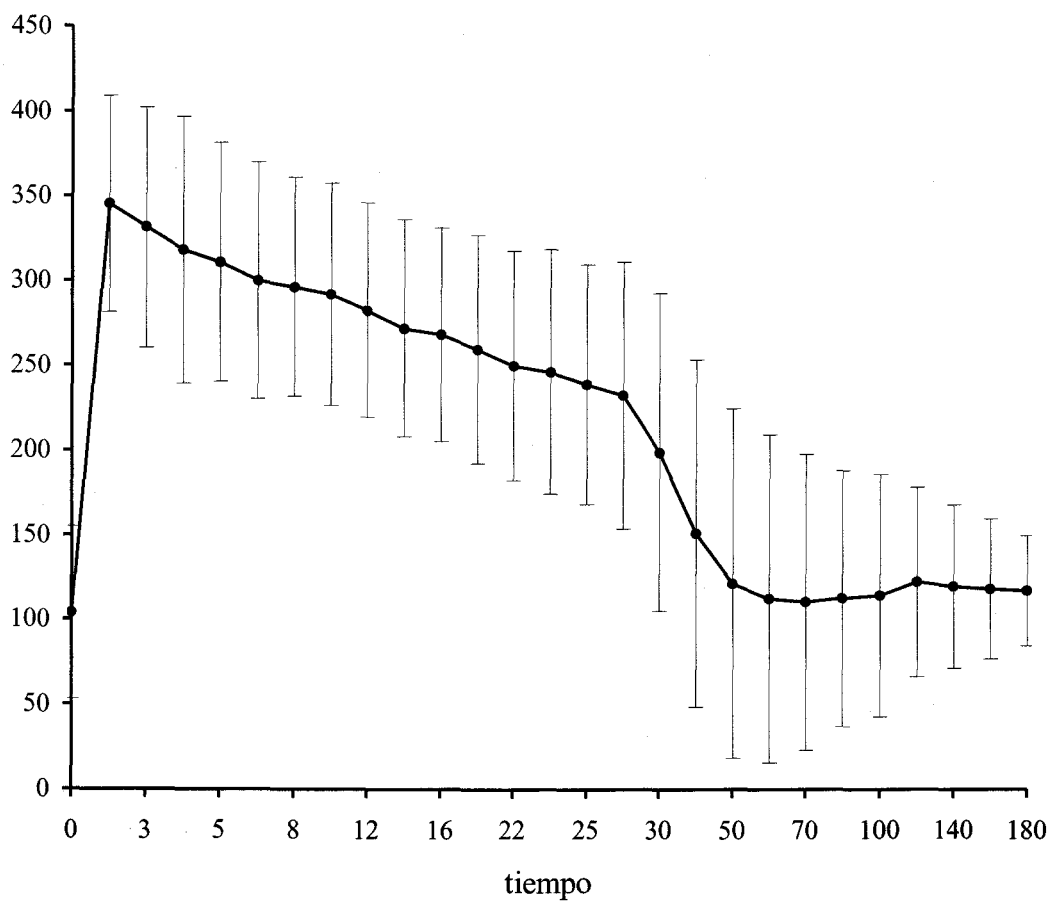


11. No podemos atribuir, en nuestra experiencia, un mecanismo fisiopatológico final diferente a los pacientes VHC positivo, siendo el comportamiento general y las alteraciones de los distintos factores que modulan el metabolismo de la glucosa, similares para pacientes diabéticos VHC positivo y negativo.

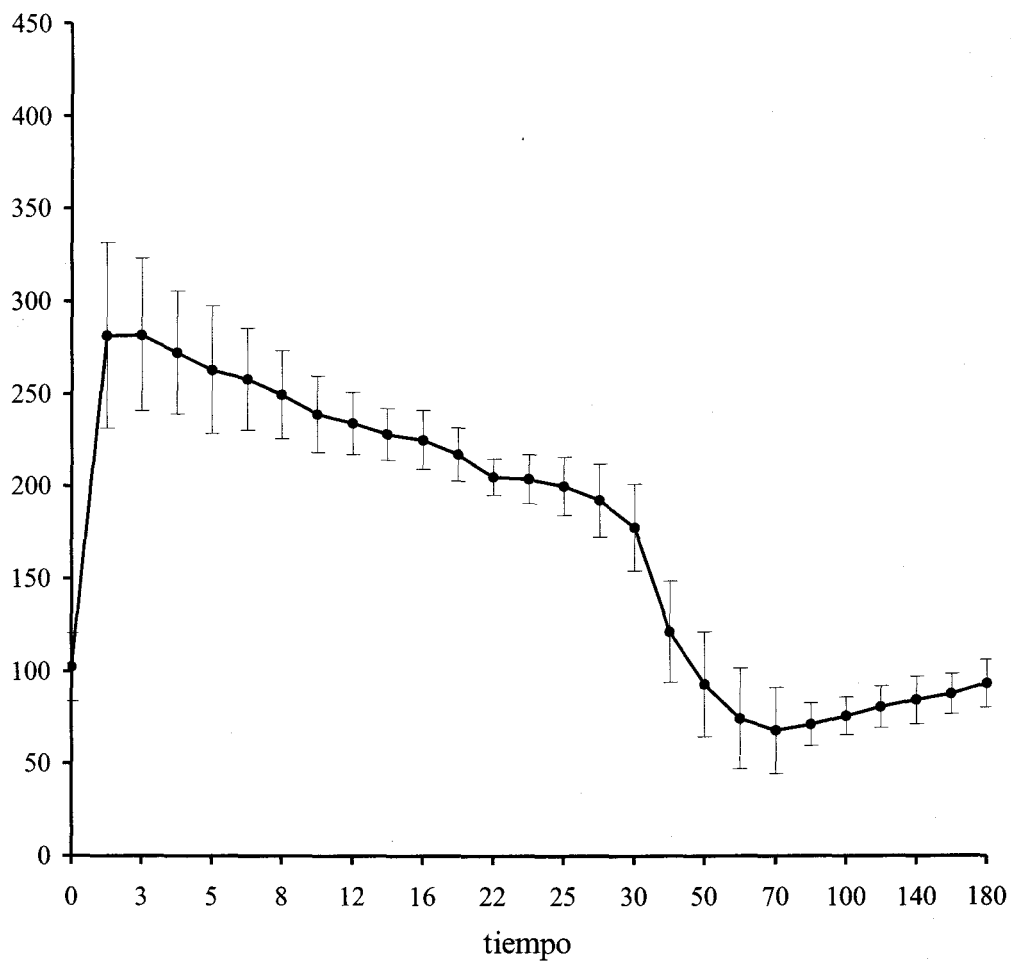
12. Como último planteamiento, quedaría por conocer si el tratamiento antiviral con alfa interferón o con ribavirina, previo a la realización del trasplante renal, al disminuir la carga viral y producir una mejoría en las lesiones hepáticas, sería capaz de prevenir la aparición de esta patología asociada al VHC.

## **FIGURAS**

Curva de glucosa en diabéticos VHC positivo

**Figura 1:** Curva promedio de glucosa del grupo 1

## Curva de glucosa en diabéticos VHC negativo

**Figura 2:** Curva promedio de glucosa del grupo 2

## Curva de glucosa en VHC positivo no diabéticos

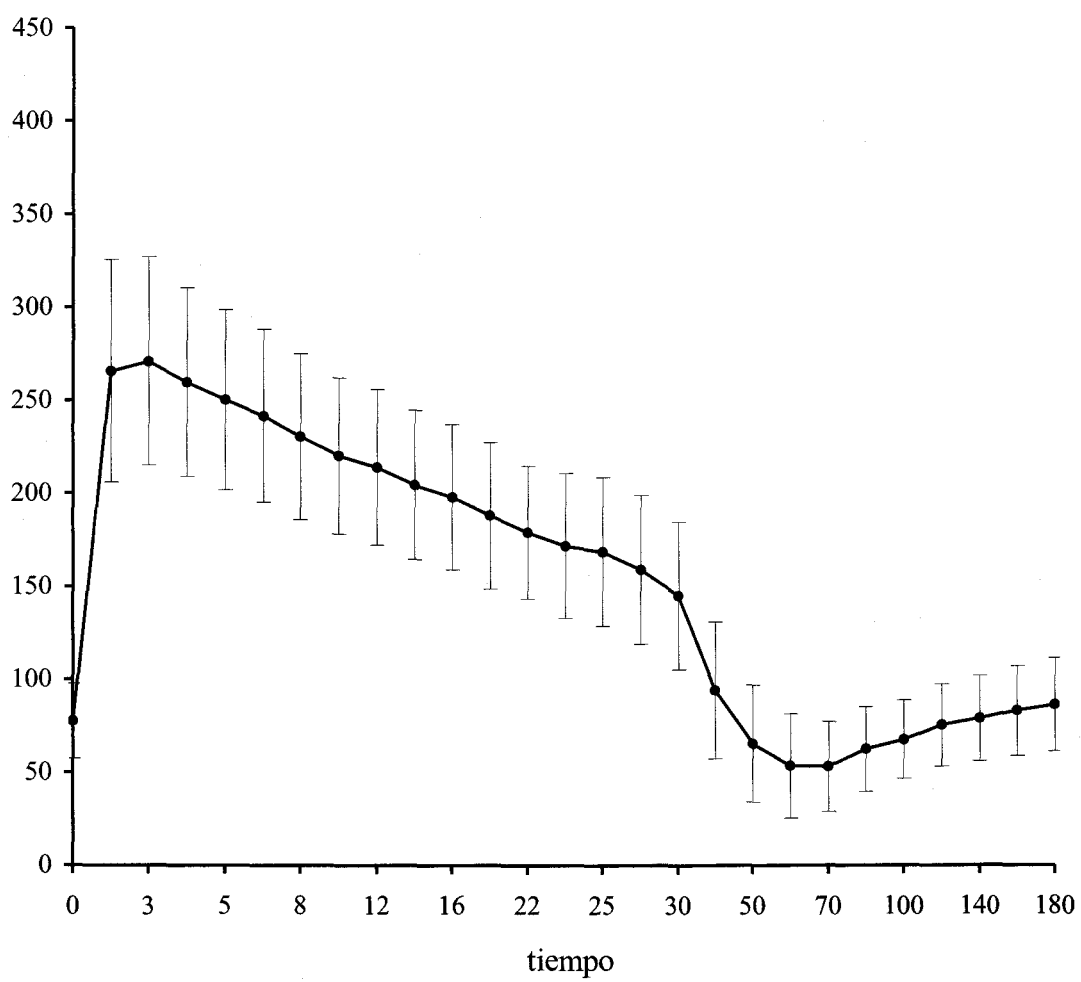


Figura 3: Curva promedio de glucosa del grupo 3

## Curvas de glucosa

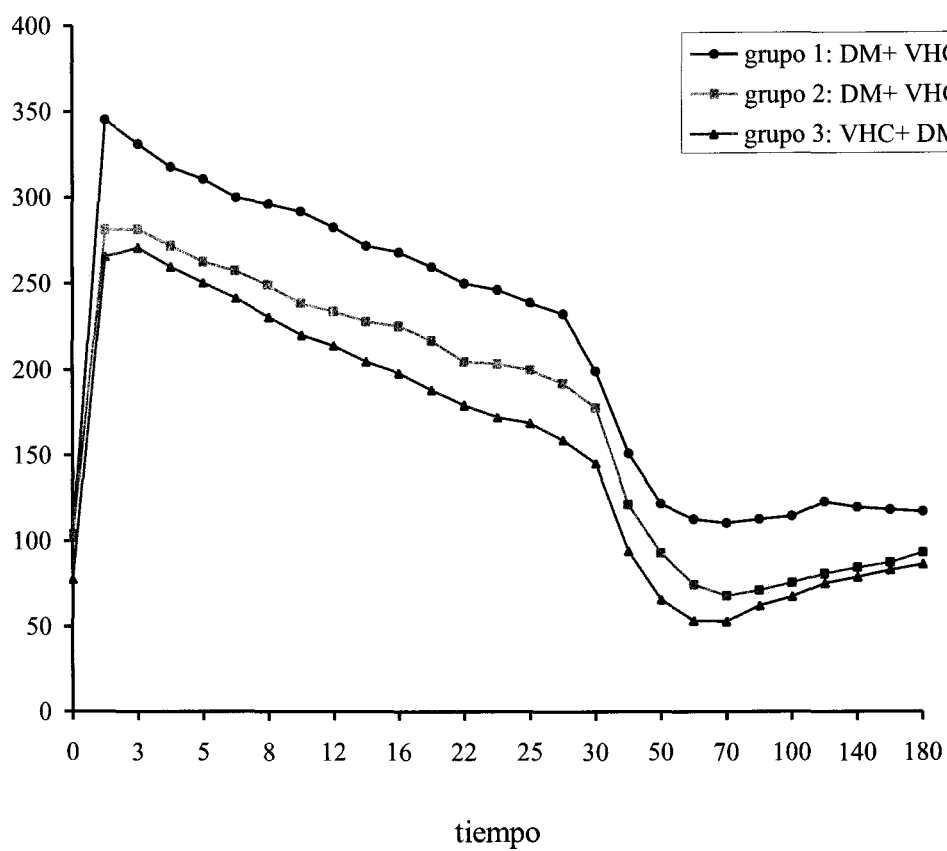


Figura 4: Curva de glucosa por grupos

Curva de insulina en diabéticos VHC positivo

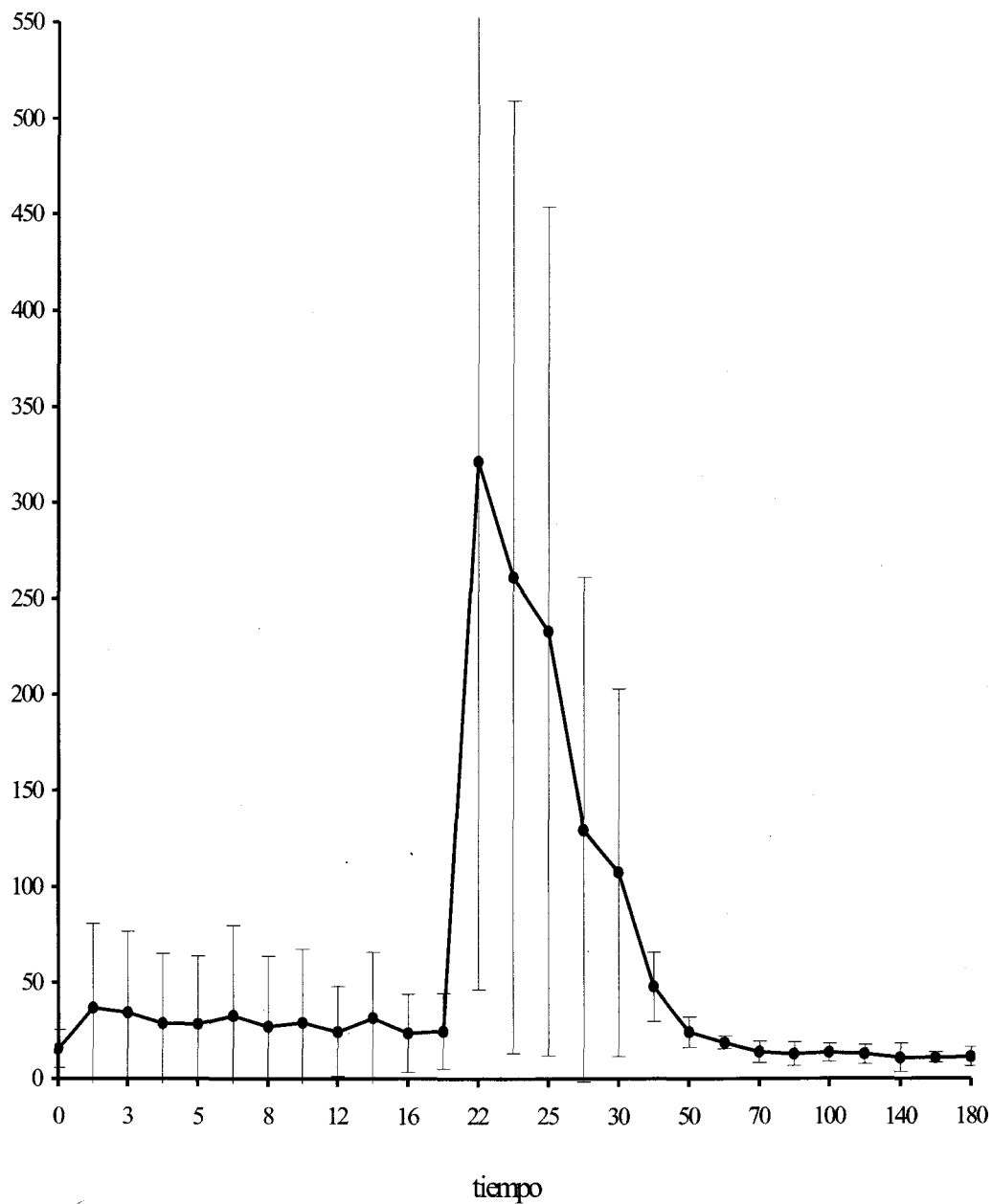
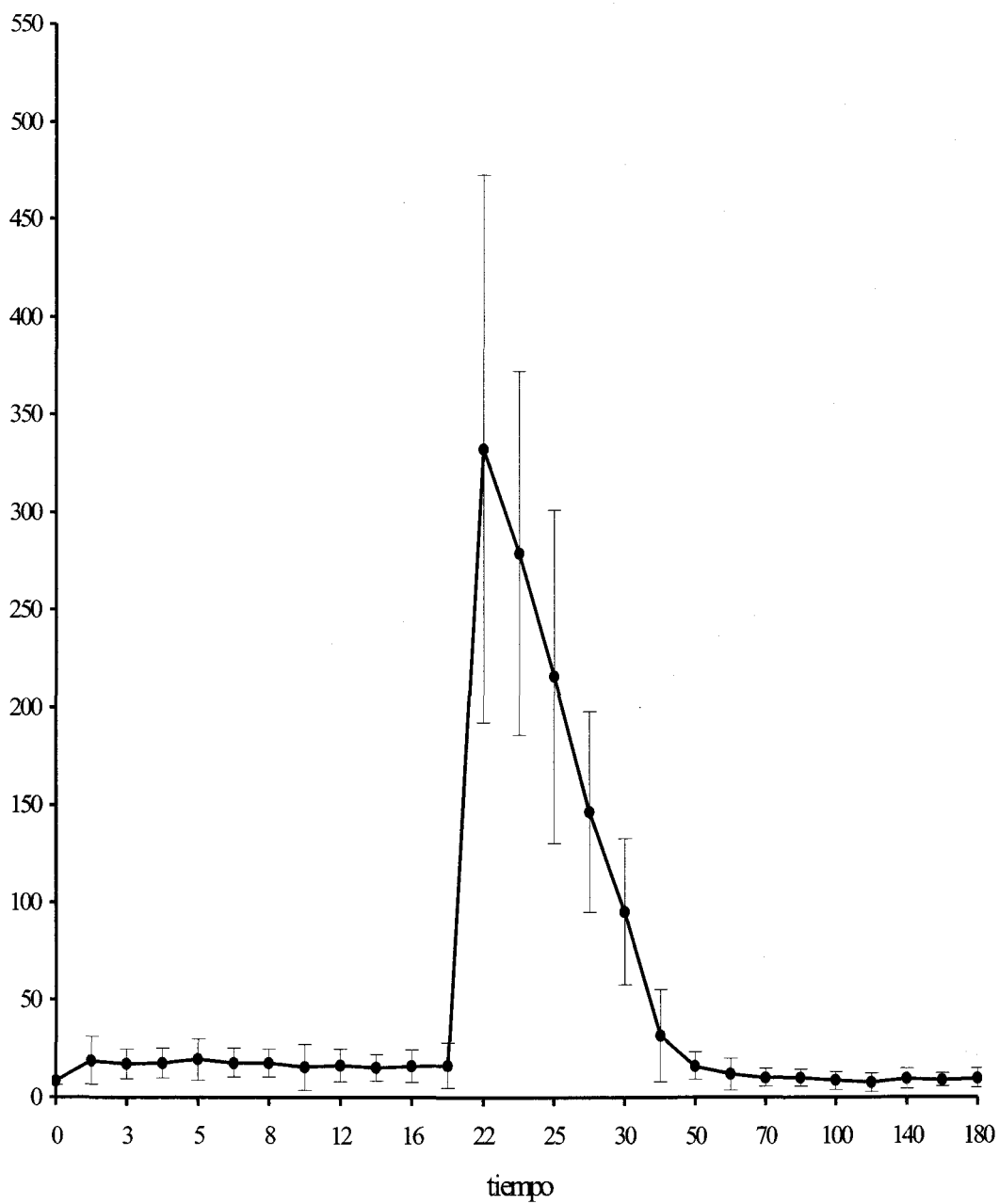


Figura 5: Curva promedio de insulina del grupo 1

## Curva de insulina en diabéticos VHC negativo

**Figura 6:** Curva promedio de insulina del grupo 2



Curva de insulina en VHC positivo no diabéticos

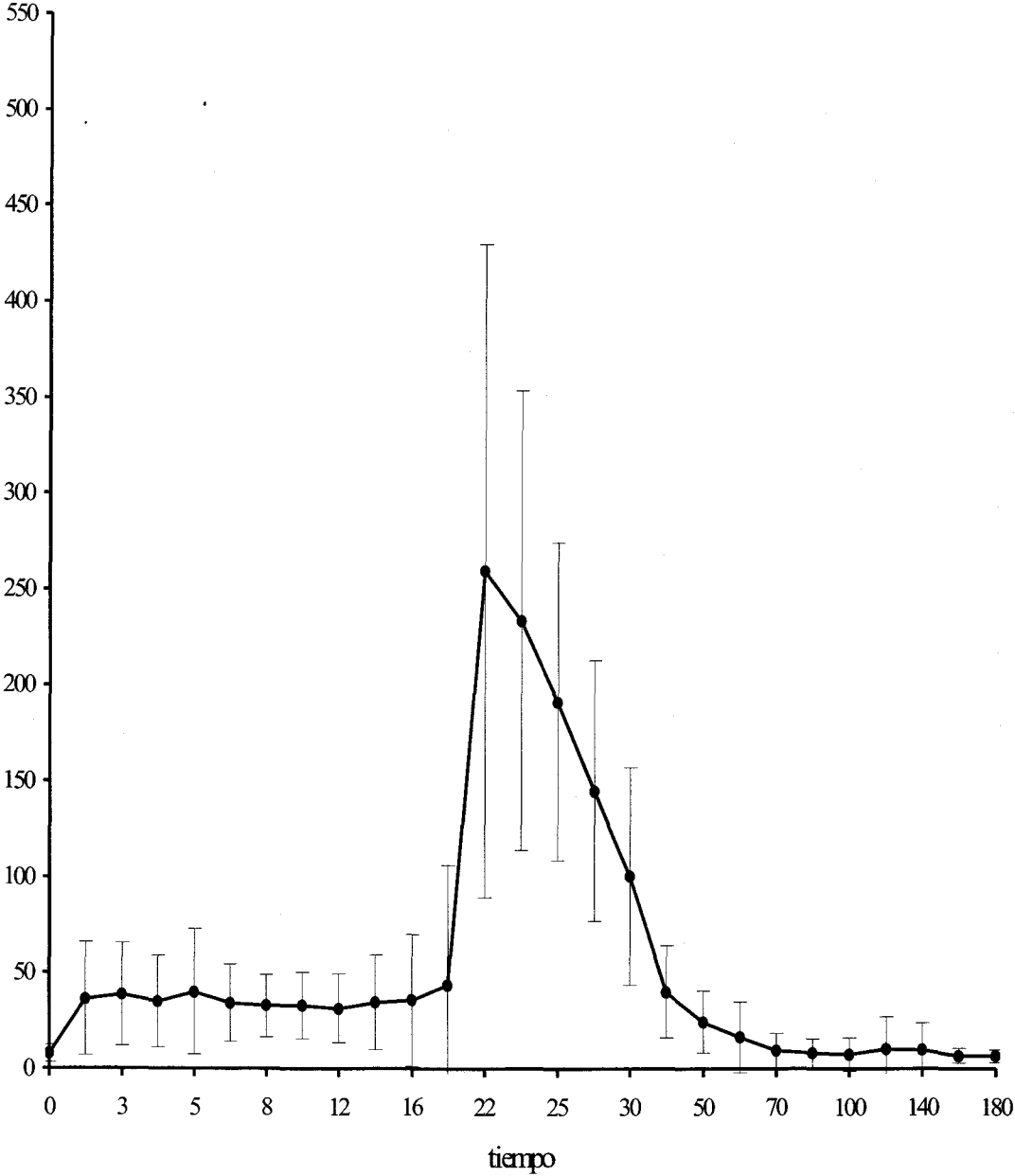


Figura 7: Curva promedio de insulina del grupo 3

## Curvas de insulina

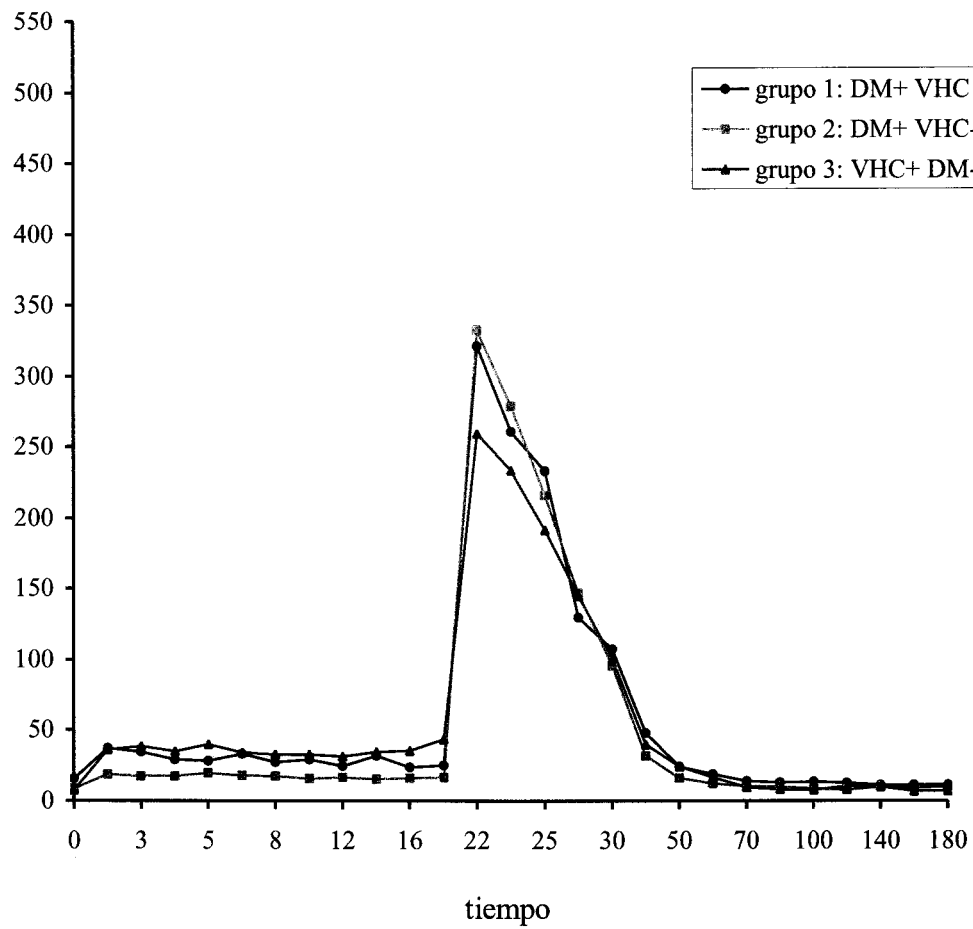


Figura 8: Curva de insulina por grupos

## **APÉNDICES**

**APÉNDICE I: Ecuaciones matemáticas del modelo mínimo de Bergman**

El modelo mínimo de Bergman se basa en dos ecuaciones matemáticas:

I) Expresa la tasa de restauración de la glucosa

$$\frac{dG(t)}{dt} = - [p_1 + X(t)] G(t) + p_1 G(b)$$

II) Expresa el incremento de insulina en el compartimento remoto (intersticio).

$$\frac{dX(t)}{dt} = - p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I(b)]$$

$G(b)$  e  $I(b)$  son las concentraciones plasmáticas basales de glucosa e insulina.

$G(t)$  e  $I(t)$  son las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en el tiempo.

$X(t)$  es la insulina en el compartimento remoto del plasma.

$P_1$  es la tasa fraccional de desaparición de la glucosa, independiente de la insulina.

$P_2$  es la tasa constante de desaparición de la insulina del compartimento remoto.

$P_3$  es la capacidad de la insulina para atravesar el endotelio capilar con la consiguiente inhibición de la producción hepática de glucosa y estímulo de la captación periférica de glucosa.

De ellas se deducen:

III) Sensibilidad Insulínica,  $SI = p_3 / p_2$

IV) Efectividad de la glucosa,  $SG = p_1$

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFIA

1. BERGMAN RN, FINEGOOD DT, ADER M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985; 6 (1): 45-86.
2. CREUTZFELD W, HARTMANN H, NAUCK M, STÖCKMANN F. Liver disease and glucose homoiostasis. In: Bianchi L, Gerok W, Landmann L, Sickonger K, and Stalder G.A. eds. *Liver in metabolic diseases*. Boston. MTP Press Ltd. 1983; 221-234.
3. TAYLOR R, JOHNSTON DG, ALBERTI KGMM. Glucose homoiostasis in chronic liver disease. *Clin Sci* 1986; 70:317-320.
4. PETRIDES AS, DEFRONZO RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 691-709.
5. SELBERG O, BURCHERT W, HOFF J, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993; 91: 1897-1902.
6. KRUSZYNSKA YT, HOME PD, MCINTYRE N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14 (1): 103-111.
7. MÜLLER MJ, WILLMANN O, RIEGER A, et al. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. Impact of the aetiology of cirrhosis, the clinical and the nutritional state of the patients. *Gastroenterology* 1992; 102: 2033-2041.
8. PETRIDES AS, GROOP LC, RIELEY CA, DEFRONZO RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest* 1991; 88: 561-570.
9. LETIEXHE MR, SCHEEN AJ, GÉRARD PL, et al. Insulin secretion, clearance and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *JCE & M* 1993; 77 (5): 1263-1268.

10. LONARDO A, GRISENDI A. Liver pathology and diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1992; 87 (3): 404-405.
11. KINGSTON ME, ASHRAF M, ATIYEH AM, DONELL RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 688-694.
12. MARCHESINI G, PACINI G, BIANCHI G, PATRONO D, COBELLI C. Glucose disposal, beta-cell secretion, and hepatic insulin extraction in cirrhosis: a minimal model assessment. *Gastroenterology* 1990; 99: 1715-1722.
13. KRUSZYNSKA YT, HARRY DS, BERGMAN RN, McINTYRE N. Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 121-128.
14. 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.
15. KONRAD T, ZEUZEM S, VICINI P, 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(2): 111-121.
16. KONRAD T, ZEUZEM S, TOFFOLO G, et al. Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection. *Digestion* 2000; 62: 52-59.
17. SOUGLERI M, LABROPOULOU-KARATZA C, PARASKEVOPOULOU P, et al. Chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis induces insulin resistance in patients with alpha-thalassaemia major. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1195-1199.
18. GÜNSAR F, AKARCA US, ERSÖZ G, et al. Glucose tolerance, and insulin and C-peptide response to glucose load in chronic HCV infection. *Gut* 1996; 39: A8.

19. CARONIA S, TAYLOR K, PAGLIARO L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30(4): 1059-1063.
20. BERGMAN RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-1527.
21. TANIGUCHI A, NAKAI Y, DOI K, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness in obese subjects: A minimal model analysis. *Metabolism* 1995; 44(11): 1397-1400.
22. TANIGUCHI A, NAKAI Y, DOI K, et al. Glucose effectiveness in two subtypes within impaired glucose tolerance. A minimal model analysis. *Diabetes* 1994; 43: 1211-1217.
23. DOI K, TANIGUCHI A, NAKAI Y, et al. Decreased glucose effectiveness but not insulin resistance in glucose-tolerant offspring of japanese non-insulin-dependent diabetic patients: A minimal model analysis. *Metabolism* 1997; 46(8): 880-883.
24. MARTIN BC, WARRAM JH, KROLEWSKI, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25 year follow-up study. *The Lancet* 1992; 340: 925-929.
25. ARAUJO D, GARCIA DA, CABEZAS J. Both a reduced acute insulin response to glucose and lower glucose effectiveness are responsible for the worsening of intravenous glucose tolerance in healthy subjects independently of the degree of obesity. *Metabolism* 1998; 47: 313-320.
26. EKSTRAND AV, ERIKSSON JG, GRÖNHAGEN-RISKA C, AHONEN PJ, GROOP LC. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation* 1992; 53(3): 563-569.
27. MIDTVEDT K, HARTMANN A, HJELMESAETH, LUND K, BJERKELY BL. Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 427-431.



28. STEINMUELLER T, KONRAD T, VICINI P, et al. Effect of CsA versus FK 506 on insulin sensitivity and insulin response using a modeling technique. *Transplant Proc* 1998; 30: 1452-1453.
29. KONRAD T, STEINMÜLLER T, VICINI P, et al. Evidence for impaired glucose effectiveness in cirrhotic patients after liver transplantation. *Metabolism* 2000; 49(3): 367-372.
30. TALIANI G, POLIANDRI G, CLEMENTI C, et al. Chronic hepatitis C and diabetes mellitus. *J Hepatol* 1992; 16: S116: 200.
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: 526-530.
32. BALIK I, YILMAZ N, TURKCAPAR N, YASA H. Association of Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30 (2): 584.
33. RYU JK, LEE SB, HONG SJ, LEE S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med* 2001; 16: 18-23.
34. ALLISON ME, WREGHITT T, PALMER CR, ALEXANDER GJM. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 1135-1139.
35. MACEDO G, CORREIA A, FERNANDES N, et al. Cirrhosis, HCV infection and diabetes mellitus. *Gut* 1996; 39 (suppl3): A9: 58.
36. MACEDO G, RIBEIRO T. Cirrhosis and Diabetes: C, the difference. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (10): 3088-3089.
37. GUERRERO FJ, GARRIDO A, LEPE JA, PALOMO S. Alta prevalencia de Diabetes Mellitus en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Medicina Clínica* 1998; 111 (17): 676-677.

38. GARRIDO A, GUERRERO FJ, LEPE JA, et al. Hyperinsulinemia in cirrhotic patients infected with hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 127-131.
39. UZUNALIMOGLU O, SIPAHI N, DÖKMECI A, et al. A link between hepatitis C infection and diabetes mellitus in a Mediterranean population. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl 1): 179.
40. UZUNALIMOGLU O, CETINKAYA H, SIPAHI N, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 1996; 24 (suppl 2): 593A: 1865.
41. OZYILKAN E, ARSLAN M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (7): 1480-1481.
42. GRIMBERT S, VALENSI P, LÉVY-MARCHAL C, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 544-548.
43. MASON AL, LAU JYN, HOGAN N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29 (2): 328-333.
44. ZEIN NN, ABDULKARIM AS, WIESNER RH, PERSING DH. Increased risk for diabetes mellitus type 2 with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 1996; 24 (suppl 2): 380A: 1014.
45. 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. *J Hepatol* 2000; 32(2): 209-217.
46. ISLA RODRIGUEZ CR, PECHE M, PIGNATARO SB, WALDBAUM CA. Increased prevalence of diabetes mellitus in elderly patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 4): 467A: 1350.
47. EL-ZAYADI ARM, SELIM OE, HAMDY H, et al. Association of chronic hepatitis C infection and Diabetes Mellitus. *Tropical Gastroenterology* 1998; 19: 141-144.

48. LABROPOULOU-KARATZA C, GORITSAS C, FRAGOPANAGOU H, et al. High prevalence of diabetes mellitus among adult  $\beta$ -thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9): 1033-1036.
49. MEHTA SH, BRANCATI FL, SULKOWSKI MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133(8): 592-599.
50. KNOBLER H, SCHIHMANTER 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(4): 355-359.
51. OZYILKAN E, ERBAS T, SIMSEK H, et al. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine* 1994; 235: 283-284.
52. SATO Y, MATSUNAMI M, MARUOKA H, et al. A seroepidemiological study of hepatitis C virus in an area with a high prevalence of chronic liver disease in the Kyushu district of Japan. *The Kurume Medical Journal* 1994; 41: 41-50.
53. GRAY H, WREGHITT T, STRATTON IM, et al. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 244-249.
54. MORGAN C, HYLAND C, YOUNG IF. Hepatitis C antibody and transaminase activities in blood donors. *Lancet* 1990; 335: 921.
55. SIMÓ R, HERNÁNDEZ C, GENESCÁ J, JARDÍ R, MESA J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19 (9): 998-1000.
56. RUDONI S, PETIT JM, BOUR JB, et al. HCV infection and diabetes mellitus: influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission. *Diabetes Metab* 1999; 25(6): 502-505.

57. PETIT JM, BOUR JB, AHO LS, et al. HCV and diabetes mellitus: influence of nosocomial transmission with the use of a finger stick device. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6): 1709-1710.
58. SOMA J, SAITO T, TAGUMA Y, et al. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type 2 diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(4): 690-699.
59. DEL OLMO JA, SERRA MA, RODRIGO JM. Liver cirrhosis and diabetes mellitus. *J Hepatol* 1996; 24: 645.
60. MANGIA A, SCHIAVONE G, LEZZI G, et al. HCV and Diabetes Mellitus: Evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (12): 2363-2367.
61. WOLFF C, MUÑOZ S, RADDATZ V. ¿ Existe una asociación entre el virus C de la hepatitis y la diabetes?. *Medicina* 1999; 59(3): 315-316.
62. SOTIROPOULOS A, PEPPAS TA, SKLIROS E, et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 250-252.
63. PERRET JL, MOUSSAVOU-KOMBILA JB, DELAPORTE E, PEMBA LF, LAROUZE B. Absence de lien entre infection par le virus de l'hépatite C et diabète au Gabon. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24(1): 135-136.
64. STARZL TE. Experience in renal transplantation. Saunders, Philadelphia. 1964; 111-125.
65. BAID S, COSIMI AB, FARELL ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001; 72: 1066-1072.
66. VON KIPARSKI A, FREI D, UHLSCHMID G, LARGIADER F, BINSWANGER U. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched-pair control study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(3): 220-225.

67. VESCO L, BUSSON M, BEDROSSIAN J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61 (10): 1475-1478.
68. ROTH D, ZUCKER K, CIROCCO R, et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 886-889.
69. MILES AMV, SUMRANI N, HOROWITZ R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65 (3): 380-384.
70. YOUNOSSI ZM, BRAUN WE, PROTIVA DA, GIFFORD RW, STRAFFON RA. Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. *Transplantation* 1999; 67: 272-275.
71. LEE HC, NAM MS, NAM SY, et al. Posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation in Korea. *Transplant Proc* 1996; 28 (3): 1159-1160.
72. LANEROLLE RD, DE ABREW K, FERNANDO DJS, SHERIFF MHR. Post-renal transplant diabetes in Sri Lanka. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1945-1947.
73. SUMRANI NB, DELANEY V, DING Z, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era, an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51(2):343-347.
74. BIGAM DL, PENNINGTON JJ, CARPENTIER A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32 (1): 87-90.
75. GÜRSOY M, GÜVENER N, KÖKSAL R, et al. Impact of HCV infection on development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32(3): 561-562.
76. GORAL S, HELDERMAN H. Hepatitis C and renal transplantation: The controversy continues. *Kidney International* 1998; 53: 1419-1420.
77. 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.

78. GENTIL MA, ROCHA JL, PEREIRA P, et al. High incidence of diabetes mellitus after kidney transplant in patients with hepatitis C. *Nephron* 1999; 82:85.
79. SCHATTNER A. Hepatitis C and diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 568-570.
80. ZEIN NN. Hepatitis C and diabetes mellitus: An ongoing controversy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (12): 2320-2322.
81. HADZIYANNIS SJ, KARAMANOS B. Diabetes Mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29 (2): 604-605.
82. ALEXANDER GJM. An association between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: What is the connection? *Ann Intern Med* 2000; 133(8): 650-652.
83. MATSUMORI A, MATOBA Y, NISHIO R, et al. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 222: 678-682.
84. ZHANG D, THEISE N, BRANDWEIN M, et al. The distribution of hepatitis C virus in liver transplant patients. An autopsy study utilizing ligation-dependent PCR and immunohistochemistry. International Academy of Pathology. March 1996, Washington DC.
85. WANG JT, SHEU JC, LIN JT, WANG TH, CHEN DS. Detection of replicative form of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis* 1992; 166: 1167-1169.
86. HADZIYANNIS SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis* 1997; 4: 9-28.
87. ARMAS-MERINO R, WOLFF C, SOTO R, JIRÓN MI, PARRAGUEZ A. El virus C de la hepatitis y las enfermedades que produce. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1240-1254.
88. COHEN P. Les manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. *Presse Med* 2000; 29: 209-214.

89. GUMBER SC, CHOPR S. Hepatitis C: A multifaced disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-620.
90. WILSON RA. Extrahepatic manisfestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4-17.
91. PAWLOTSKY JM, YAHIA MB, ANDRE C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19 (4): 841-848.
92. CHIN CF, ZEIN NN. Extrahepatic syndromes associated with hepatitis C infection. *Gastroenterol Int* 1998; 11: 26-35.
93. PAWLOTSKY JM, ROUDOT-THORAVAL F, SIMMONDS P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatits C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 169-173.
94. MADDREY WC. How many types of autoimmune hepatitis are there?. *Gastroenterology* 1993; 105: 1571-1575.
95. CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis and viral infection. *Gastroenterol Clin N Am* 1994; 23: 547-566.
96. RIGGIO O, MONTAGNESE F, FIORE P, et al. Iron overload in patients with chronic viral hepatitis: how common is it?. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1298-1301.
97. EATON S, RECORD CO, BAITLETT K. Multiple biochemical effects in the pathogenesis of alcoholic fatty liver. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 719-722.
98. HERNÁNDEZ C, GENESCÀ J, ESTEBAN I, GARCÍA L, SIMÓ R. Relación entre los depósitos de hierro y la diabetes mellitus en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C: estudio de casos y controles. *Med Clin* 2000; 115(1): 21-22.
99. FIORE G, FERA G, NAPOLI N, VELLA F, SCHIRALDI O. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 125-129.

100. BANERJI MA, BUCKLEY MC, CHAIKEN RL, et al. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 846-850.
101. CHEDIN P, BOYER N. Non insulin dependent diabetes mellitus developing during Interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125(6): 521.
102. FABRIS P, DE FLOREANI A, LAZZARI F, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during Interferon- $\alpha$  therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992; 340: 548.
103. DI CESARE E, PREVITI M, RUSSO F, et al. Interferon- $\alpha$  therapy may induce insulin autoantibody development in patients with chronic viral hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1996; 41(8): 1672-1677.
104. PIQUER S, HERNÁNDEZ C, ENRIQUEZ J, et al. Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: Effect of treatment with interferon. *J Lab Clin Med* 2001; 137(1): 38-42.
105. JINDAL RM. Posttransplant diabetes mellitus, a review. *Transplantation* 1994; 58 (12): 1289-1298.
106. JINDAL RM, SIDNER RA, MILGROM ML. Post-transplant diabetes mellitus. *Drug Safety* 1997; 16 (4): 242-257.
107. FILLER G, AMENDT P, VON BREDOW MA, EHRICH JH. Transient diabetes mellitus and peripheral insulin resistance following Tacrolimus intoxication in a child after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 334-336.
108. SHAPIRO R, SCANTLEBURY VP, JORDAN ML, et al. Reversibility of Tacrolimus-induced posttransplant diabetes: an illustrative case and review of the literature. *Transplant Proc* 1997; 29: 2737-2738.
109. YOSHIOKA K, SATO T, OKADA N, et al. Post-transplant diabetes with anti-glutamic acid decarboxylase antibody during tacrolimus therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42(2): 85-89.



110. MOXEY-MIMS MM, KAY C, LIGHT JA, KHER KK. Increased incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in pediatric renal transplant patients receiving Tacrolimus (FK 506). *Transplantation* 1998; 65 (5): 617-619.
111. ROTH D, MILGROM M, ESQUENAZI V, et al. Posttransplant hyperglycemia. Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989; 47(2):278-281.
112. PEREIRA BJ, WRIGHT TL, SCHMID CH, LEVEY AS. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 799-805.
113. WHO. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. World Health Organization Technical Report Series 727, 1985: 9-20.
114. BERGMAN RN, IDER YZ, BOWDEN CR, COBELLI C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236(6): 667-677.
115. BERGMAN RN, HOPE ID, YANG YJ, et al. Assessment of insulin sensitivity in vivo: A critical review. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5(5): 411-429.
116. BERGMAN RN, PRAGER R, VOLUND A, OLEFSKY JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987; 79: 790-800.
117. REY RH, MASNATTA LD, PIROLA D, et al. Reproducibilidad de la cuantificación de la sensibilidad a la acción insulínica con el modelo mínimo y comparación con un test de tolerancia a bajas dosis de insulina. *Medicina* 1996; 56: 650-656.
118. PACINI G, BERGMAN RN. MinMod: A computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs biomed* 1986; 23: 113-122.
119. WELCH NS, GEBHART SSP, BERGMAN RN. Modification of IVGTT-derived insulin sensitivity for applicability in diabetic subjects. *Diabetes* 1987; 36:15A.

120. BERGMAN RN, PHILLIPS LS, COBELLI C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981. 68: 1456-1467.
121. KAHN SE, PRIGEON RL, McCULLOCH DK, et al. The contribution of insulin dependent and insulin independent glucose uptake to intravenous glucose tolerance in healthy human subjects. *Diabetes*, 1994; 43: 587-592.
122. KAHN SE, PRIGEON RL, McCULLOCH DK, et al. Quantification of relationship between insulin sensitivity and beta cell function in human subjects. Evidence for a hiperbolic function. *Diabetes* 1993; 42:1663-1672.
123. RAO M, JACOB CK, SHASTRY JCM. Post-renal transplant diabetes mellitus, a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1039-1042.
124. ONWUBALILI JK, OBINECHE EN. High incidence of posttransplant diabetes mellitus in a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 346-349.
125. HATHAWAY DK, TOLLEY EA, BLAKELY ML, WINSETT RP, OSAMA GABER A. Development of an index to predict posttransplant diabetes mellitus. *Clin Transplantation* 1993; 7: 330-338.
126. HJELMESAETH J, HARTMANN A, KOFSTAD J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64 (7): 979-983.
127. SAXENA S, DASH SC, GULERIA S, et al. Post transplant diabetes mellitus in live related renal allograft recipients: a single centre experience. *JAPI* 1996; 44 (7): 472- 479.
128. GENTIL MA, ROCHA JL, RODRIGUEZ-ALGARRA G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2455-2460.

129. LEGENDRE C, GARRIGUE V, LE BIHAN C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C cirrus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667-670.
130. MARRONI CA, HOPPE L, DIEHL JL, et al. Diabetes Mellitus and liver transplantation in adults. *Transplant proc* 1999; 31:3046.
131. RUAS L, BASTOS M, ALVES R, et al. Diabetes mellitus após transplante renal. *Acta Médica Portuguesa* 1996; 9: 233-235.
132. ANDO H, NAGAI Y, YOKOYAMA M, TAKAMURA T, KOBAYASHI K. Antibodies to GAD in diabetic patients with chronic hepatitis C. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 797.
133. HARMAN-BOHEM I, ZINGMAN L, HILZENRAT N. No evidence for anti-islet autoimmunity in Diabetes Mellitus associated with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 30 (1): 342.
134. ROSTAING L, OKSMAN F, IZOPET J, et al. Serological markers of autoimmunity in renal transplant patients before and after  $\alpha$ -interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Nephrol* 1996; 16(6): 478-483.
135. DAVID DS, CHEIG JS, BRAUN DW, et al. HLA A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA* 1980; 243: 532-533.
136. DICK D, JACOB S, KESLER E, et al. HLA association with type 2 diabetes and HCV infection. *Hepatology* 1996; 24 (suppl 2): 380A: 1013.
137. PETIT JM, BOUR JB, GALLAND-JOS C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35: 279-283.
138. CZAJA AJ, CARPENTER HA, SANTRACH PJ, MOORE SB. Host and disease specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *C J Hepatol* 1998; 29: 198-206.

139. LEFKOWITCH JH, SCHIFF ER, DAVIS GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The hepatitis interventional therapy group. *Gastroenterology* 1993; 104: 595-603.
140. WONG VS, WIGHT DGD, PALMER CR, ALEXANDER GJM. Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model. *J Clin Pathol* 1996; 49: 465-469.
141. HOURIGAN LF, MACDONALD GA, PURDIE D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-1219.
142. FUJIE H, YOTSUYANAGI H, MORIYA K, et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol* 1999; 59: 141-145.
143. MORIYA K, YOTSUYANAGI h, SHINTANI Y, et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 1997; 78: 1527-1531.
144. MORALES JM, MUÑOZ MA, CASTELLANO G, et al. Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: A clinicopathological follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25: 1450-1453.
145. FABRIS C, FEDERICO E, SOARDO G, et al. Blood lipids of patients with chronic hepatitis: differences related to viral etiology. *Clin Chim Acta* 1997; 261: 159-165.
146. REN H, ZHENG DF, JIA XP. Tumor necrosis factor and interleukin 6 in hepatitis C virus infection. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1992; 31:344-346.
147. MILES PD, ROMEO OM, HIGOR K, et al. TNF-alpha induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes* 1997; 46: 1678-1683.
148. PERNA AF, FADDA GZ, ZHOU XJ, MASSRY SG. Mechanism of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone. *Am J Physiol* 1990; 259 (28): F210-216.

149. MASSRY SG, FADDA GZ, ZHOU XJ, et al. Impaired insulin secretion of aging: Role of renal failure and hyperparathyroidism. *Kidney International* 1991; 40: 662-667.
150. HAQUE S, CHANDRA B, GERBER MA, et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: a clinicopathologic study. *Human Pathol* 1996; 27: 1277-1281.
151. FERNANDEZ JM, RICART W, ARROYO E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-68.
152. SALONEN JT, TUOMAINEN TP, NYSSONENK, et al. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *Br Med J* 1998; 317: 327.
153. GARRIDO A, GUERRERO FJ, LEPE JA, et al. Hepatitis C virus infection, increased serum ferritin and hyperinsulinemia. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 639-648.
154. HRICIK DE, BARTUCCI MR, MOIR EJ, MAYES JT, SCHULAK JA. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51(2):374-377.
155. CERUTTI F, PALOMBA E, SACCHETTI C, et al. Anti-HCV antibodies in a population of insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1587-1588.
156. SCHEEN AJ, LEFÈBVRE PJ. Assessment of insulin resistance in vivo: application to the study of type 2 diabetes. *Horm Res* 1992. 38: 19-27.
157. PROIETTO J, ALFORD FP, DUDLEY FJ. The mechanism of carbohydrate intolerance in cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1030-1036.
158. PROIETTO J, DUDLEY FJ, AITKEN P, ALFORD FP. Hyperinsulinaemia and insulin resistance of cirrhosis: the importance of insulin hypersecretion. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 657-665.

159. CAVALLO-PERIN P, CASSADER M, BOZZO C, et al. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. Evidence of a combined receptor and postreceptor defect. *J Clin Invest* 1985; 75: 1659-1665.
160. BOUREY RE, KORANYI L, JAMES DE, et al. Effects of altered glucose homeostasis on glucose transporter expression in skeletal muscle of the rat. *J Clin Invest* 1990; 86: 542-547.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

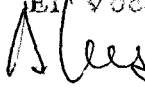
Reunido el Tribunal de Calificación de Tesis Doctorales, integrado por los firmantes en el día de la fecha, y con la asistencia del Secretario General de

D. RAQUEL CORDERO NIÑALVO  
titulada Asociación entre Diabetes Mellitus y Aparato C en Morfología renal.

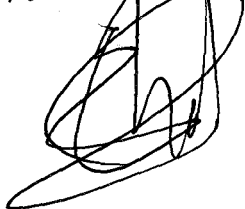
acordó otorgarle la calificación de Notablemente Cumlaudo  
por unanimidad

Sevilla, 1 de OCTUBRE de 2002


El Vocal,



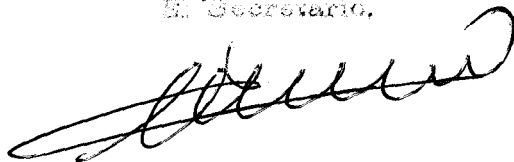
El Presidente



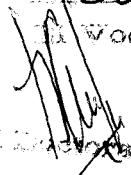
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Secretario,

