



# Asociación entre diabetes mellitus y hepatitis C en trasplante renal

R. López Hidalgo\*, M. A. Gentil\*, D. Acosta\*\*, M. J. Escobar\*, F. Sánchez Ibáñez\* y R. Astorga\*\*

\*Servicios de Nefrología y \*\*Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus de aparición postrasplante (DMPT) ha sido generalmente atribuida al tratamiento inmunosupresor; sin embargo, diversos estudios sugieren una posible asociación entre el virus de la hepatitis C (VHC) y la diabetes mellitus, tanto en la población general como en pacientes trasplantados hepáticos y renales.

**Material y métodos:** Estudiamos retrospectivamente a 325 pacientes trasplantados renales que no padecían diabetes antes del trasplante y que recibieron tratamiento con ciclosporina A en el postoperatorio. Estudiamos en ellos si distintos factores como edad, sexo, peso, enfermedad renal, inmunosupresión, rechazos o VHC constituyen factores de riesgo independientes de DMPT.

**Resultados:** De los 325 pacientes, 94 eran VHC positivo y 231 VHC negativo. La DMPT se observó en el 22,3% de los pacientes VHC positivo comparado con el 6,5% de los pacientes VHC negativo ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariable las variables que aparecen como factor predictivo independiente de DMPT son: VHC positivo (OR: 5,65, IC 95%: 2,6-12), índice de masa corporal (OR: 1,10, IC 95%: 1,02-1,2) y edad (OR: 1,07, IC 95%: 1,03-1,12).

**Conclusión:** Nuestros datos apoyan la hipótesis de una asociación entre el VHC y la DMPT.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus. Hepatitis C. Trasplante renal. Diabetes postrasplante.*

## ASSOCIATION BETWEEN DIABETES MELLITUS AND HEPATITIS C IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

### SUMMARY

**Background:** Diabetes mellitus appearing after transplant (PTDM) has generally been attributed to immunosuppressive treatment. However, the findings of several studies suggest a possible relationship between hepatitis C virus (HCV) infection and diabetes mellitus, both in the general population and in liver or kidney transplant patients.

Recibido: 22-III-2004.

En versión definitiva: 18-V-2004.

Aceptado: 18-V-2004.

**Correspondencia:** Raquel López Hidalgo

Levante, 35

18220 Albolote (Granada)

E-mail: rlopezh@senefro.org

**Methods:** We reviewed data corresponding to 325 kidney transplant patients who did not have diabetes before transplant and were treated with ciclosporin A posttransplant. We explored whether factors such as age, gender, weight, renal disease, immunosuppression, rejection episodes or HCV could be independent risk factors for PTDM.

**Results:** Ninety four of the 325 patients were HCV positive and 231 were HCV negative. PTDM was observed in 22.3% of the HCV positive patients versus 6.5% of the HCV negative patients ( $p < 0.001$ ). The independent factors found by multivariate analysis to be predictive of PTDM were: HCV positivity (OR: 5.65, IC 95%: 2.6-12), body mass index (OR: 1.10, IC 95%: 1.02-1.2) and age (OR: 1.07, IC 95%: 1.03-1.12).

**Conclusions:** Our findings support a link between HCV and PTDM.

**Key words:** *Diabetes mellitus. Hepatitis C virus. Kidney trasplantation. Post-transplant diabetes mellitus.*

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa han sido ampliamente demostradas desde hace décadas en pacientes con hepatopatía en estadio cirrótico. 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<sup>1</sup>. 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 al respecto<sup>2,3</sup>. Además, la posibilidad de que estas alteraciones sean más frecuentes en hepatopatías de etiología determinada, por ejemplo por el virus de la hepatitis C (VHC), una de las principales causas de hepatopatía a nivel mundial, tampoco está demostrado, aunque sí se ha planteado a la vista de los resultados obtenidos por parte de distintos autores. Así, por un lado existen diversos grupos que apoyan la hipótesis de una asociación entre el VHC y la diabetes mellitus al encontrar una incidencia de diabetes significativamente mayor en pacientes con hepatopatía por VHC que en pacientes con hepatopatía de otra etiología, tanto para estadios cirróticos como en estadios menos avanzados de la enfermedad hepática<sup>4-8</sup>. No obstante, también existen autores que no apoyan esta teoría al no obtener diferencias significativas en sus resultados<sup>9,10</sup>.

En el trasplante renal, la diabetes mellitus de aparición postrasplante (DMPT) varía entre un 3 y un 46% según las distintas series, siendo ésta una complicación de gran impacto en la morbimortalidad del paciente trasplantado<sup>11-13</sup>. La DMPT se ha atribuido fundamentalmente al tratamiento inmunosupresor y concretamente a los esteroides, ciclosporina A (CsA) y Tacrolimus cuya capacidad diabetogénica es ampliamente conocida<sup>14</sup>. Por otro lado, la hepatitis C es

relativamente frecuente en el trasplantado renal como consecuencia de la alta prevalencia del VHC en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y también es un factor que parece ejercer una influencia negativa en los resultados de supervivencia a largo plazo<sup>15,16</sup>. Planteados estos dos factores, diabetes mellitus y VHC, de probable gran impacto en la evolución del paciente trasplantado, surge la cuestión de una posible asociación entre ambos, al igual que la sugerida en la población general, apoyada por algunos autores que encuentran una significativa mayor prevalencia de diabetes postrasplante hepático o renal en pacientes con infección por VHC<sup>13,17-22</sup>, aunque otros autores no obtienen estos resultados<sup>16,23</sup>.

El objetivo de este trabajo es investigar a través de un estudio retrospectivo los factores de riesgo de DMPT en nuestra serie de pacientes trasplantados renales y analizar en ellos la posible asociación entre el VHC y la DMPT

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Estudiamos a los pacientes adultos que reciben un trasplante renal de donante cadáver en nuestro hospital entre 1985-1997, tratados con CsA en el postoperatorio ( $n = 396$ ). No incluimos a los pacientes trasplantados fuera de este periodo por variar sustancialmente los protocolos de inmunosupresión, de forma que obtenemos un grupo muy homogéneo en cuanto a tratamiento inmunosupresor. De los 396 trasplantados, excluimos aquellos con función del injerto inferior a 3 meses de duración ( $n = 37$ ), aquellos con diabetes mellitus pretrasplante ( $n = 14$ ) y los casos en los que no se dispone de determinación de anticuerpos antiVHC pre y/o postrasplante ( $n = 15$ ),

o no disponemos de datos adecuados de seguimiento (n = 5). Finalmente incluimos 325 pacientes que clasificamos, por un lado en función de la presencia o no de anticuerpos antiVHC, y por otro lado según desarrollen o no DMPT. El seguimiento se realizó hasta el 31 de diciembre del 2001, o hasta su pérdida si ésta se produce antes, bien por fallecimiento del paciente o por regreso a programa de diálisis.

A partir de las historias clínicas y de las revisiones periódicas en consultas se obtuvieron los datos demográficos, clínicos y analíticos que en base a la literatura pueden ejercer influencia en la aparición de diabetes. Al ser un estudio retrospectivo no pudimos obtener la historia familiar de diabetes mellitus.

### Tratamiento inmunosupresor

El 87% de los pacientes recibió cuádruple terapia secuencial con globulina antilinfocítica (10 mg/kg/día durante 10 días), prednisona (1-2 mg/kg/día con reducción progresiva para alcanzar 10 mg/día al 6.º mes-1 año), azatioprina (2 mg/kg/día y posterior mantenimiento a 1-1,5 mg/kg/día) y CsA (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 de 100-150 ng/ml al primer año). El 13% restante recibió triple terapia con CsA (desde el postoperatorio inmediato a 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, se trataron con bolos de metilprednisona (0,5-1 g/día durante 3-6 días) y en los casos corticorresistentes, con OKT3 (5 mg/día durante 10 días).

### Detección de anticuerpos antiVHC

El diagnóstico de hepatitis C se estableció en aquellos pacientes con una determinación de anticuerpos antiVHC positiva pretrasplante y/o postrasplante inmediato, realizada mediante ELISA I entre 1989-1991, ELISA II y confirmación con RIBA II entre 1991-1992 y desde entonces mediante ELISA III (Ortho Diagnostic System®). En los pacientes trasplantados antes de la introducción del test rutinario de anticuerpos antiVHC, la determinación se hizo en muestras pretrasplante de suero congeladas mediante ELISA II. Finalmente, 94 pacientes se clasificaron como VHC positivo.

### Criterios diagnósticos de DMPT

Establecimos el diagnóstico de DMPT en base a los criterios de la OMS de 1985<sup>24</sup>, es decir, glucemia en

ayunas mayor o igual a 140 mg/dl en más de una determinación tras el trasplante renal. No empleamos los criterios actuales de DMPT<sup>25</sup> ya que en parte de los pacientes el diagnóstico de DMPT se realizó antes de la aparición de dichos criterios (1997) y por tanto se empleó la definición vigente en ese momento.

Dado que en los pacientes trasplantados es frecuente encontrar elevaciones transitorias de la glucemia relacionadas con dosis elevadas de inmunosupresores y rápidamente reversibles tras la reducción de éstas, del conjunto de pacientes que cumplían los criterios de la OMS seleccionamos para este estudio aquellos pacientes que precisaban tratamiento médico superior a un mes para un adecuado control de la glucemia, con insulina o con antidiabéticos orales. Obtuvimos un total de 36 pacientes con DMPT, 35 tratados con insulina y 1 con antidiabéticos orales. Todos ellos tenían un comportamiento clínico semejante a la diabetes mellitus tipo 2.

### Análisis estadístico

En el análisis univariable, se empleó el test T de Student o el test U de Mann Whitney para las variables cuantitativas y el test  $\chi^2$  para las variables cualitativas. Se exploró el riesgo de sufrir DMPT mediante la construcción de tablas de Kaplan-Meier hasta el tiempo de diagnóstico (la pérdida del órgano o la muerte censuraba el caso); la comparación de curvas se realizó mediante el test de log-rank. Se realizó un análisis multivariable mediante el método de riesgos proporcionales de Cox en aplicación paso a paso hacia delante para valorar la asociación de distintas variables con la DMPT y el riesgo relativo de cada una de ellas; las covariantes introducidas en el primer paso fueron: edad, sexo, poliquistosis como causa de la insuficiencia renal, tiempo en diálisis, peso inicial, índice de masa corporal (IMC) inicial y VHC.

### RESULTADOS

De los 325 pacientes 94 eran VHC positivo, esto supone una prevalencia de hepatitis C del 28,9%; y 36 pacientes desarrollaron diabetes, lo que indica una incidencia acumulada de DMPT del 11%.

Al clasificar los pacientes según sean VHC positivo o VHC negativo y compararlos entre sí (tabla I), no hay diferencias significativas entre ellos en la edad, distribución por sexos o etiología de la insuficiencia renal, aunque el tiempo de estancia en diálisis fue significativamente superior en el grupo VHC positivo. El peso y el IMC en el momento del trasplante fueron superiores en el grupo VHC negativo, aunque sólo el peso alcanza significación estadística.

ca. Los pacientes VHC positivo se trasplantaron más frecuentemente que los VHC negativo en los primeros años del período de inclusión; sin embargo, entre ambos grupos no hay diferencias en el tiempo medio de evolución del trasplante, ya que hay un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo VHC positivo con pérdida de seguimiento, bien por paso a diálisis o por fallecimiento. Respecto al tratamiento inmunosupresor, los pacientes VHC positivo recibieron en menor proporción la terapia cuádruple; sin embargo, no hay diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes con uno o más episodios de rechazo agudo ni en el número de estos episodios. La incidencia de DMPT fue muy superior en los pacientes VHC positivo respecto a los VHC negativo (22,3% vs 6,5%,  $p < 0,001$ ), con un riesgo relativo de DMPT para los VHC positivo de 4,14 (IC 95%: 2,03-8,46). Por otra parte, el análisis mediante curvas de Kaplan-Meier mostró un riesgo de DMPT significativamente mayor (log-rank,  $p = 0,005$ ) para los pacientes VHC positivo (fig. 1).

Al clasificar los pacientes según sean o no diabéticos postrasplante y compararlos entre sí (tabla II), observamos que existen diferencias significativas en la edad y el sexo, de forma que los pacientes diabéticos son mayores y con predominio del sexo femenino, mientras los no diabéticos son más jóvenes y con una

mayor proporción de varones. Los pacientes diabéticos tenían en el momento del trasplante un peso e IMC significativamente superiores a los no diabéticos. Entre ambos grupos no hubo diferencia significativa en la etiología de la insuficiencia renal, tiempo de estancia en diálisis, tiempo de evolución del trasplante renal, pauta de inmunosupresión ni en el porcentaje de pacientes con episodios de rechazo. Respecto a la situación de seguimiento en el momento del estudio no hay diferencia significativa, aunque hay un menor porcentaje de diabéticos en seguimiento debido a una mayor mortalidad en este grupo. La prevalencia de anticuerpos antiVHC positivo fue significativamente superior en los pacientes diabéticos (58,3% vs 25,3%,  $p = 0,000$ ).

En el estudio multivariable de Cox las variables que se asociaron de forma significativa y que constituyen un factor predictivo de DMPT son: edad en el momento del trasplante, IMC en el momento del trasplante y el VHC positivo, siendo el riesgo de éste último el más elevado (tabla III). El resto de variables no se asociaron a la DMPT de forma significativa.

## DISCUSIÓN

En nuestra serie hemos obtenido una incidencia de DMPT del 11%, un resultado similar al de otras

**Tabla I.** Características epidemiológicas y clínicas de los paciente según serología VHC

Variable	VHC positivo n = 94*	VHC negativo n = 231*	p
<b>Sexo</b> Varones/Mujeres	54 (57,4)/40 (42,6)	136 (58,9) /95 (41,1)	NS
<b>Edad al TR</b> (años)	38 ± 11,9	39,3 ± 11,9	NS
<b>Enfermedad renal</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)	
Otras	12 (12,8)	18 (7,8)	
<b>Tiempo en diálisis</b> (meses)	62 ± 50,6	39,8 ± 31,1	< 0,001
<b>Peso al TR</b> (kg)	62,4 ± 9,8	65,3 ± 13	0,047
<b>IMC al TR</b> (kg/m <sup>2</sup> )	23,5 ± 3,6	24,5 ± 4,2	NS
<b>Tiempo evolución TR</b> (meses)	94,7 ± 50,8	93 ± 43,4	NS
<b>Inmunosupresión**</b>			
Cuádruple/Triple	73 (77,7)/21 (22,3)	209 (90,5)/22 (9,5)	0,002
<b>Rechazo agudo</b> (≥ 1 episodio)	41(43,6)	101 (43,7)	NS
<b>Situación al estudio</b>			< 0,001
En seguimiento	44 (46,8)	180 (77,9)	
Paso a diálisis	20 (21,3)	27 (11,7)	
Fallecidos	30 (31,9)	24 (10,4)	
<b>Diabetes mellitus posTR</b>	21 (22,3)	15 (6,5)	< 0,001

Datos expresados en media ± ds o en número (%).

Abreviaturas: TR: trasplante renal. IMC: índice de masa corporal.

\*: n para VHC positivo y VHC negativo respectivamente en las variables: Peso al TR: 93/230, IMC al TR: 81/186.

\*\* : Cuádruple: prednisona + azatioprina + CsA + globulina antilinfocitaria.

Triple: prednisona + azatioprina + CsA.

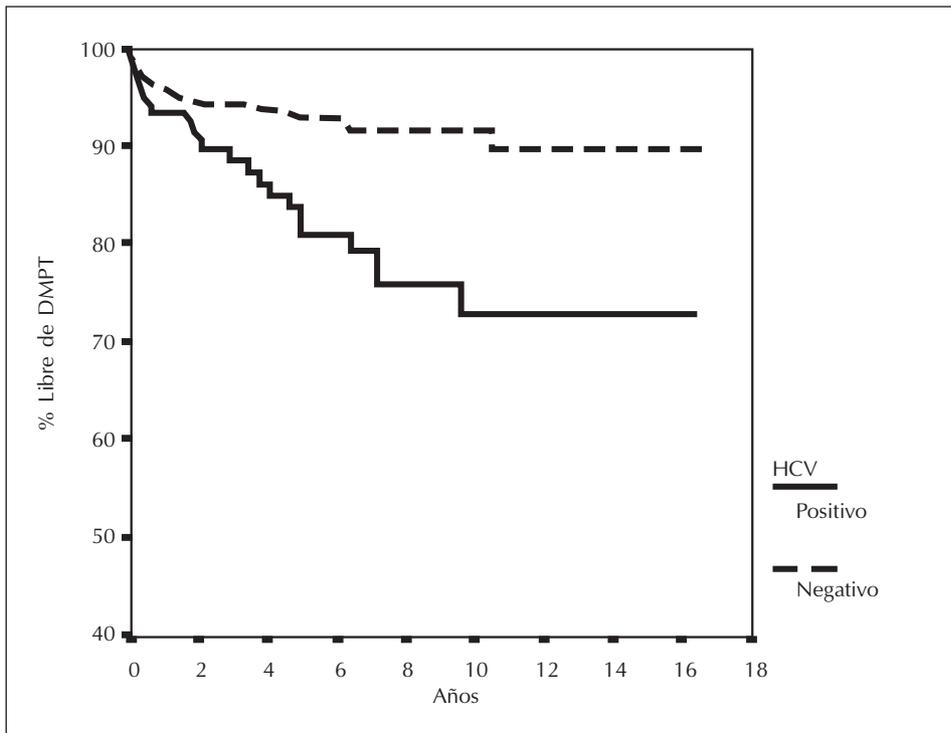


Fig. 1.—Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el diagnóstico de DMPT. Representan el porcentaje de pacientes libres de DMPT según los años de evolución del TR, en función del VHC positivo/negativo.

**Tabla II.** Características epidemiológicas y clínicas de los paciente según diabetes

Variable	Diabéticos n = 36*	No diabéticos n = 289*	p
<b>Sexo</b> Varones/Mujeres	14 (38,9)/22 (61,1)	176 (60,9) / 113 (39,1)	0,010
<b>Edad al TR</b> (años)	47,5 ± 10	37,8 ± 11,7	< 0,001
<b>Enfermedad renal</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)	
Otras	1 (2,8)	29 (10)	
<b>Tiempo en diálisis</b> (meses)	51,5 ± 36,4	45,5 ± 39,3	NS
<b>Peso al TR</b> (Kg)	68,1 ± 11	64 ± 12,3	0,049
<b>IMC al TR</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	26,6 ± 3,6	23,9 ± 4	< 0,001
<b>Tiempo evolución TR</b> (meses)	91,8 ± 44,7	93,7 ± 45,7	NS
<b>Inmunosupresión**</b>			
Cuádruple/Triple	32 (88,9)/4 (11,1)	250 (86,5) / 39 (13,5)	NS
<b>Rechazo agudo</b> (≥ 1 episodio)	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)	
<b>VHC positivo</b>	21 (58,3)	73 (25,3)	0,000

Datos expresados en media ± ds o en número (%).

Abreviaturas: TR: trasplante renal. IMC: índice de masa corporal.

\*: n para diabéticos y no diabéticos respectivamente en las variables: Peso al TR: 36/287, IMC al TR: 32/235.

\*\* : Cuádruple: prednisona + azatioprina + CsA + globulina, anfilinfocitaria.

Triple: prednisona + azatioprina + CsA.

series<sup>11,12</sup>; no obstante, existe una amplia variación entre los resultados comunicados por diferentes autores, debido a los distintos criterios diagnósticos de DMPT empleados. Nosotros seleccionamos aquellos pacientes que precisan tratamiento médico para el control de su diabetes para englobar los casos con una mayor relevancia clínica y por ser en el momento del diseño del estudio uno de los criterios frecuentemente empleados por diversos autores<sup>26-28</sup>.

En nuestro estudio, la DMPT se asoció en el análisis univariable al sexo femenino, edad, peso e IMC en el momento del trasplante, y al VHC positivo. No encontramos influencia significativa de factores como tiempo de estancia en diálisis, enfermedad renal, inmunosupresión o rechazos. Los trabajos realizados por otros autores que estudian la incidencia de DMPT muestran resultados muy variables entre sí<sup>11-13, 16, 26-27</sup>.

Nuestros análisis muestran una incidencia de DMPT del 22,3% en los pacientes VFIC positivo, significativamente superior al 6,5% de los pacientes VHC negativo. Unos resultados similares obtiene Gürsoy<sup>19</sup>, que encuentra una incidencia del 25% de DMPT en pacientes trasplantados renales VHC positivo no tratados con interferón y del 8,7% en los VFIC negativo; sin embargo, este autor encuentra la edad y el número de rechazos agudos significativamente superiores en el grupo VHC positivo frente al VHC negativo. En nuestra serie, el grupo VHC positivo no presentaba diferencias significativas respecto al grupo VFIC negativo en cuanto 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 responsables de la mayor incidencia de diabetes en este grupo. El grupo VHC positivo tuvo una estancia media en diálisis superior a los VHC negativo, factor asociado a un mayor riesgo de infección por el VFIC. Aunque los pacientes VHC positivo se trasplantaron más frecuentemente en los primeros años del período de inclusión establecido, el período de seguimiento no fue superior a los VHC negativo ya que hubo más pérdidas de seguimiento; por tanto, el tiempo de exposición al riesgo de desarrollar diabetes fue similar en ambos grupos. En el grupo VHC positivo se empleó en menor porcentaje la cuádruple terapia inmunosupresora, pero aun así no hubo

diferencias respecto a los episodios de rechazo agudo, descartando por tanto una dosis superior de esteroides en bolos como factor explicativo de la mayor incidencia de DMPT en este grupo.

Distintas series publicadas con trasplantes renales y hepáticos también confirman una incidencia de DMPT significativamente superior en los pacientes VHC positivo, y encuentran tras el análisis de regresión logística el VHC como factor independiente asociado a DMPT<sup>13, 17-18, 20-22</sup>. En nuestro grupo confirmamos también mediante análisis multivariable el VHC como factor independiente asociado de forma significativa a la DMPT, con un riesgo de diabetes seis veces superior en trasplantados VHC positivo respecto a los VHC negativo. Otros factores que hallamos en el análisis multivariable asociados de forma independiente a diabetes fueron la edad y el IMC en el momento del trasplante, ambos factores conocidos por su relación con la diabetes tipo 2 en la población general no trasplantada.

Los resultados de nuestro estudio retrospectivo muestran una pérdida de injertos renales, bien por fallo del paciente o bien por fracaso del injerto con paso a diálisis, significativamente superior en los pacientes VHC positivo respecto a los VHC negativo. Unos resultados de acuerdo con otras series que encuentran una supervivencia del paciente y del injerto significativamente inferior en los trasplantados renales VHC positivo<sup>15,16</sup>. Al comparar entre diabéticos y no diabéticos, aunque no existen diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en la situación de seguimiento del paciente, existe una mayor tendencia a la mortalidad del paciente entre los diabéticos. En este sentido, son varios los autores que encuentran una menor supervivencia del paciente y/o del injerto en los pacientes con DMPT<sup>11-13, 20</sup>.

Se han sugerido posibles mecanismos de acción por los que el VHC podría favorecer la aparición de diabetes tales como una acción directa por parte del virus, infectando las células beta de los islotes pancreáticos, lesionándolas; o la inducción por parte del VHC de un proceso autoinmune dirigido contra las células beta pancreáticas; otra posible teoría sería que el virus es capaz por sí mismo de alterar el metabolismo de la glucosa, induciendo resistencia a la insulina y/o alterando la secreción insulínica por las células beta. Por otro lado, existen una serie de factores frecuentemente asociados a la hepatopatía por VHC como la hemocromatosis, el abuso de alcohol, la infiltración grasa del hígado o el interferón empleado para su tratamiento, que pueden actuar favoreciendo el desarrollo de diabetes. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico definitivo a través del cual el virus induciría el desarrollo de diabetes es en el momento actual desconocido.

**Tabla III.** Modelo de Cox

Variable	Odds Ratio (IC95%)	p
Edad (por año)	1,07 (1,03-1,12)	< 0,001
IMC (por kg/m <sup>2</sup> )	1,10 (1,02-1,20)	0,043
VHC positivo (vs negativo)	5,65 (2,6-12,0)	< 0,001

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal.

En definitiva, podemos concluir que nuestros resultados apoyan la hipótesis de una asociación entre el VHC y la DMPT, una complicación con repercusión negativa en la evolución del trasplante renal. No obstante, serían necesarios estudios más amplios, con diseño prospectivo y con los criterios actuales de DMPT que permitan confirmar esta hipótesis y que ayuden a clarificar el mecanismo fisiopatológico por el que esto sucede.

## AGRADECIMIENTOS

A. G. Franco y J. Pulido por su colaboración en la obtención de datos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Petrides AS, Defronzo RA: Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 5: 691-709, 1989.
2. Lonardo A, Grisendi A: Liver pathology and diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 87: 404-405, 1992.
3. Kingston ME, Ashraf M, Atiyeh AM, Donell RJ: Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 87: 688-694, 1984.
4. 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* 21: 1135-1139, 1994.
5. Grimbirt S, Valensi P, Lévy-Marchal C, Perret G, Richardet JP, Raffoux C, Trinchet JC, Beaugrand M: High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 20: 544-548, 1996.
6. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BDM, Alexander GJM: Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 30: 1059-1063, 1999.
7. Mason AL, Lau JYN, Hoang N, Qian K, Alexander GJM, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 29: 328-333, 1999.
8. Knobler R, Schilmanter IZ, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A: Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 75: 355-359, 2000.
9. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, Cascavilla I, Fantasia L, Andriulli A: HCV and Diabetes Mellitus: Evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 93: 2363-2367, 1998.
10. Sotiropoulos A, Peppas TA, Skliros E, Apostolou O, Kotsini V, Pappas SI: Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. *Diabetic Medicine* 16: 250-252, 1999.
11. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH: Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era, an analysis of risk factors. *Transplantation* 51: 343-347, 1991.
12. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA: Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 65: 380-384, 1998.
13. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3: 178-185, 2003.
14. Jindal M, Sidner RA, Milgrom ML: Post-transplant diabetes mellitus. *Drug Safety* 16: 242-257, 1997.
15. Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez Algarra G, Pereira P, López R, Bernal G, Muñoz J, Naranjo M, Mateos J: Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2455-2460, 1999.
16. Batty DS Jr, Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Agodoa LY, Abbott KC: Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 1: 179-184, 2001.
17. Gentil MA, Rocha JL, Pereira P, Rodríguez Algarra G, López R. High incidence of diabetes mellitus after kidney transplant in patients with hepatitis C. *Nephron* 82: 85, 1999.
18. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R, Greig PD, Lilly LB, Heathcote JE, Levy GA, Cattral MS: Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 32: 87-90, 2000.
19. Gürsoy M, Güvener N, Kóksal R, Karavelioglu D, Baysal C, Özdemir N, Boyacioglu S, Bilgin N, Erdal R: Impact of HCV infection on development of pontransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 32: 561-562, 2000.
20. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, Tolckoff-Rubin N, Pascual M: Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 72: 1066-1072, 2001.
21. Yildiz A, Tutuncu Y, Yazici H, Akkaya V, Kayacan SM, Sever MS, Carin M, Karsidag K: Association between hepatitis C virus infection and development of posttransplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 74: 1109-1113, 2002.
22. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC: Association of hepatitis C with pontransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 13: 1374-1380, 2002.
23. Gentil MA, López M, González-Roncero F, Rodríguez Algarra G, Pereira P, López R, Martínez M, Toro J, Mateos J: Hepatitis C and the incidence of diabetes mellitus after renal transplant: influence of new immunosuppression protocols. *Transplant Proc* 35: 1748-1750, 2003.
24. WHO Diabetes mellitus: report of a WHO study group. *World Health Organization Technical Report Series* 727, 1985: 9.
25. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, Van der Woude FJ, Wheeler DC: New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation* 75: S3-S24, 2003.
26. Hathaway DK, Tolley EA, Blakely ML, Winsett RP, Gaber AO: Development of an index to predict posttransplant diabetes mellitus. *Clin Transplantation* 7: 330-338, 1993.
27. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P: Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 61: 1475-1478, 1996.
28. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kauffman DB, Shapiro R: Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 73: 379-386, 2002.