

# **Relación entre diabetes y VHC antes y después del transplante hepático**

**Dr Xavier Xiol**

**Hospital Universitari de Bellvitge**

**L'Hospitalet de Llobregat**

**Barcelona**

# Definiciones

## Diabetes tipo 1

Secundaria déficit de insulina por destrucción de las células beta pancreáticas  
5-10% de la población occidental.

## Diabetes tipo 2

Secundaria a resistencia a la insulina,  
generalmente combinada con deficiencia relativa de insulina

La mayoría de occidentales padecen este tipo

# **Resistencia a la insulina**

**Disminución de la capacidad de la insulina ejercer sus funciones biológicas en tejidos diana típicos tales como el músculo esquelético, el tejido adiposo o el hígado.**

**IMC / Obesidad central**

**Edad**

**Historia familiar**

# **Resistencia a la insulina**

**Diabetes tipo II (x 8)**

**Riesgo HTA x 2**

**Enfermedad coronaria x 3**

**↑ Mortalidad**

# Síndrome metabólico

**Distribución anormal grasa**

**Resistencia insulina**

**Dislipemia (↑ triglicéridos, ↓ HDL-col)**

**Hipertensión arterial**

**Estado pro inflamatorio**

**Estado pro trombótico**

***Hepatopatía grasa no alcohólica***

# Resistencia a la insulina

**HOMA-IR: Insulina ayunas x glucosa ayunas / 22,5. Normal: < 2**

**Fármacos que actúan disminuyendo resistencia a la insulina**

- Metformina**
- Rosiglitazona**
- Pioglitazona**

# **Asociación de VHC y diabetes tipo 2**

# Asociación de VHC y diabetes tipo 2

Estudio 1.117 pacientes hepatitis crónica:  
*diabetes en 21% VHC vs 12% VHB.*

Riesgo diabetes en análisis multivariante:  
*edad y VHC*

594 diabéticos tipo II    4,2 % VHC

377 patología tiroides    1,6 % VHC

*Mason et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection.  
Hepatology 1999; 29: 328-333*

# Asociación de VHC y diabetes tipo 2

**Third National Health and Nutrition Examination Survey (9.841 casos):**

**En pacientes de 40 años o más e infección por VHC 3 veces más posibilidades de diabetes tipo II que los VHC –**

*Mehta SH et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Ann Intern Med 2000; 133: 592-9.*

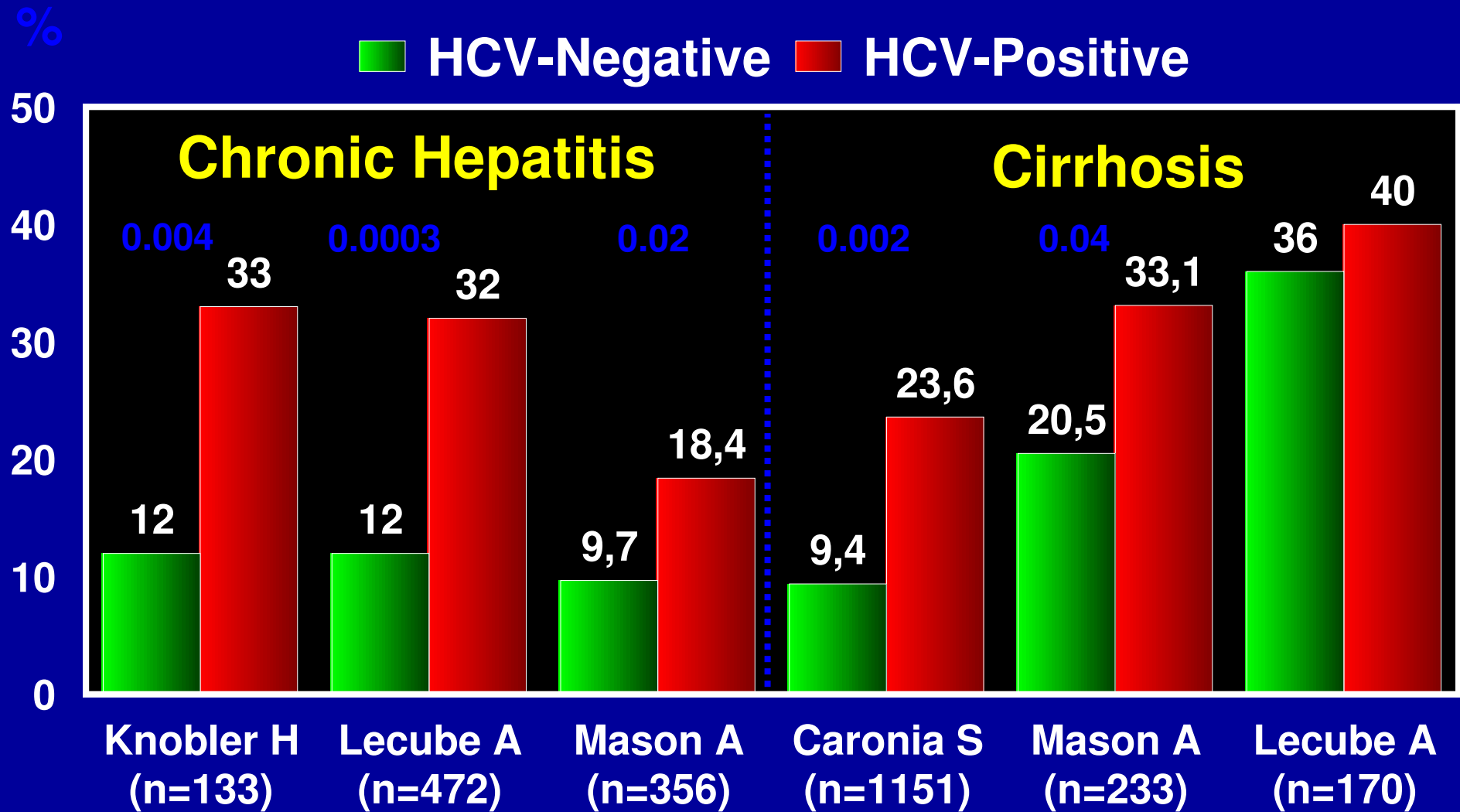
# Asociación de VHC y diabetes tipo 2

**Third National Health and Nutrition Examination Survey (9.841 casos):**

**En pacientes de 40 años o más e infección por VHC 3 veces más posibilidades de diabetes tipo II que los VHC –**

*Mehta SH et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Ann Intern Med 2000; 133: 592-9.*

# Prevalencia de diabetes tipo 2 en pacientes VHC positivo y negativo



# Asociación de VHC y RI

**121 pacientes VHC + con fibrosis grado 0/1  
mayores niveles de HOMA que 137  
voluntarios apareados para edad, IMC.**

**Curación VHC con tratamiento: desaparición  
RI**

*Hui et al Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. Gastroenterology 2003*

# **Consecuencias de la resistencia a la insulina en la hepatitis C**

**Factor independiente del grado de fibrosis y tasa de progresión fibrosis**

**Favorece esteatosis (también asociada con progresión fibrosis) incluso en VHC no obesos (excepto en genotipo 3)**

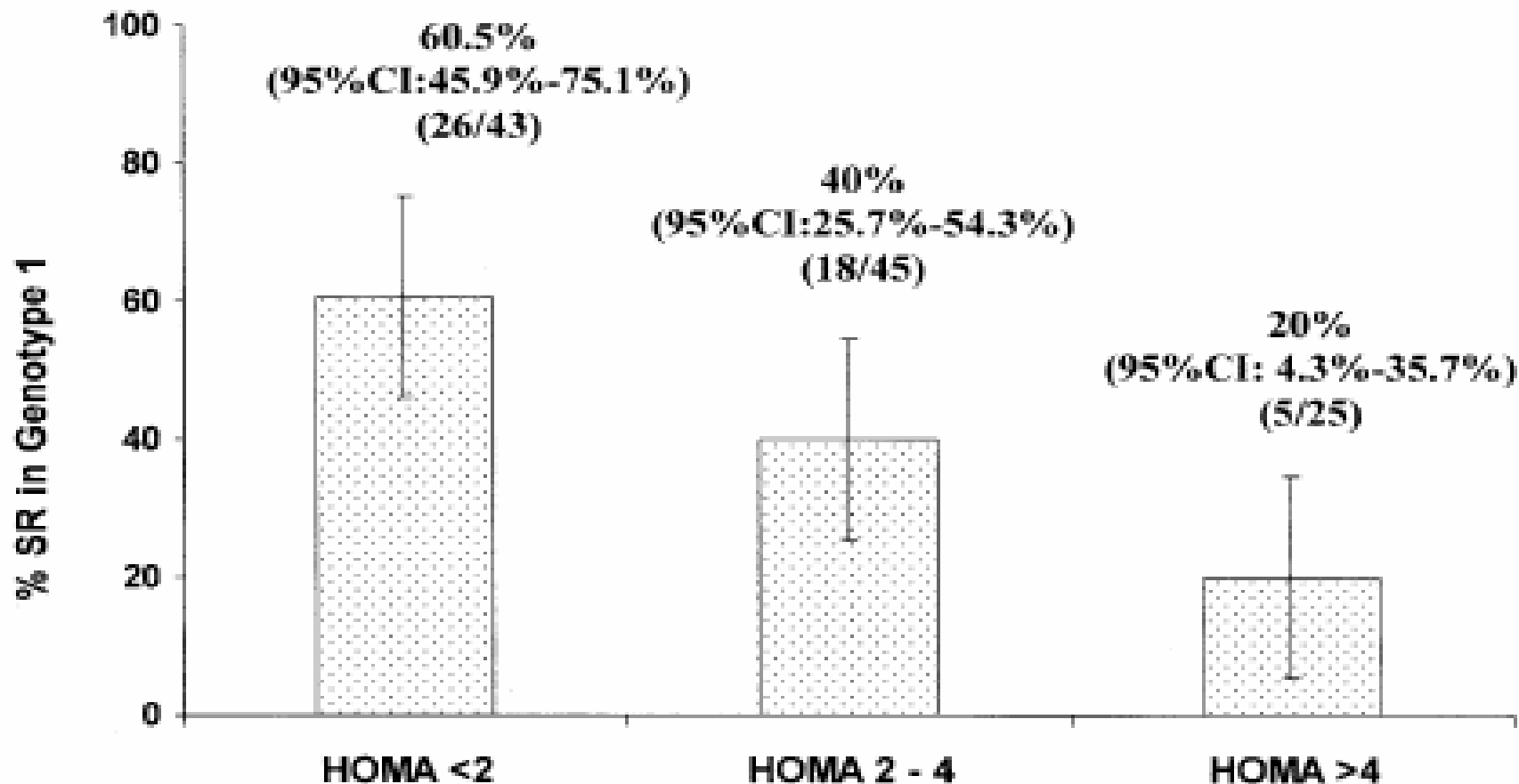
# Consecuencias de la resistencia a la insulina en la hepatitis C

Factor de riesgo independiente de mala respuesta al tratamiento

Pacientes tratados con PegInterferon y ribavirina

Respuesta 33% con RI (Homa > 2)  
61% sin RI

# Respuesta al tratamiento VHC en relación a la RI



**Figure 1.** Sustained response rate in patients infected by genotype 1 and segregated with respect to insulin resistance index (HOMA <2, 2–4, and >4; odds ratio, 2.43; 95% CI, 1.41–4.20;  $P = .004$ ).

# Respuesta al tratamiento VHC en relación a la RI

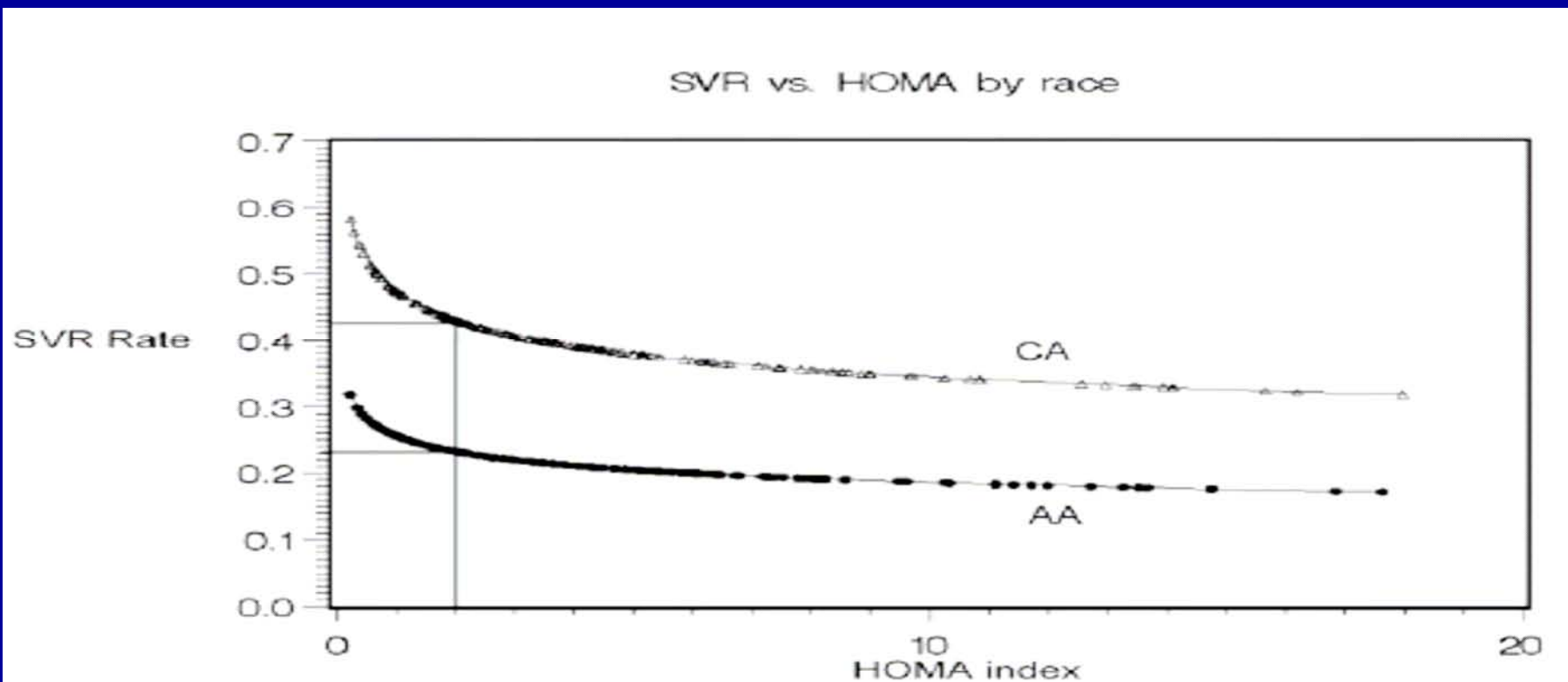
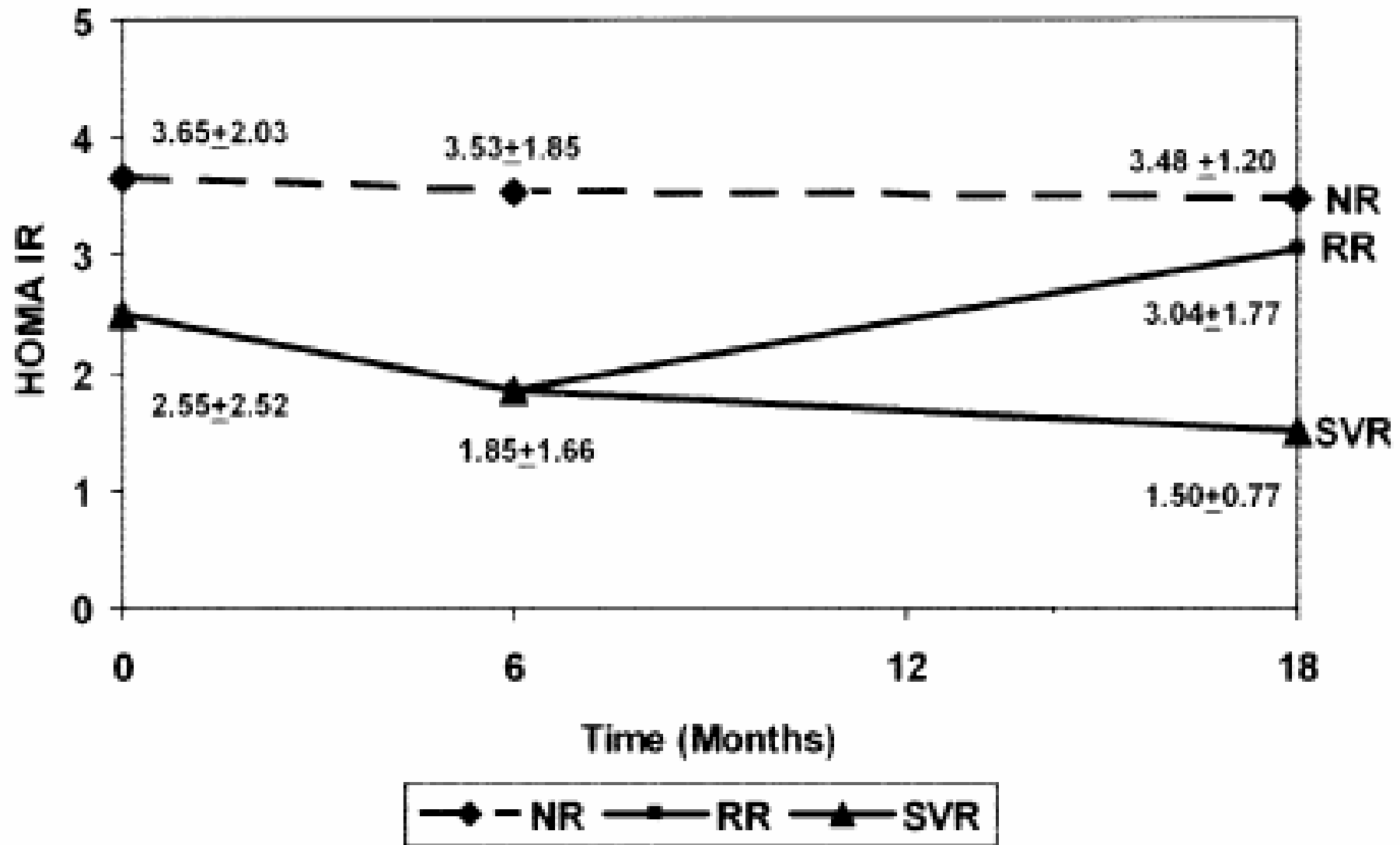


Fig. 1. Relationship between HOMA index and adjusted predicted percentage with sustained virological response (SVR) by race showing the predicted probability of an SVR by baseline HOMA level separately for African Americans (AA) and Caucasian Americans (CA) using the example of a patient with a baseline viral level of  $1.05 \times 10^7$  IU/ml and an Ishak fibrosis score of 2 on pretreatment liver biopsy who took 80% of the maximum peginterferon dose during the first 24 weeks of treatment.

# Evolución de RI según la respuesta al tratamiento



# Tratamiento de la hepatitis C con Metformina, Peginterferon y Ribavirina

125 pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 aleatorizados a recibir

Peginterferon + Ribavirina + Metformina (A)

Peginterferon + Ribavirina + Placebo (B)

Respuesta virológica 4 semanas: A 28% vs B 6,3% (p= 0,03)

Respuesta virológica 12 semanas: A 55,7% vs B 51,6% (NS)

Respuesta virológica 24 semanas: A 73,8% vs B 73,4% (NS)

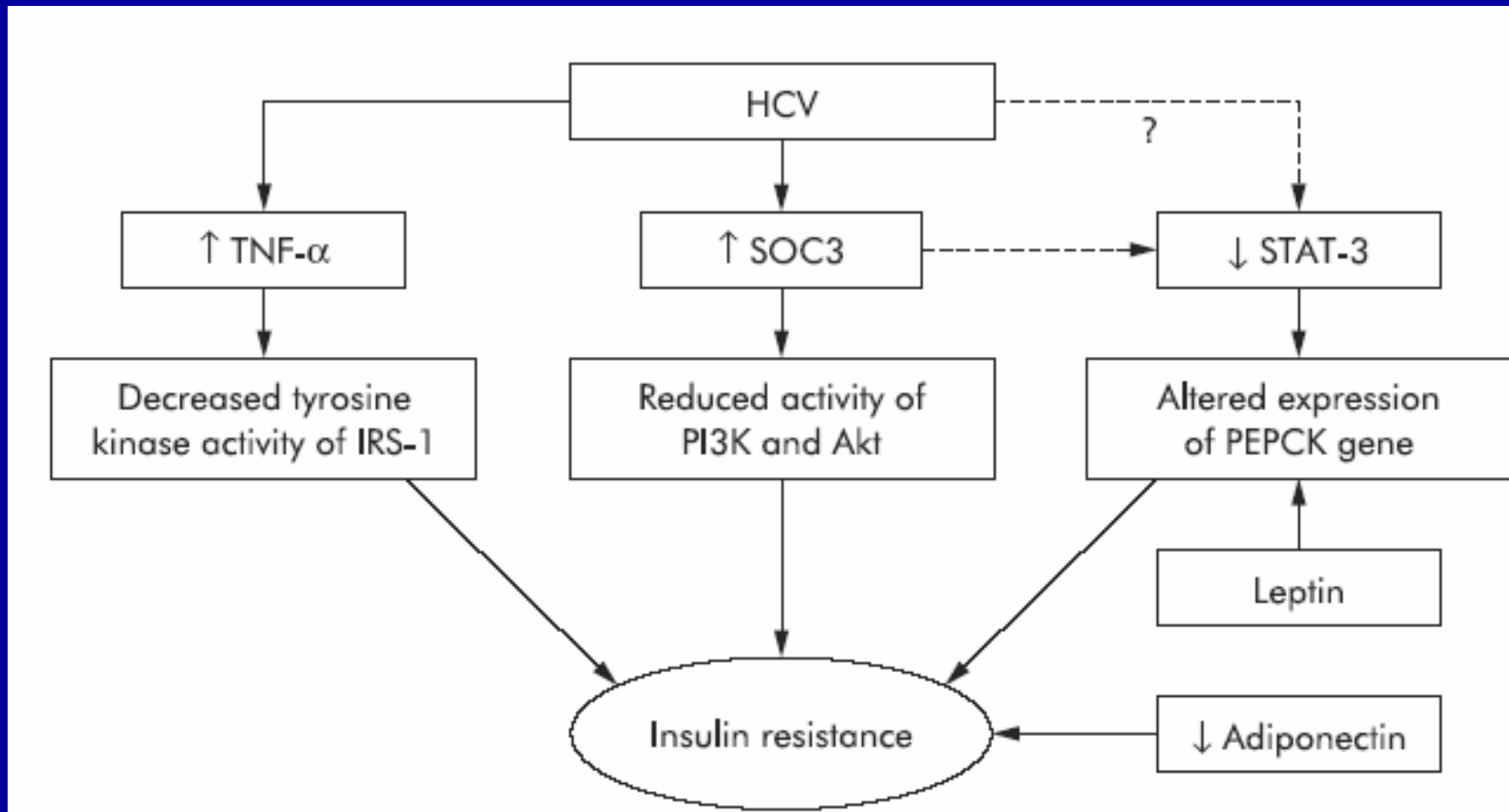
*M. Romero-Gomez y cols Interim analysis from TRIC-1 a study of metformin with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naive genotype 1 chronic hepatitis C with insulin resistance. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Milan, Abril 2008*

# Asociación de hepatitis C y RI

**Desarrollo resistencia a la insulina en infección por VHC es independiente de peso, grado de enfermedad hepática y presencia de diabetes y aparece pronto en el curso de la infección VHC**

**¿Por qué?**

# Molecules that are likely to be involved in mediating insulin resistance (IR) in hepatitis C virus (HCV) infection



# Resistencia a la insulina

**IMC / Obesidad central**

**Edad**

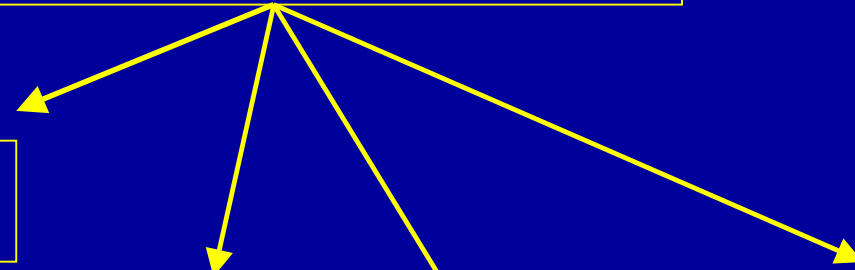
**Historia familiar**

**VHC**

**Virus C**



**Resistencia insulina**



**Diabetes tipo II**

**↑ Fibrosis**

**↑ Esteatosis**

**Peor respuesta tratamiento**

# **Diabetes tipo 2 tras el trasplante hepático**

# **Diabetes tras trasplante hepático**

**Incidencia diabetes de novo tras trasplante**

- **10-30%** transplantados renales
- **7-28%** transplantados hepáticos

**Múltiples artículos publicados**

# Incidencia diabetes de novo tras transplante

Table 1. Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus (NODM) in Liver Transplant Patients

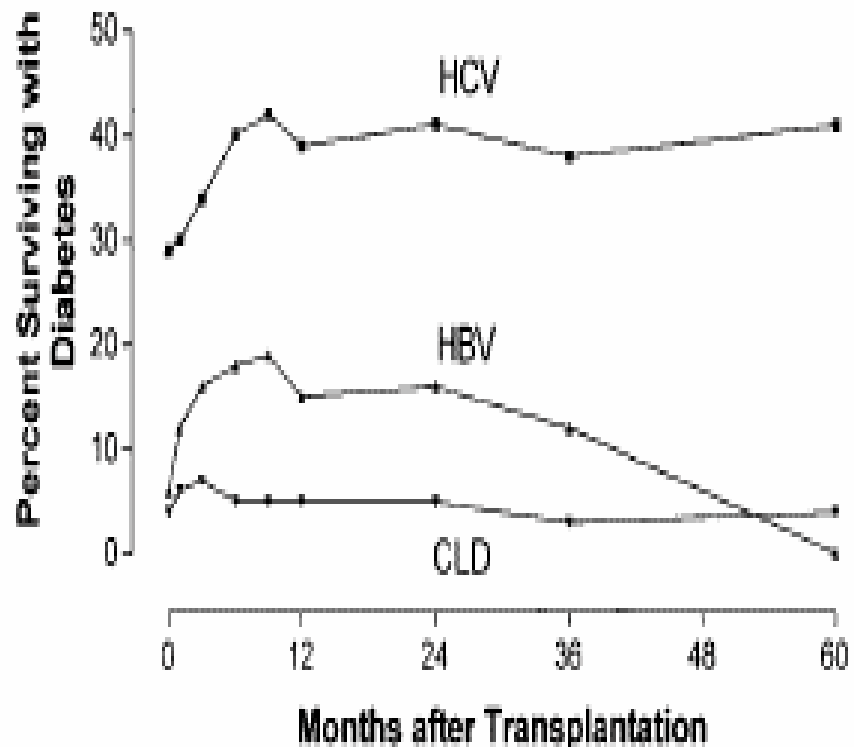
Reference	Number of Patients	Criteria for NODM	Time Since Transplantation	Incidence of NODM
Navasa et al., 1996 <sup>13</sup>	102	Requirement for insulin or oral diabetic therapy for fasting glucose levels >8.0 mmol/L on 3 separate occasions	1 yr	27%
Marroni et al., 1999 <sup>54</sup>	52	Fasting blood glucose >7.0 mmol/L on 2 separate occasions after day 7 after transplantation	Not stated	22%
Steinmuller et al., 2000 <sup>14</sup>	552	Fasting blood glucose >7.0 mmol/L on 3 separate occasions and/or antidiabetic medication	Not stated	7.2%
Baid et al., 2001 <sup>12</sup>	111*	Persistent hyperglycemia requiring long-term treatment with insulin and/or oral hypoglycemic agents	Mean 59 ± 28 mo	28%
Al Dosary et al., 2002 <sup>17</sup>	164	Serum random glucose ≥10.0 mmol/L on more than 1 occasion after 6 months after transplantation requiring insulin, oral hypoglycemic therapy, or dietary control	Median 43 mo (range 6-124 mo)	18%
Tueche et al., 2003 <sup>2</sup>	167	Fasting blood glucose >7.0 mmol/L or random blood glucose >11.1 mmol/L on more than 2 occasions	Not stated	18%

\*HCV-negative cohort.

*Marchetti. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. Liver Trans 2005; 11: 612-20*

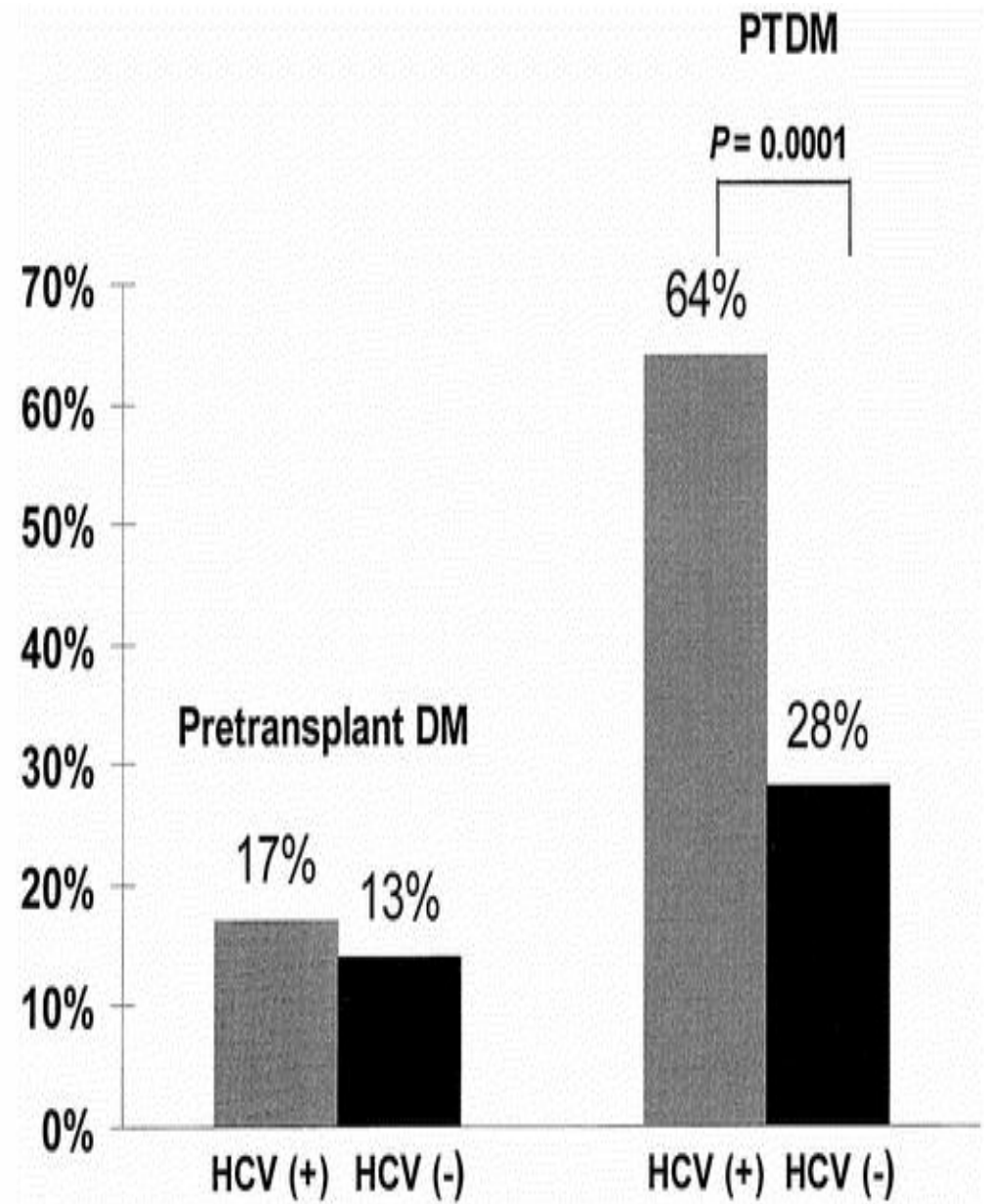
# Factores de riesgo para diabetes de novo

- **IMC**
- **Sexo masculino**
- **VHC**
- **Inmunosupresión**
  - **Corticoides**
  - **Inhibidores calcineurina**
    - **Tacrolimus > Ciclosporina**



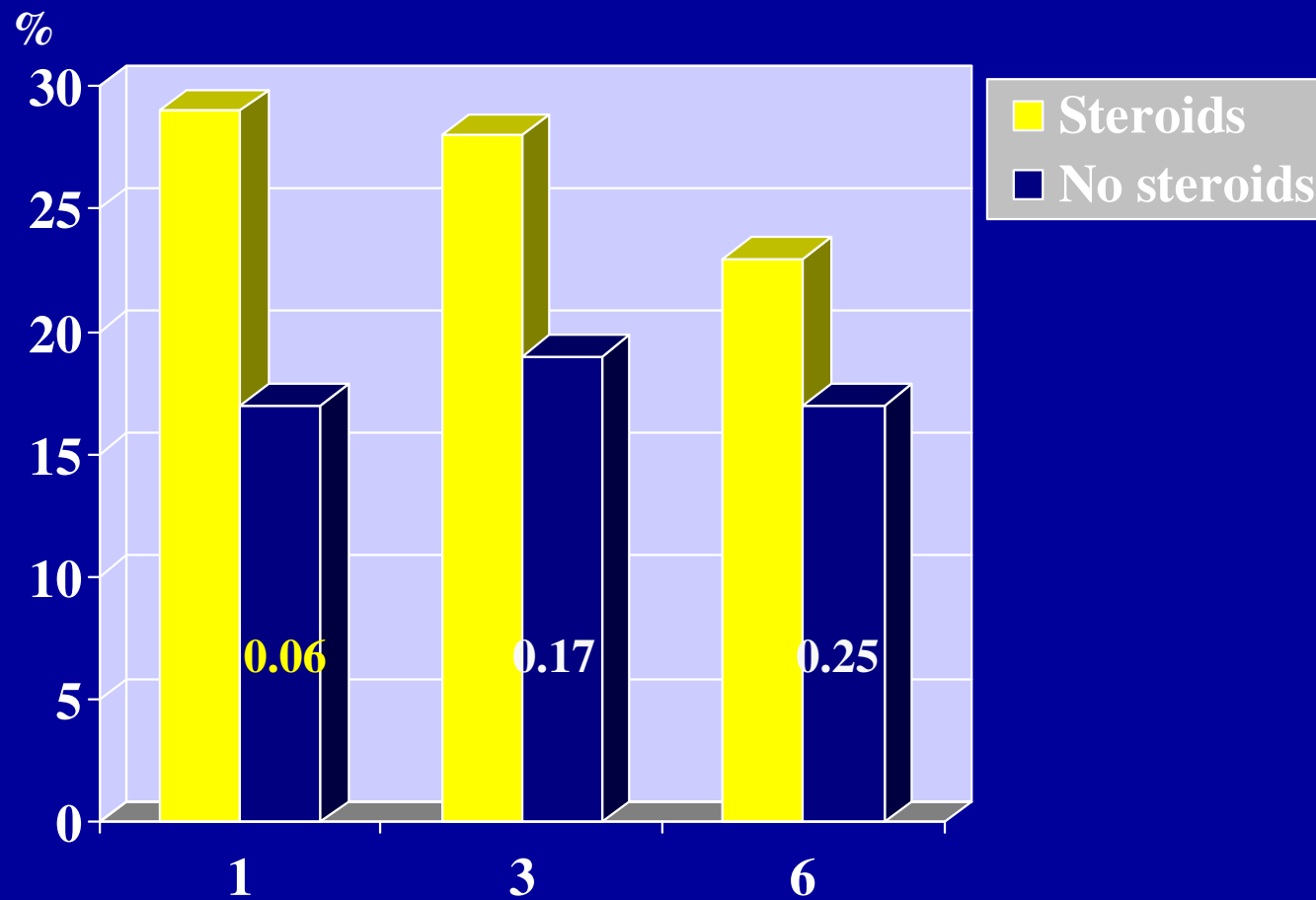
Group	No. of Events/No. at Risk	No. of Events/No. at Risk	No. of Events/No. at Risk
HCV	37/99	18/47	9/22
HBV	5/33	2/17	0/11
CLD	5/101	2/74	2/54

FIG. 1. Prevalence of diabetes mellitus after transplantation among patients who originally had HCV-, HBV-, and CLD-related liver disease.



**Bigam DL et al. Hepatitis C-Related Cirrhosis: A Predictor of Diabetes After Liver Transplantation. Hepatology 2000;**  
**Baid S 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: 1066-72**

# THO SIN: Diabetes de novo



*Lladó L et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infectious and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. J Hepatol 2006*

# Diabetes de novo. Tacrolimus vs Ciclosporina

Table 4. Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus in Liver Transplant Patients Receiving Cyclosporine or Tacrolimus

Reference	Study Design	Cyclosporine % (n)	Tacrolimus % (n)	P
Levy et al., 2004 <sup>33</sup>	Prospective, randomized, multicenter	7 (250)	14 (245)	<0.02
Erizcon et al., 1995 <sup>55</sup>	Prospective, randomized, multicenter	9.5 (273)	17 (267)	<0.05
O'Grady et al., 2002 <sup>56</sup>	Prospective, randomized, multicenter	11 (305)	19 (301)	*
Lohmann et al., 2000 <sup>57</sup>	Prospective, randomized, single-center	0 (25)	32 (28)	<0.01
Stegall et al., 1997 <sup>8</sup>	Prospective, randomized, single-center	0 (25)	4 (24)	Not available
Jindal et al., 1994 <sup>58</sup>	Prospective, randomized, single-center	21 (33)	23 (30)	n.s.
Steinmuller et al., 1994 <sup>15</sup>	Prospective, randomized, single-center	0 (51)	0 (46)	n.s.
AlDosary et al., 2002 <sup>17</sup>	Retrospective, nonrandomized, single-center	20 (117)	26 (77)	<0.05
Varo et al., 2002 <sup>59</sup>	Retrospective, nonrandomized, single-center	24 (90)	36 (94)	n.s.
Rabkin et al., 2002 <sup>60</sup>	Retrospective, nonrandomized, single-center	46 (50)	32 (37)	n.s.
Canzanello et al., 1997 <sup>61</sup>	Retrospective, nonrandomized, single-center	8 (39)	13 (24)	n.s.
Cai et al., 1998 <sup>62</sup>	Retrospective, nonrandomized, single-center	11 (9)	40 (15) <sup>†</sup> 23 (13) <sup>‡</sup>	Not available

Abbreviation: n.s., not significant.  
 \*Relative risk of diabetes after 3 months with tacrolimus vs. cyclosporine was 2.06 (95% CI: 1.36-3.12,  $P = 0.0006$ ).  
 †High-dose tacrolimus.  
 ‡Low-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil.

Marchetti. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Trans* 2005; 11: 612-20

# Factores de riesgo para diabetes de novo

- 22,7% de 211 trasplantados hepáticos franceses
- Tacrolimus 24% Ciclosporina 16,7%
- VHC + 41,7% VHC – 18,9%
- Tacrolimus y VHC + 46,7%
- Tacrolimus y VHC – 19,3%

**Solo 6 pacientes ciclosporina y VHC +: 1 diabetes**

*Saliba et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. Liver Transpl 2006*

# VHC y RI postrasplante

34 adultos 14 VHC + y 20 VHC -

VHC asociado con incremento RI durante 1 año postrasplante

Mayores niveles de RNA VHC correlacionados con mas rápido desarrollo de RI

VHC 4 veces más diabetes que VHC -

*Delgado et al. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. Liver Transpl 2008; 14: 193-201*

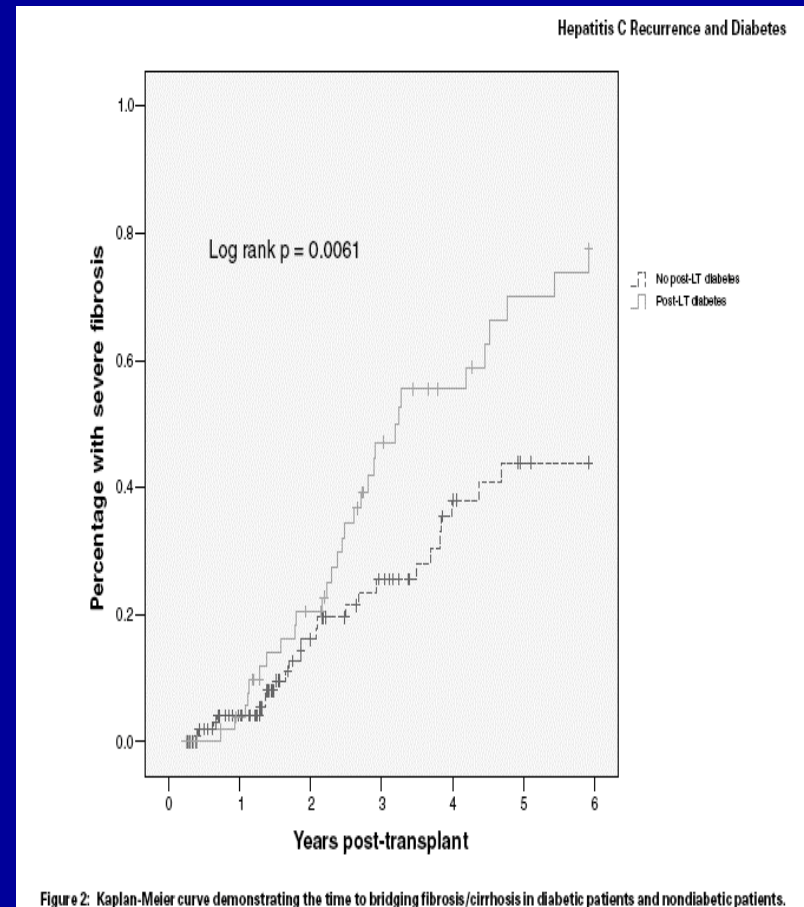
# VHC y diabetes postrasplante

163 pacientes  
trasplantados por VHC

Factores de riesgo fibrosis  
grado IV en 6 años:

- Edad donante
- Diabetes postrasplante

Edad donante > 55 años  
más diabetes: aumento de  
8,38 veces el riesgo de  
fibrosis grave



*Foxton MR et al. The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. Am J Transplantation 2006; 6: 1922-9*

# VHC y RI postrasplante

Progresión de fibrosis en  
95 pacientes VHC +  
trasplantados

Carga viral alta 4 meses

Diabetes

Infección por CMV

Síndrome metabólico (MS)

Corticoides tto rechazo

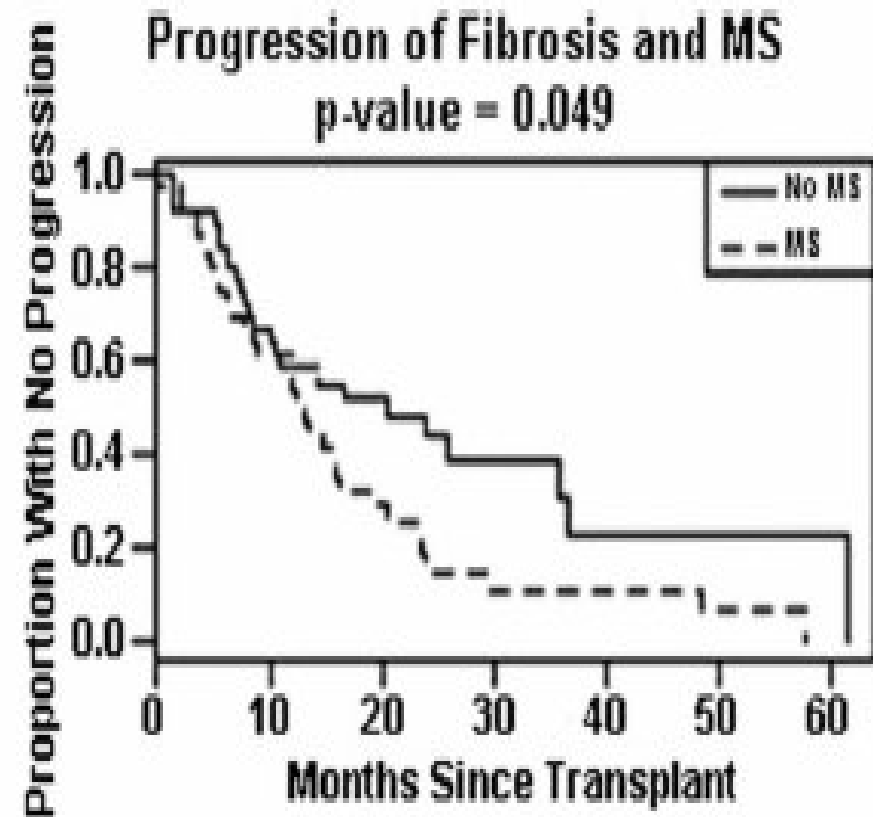


Figure 1. Kaplan-Meier plot illustrating the association between metabolic syndrome (MS) and fibrosis progression after liver transplantation.

Hanoune IA y cols. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Trans* 2008; 14 1287-

**Inmunosupresión**

**Virus C**

**IMC**

**Resistencia insulina**

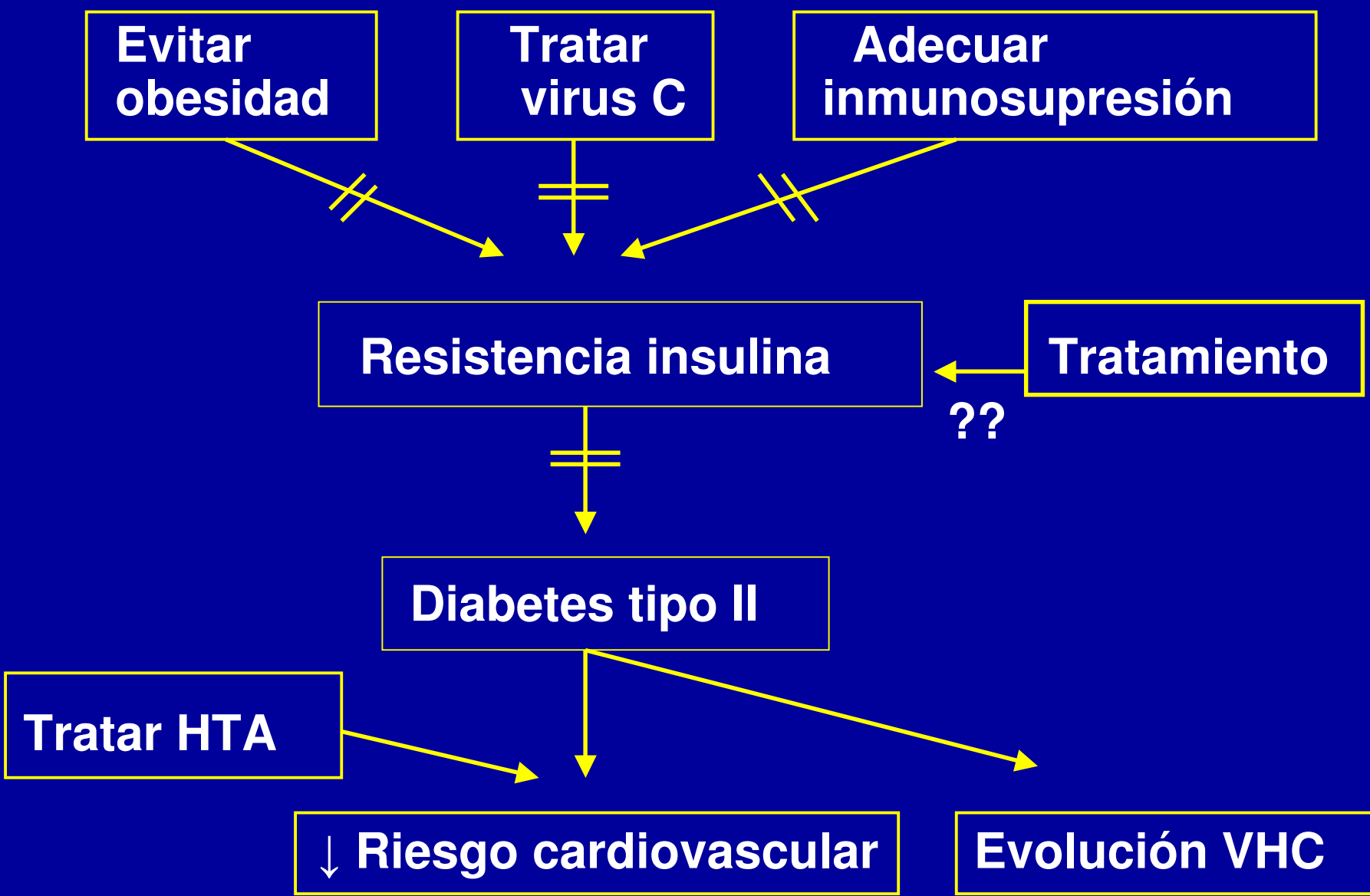
**HTA**

**Diabetes tipo II**

**↑ Riesgo cardiovascular**

**Peor evolución VHC**

***Postrasplante hepático***



## **VHC y diabetes**

**Los pacientes VHC + tienen un aumento de incidencia de diabetes tipo II, secundaria a resistencia a la insulina**

**La resistencia a la insulina aumenta la gravedad de la infección por VHC y disminuye la respuesta al tratamiento**

## **VHC y diabetes de novo**

**La diabetes de novo postrasplante hepático es frecuente y viene condicionada por el IMC, la infección por VHC y la inmunosupresión**

**Tanto la diabetes como la resistencia a la insulina son factores de riesgo de progresión de fibrosis en pacientes trasplantados VHC positivos**