



Memoria Trabajo de Fin de Grado:

*“Prevalencia y evolución de diabetes
oculta y prediabetes en pacientes en lista
de espera de trasplante renal”*

Autora: Celia Rosa Rodríguez López

Tutor: Armando Torres Ramírez

Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Medicina

La Laguna, 2021

ÍNDICE:

- Memoria general del Trabajo de Fin de Grado.....
 - Abstract.....pág. 3
 - Palabras Clave.....pág. 5
 - Abreviaturas utilizadas.....pág. 5
 - Introducción y Justificación.....pág. 6
 - Objetivos.....pág. 7
 - Materiales y Métodos.....pág. 7
 - Resultados.....pág. 11
 - Discusión.....pág. 21
 - Conclusiones.....pág. 23
 - ¿Qué he aprendido durante este TFG?.....pág. 23
 - Bibliografía.....pág. 24

- Anexo 1: Documento de “Conformidad para la presentación de la memoria y defensa”pág. 26

- Anexo 2: Propuesta de Trabajo de Fin de Grado.....pág. 27

- Anexo 3: Informe motivado del Tutor para el TFG.....pág. 33

- Anexo 4: Compromiso de Confidencialidad destinado a Alumnos.....pág. 34

Abstract

INTRODUCCIÓN: Las alteraciones del metabolismo de la glucosa desenmascaradas con una sobrecarga oral de glucosa (SOG) en pacientes en lista de espera de trasplante renal (LETx) son frecuentes y aumentan el riesgo de diabetes de novo post-trasplante renal. Su prevalencia, factores de riesgo, mecanismos fisiológicos y evolución han sido poco estudiadas.

MÉTODOS: Se estudiaron 192 pacientes no diabéticos en diálisis. Se les realizó una SOG basal y una anual hasta el trasplante. Los pacientes se clasificaron en normales (N), Glucosa Basal Alterada aislada (IFG), Intolerancia a la Glucosa (IGT), y Diabetes Oculta (DMoc). Se compararon para cada grupo las variables clínicas y de funcionalidad de la célula beta (Sensibilidad, Secreción, e Índice de Disposición de la Insulina) transversalmente (basal) y además su evolución a uno y dos años.

RESULTADOS: La prevalencia de los diferentes fenotipos fue de 65.5% N, 4,2% IFG, 24% IGT y 6,3% DMoc. Se demostró que estos dos últimos grupos tenían disminuída la sensibilidad y secreción de insulina. Los pacientes con IFG aún tenían una secreción conservada, pero insuficiente para contrarrestar la resistencia. Las variables asociadas a una SOG patológica fueron: edad >52 años, Glucemia >100 mg/dl, y tratamiento con estatinas. Tras un año en LETx, un tercio de los pacientes empeora.

CONCLUSIONES: a) Un tercio de los pacientes en LETx tienen alteraciones ocultas del metabolismo de la glucosa; b) Proponemos que los pacientes en tratamiento con estatinas, >52 años, o Glucemia basal >100 mg/dl son candidatos a realizar una SOG.

Abstract (English)

BACKGROUND AND AIMS: Alterations in glucose metabolism unmasked with an oral glucose tolerance test (OGTT) in patients on the waiting list for kidney transplantation (WLKTx) are frequent and increase the risk of post-kidney transplantation new-onset diabetes. Its prevalence, risk factors, physiological mechanisms and evolution have been little studied.

METHODS: 192 non-diabetic patients on dialysis were studied. A basal OGTT and an annual OGTT were performed until transplantation. The patients were classified as normal (N), Isolated Fasting Glucose (IFG), Glucose Intolerance (IGT), and Hidden Diabetes Mellitus (HDM). For each group, the clinical and functional variables of the beta cell (Sensitivity, Secretion, and Insulin Disposition Index) were compared transversely (baseline) and as well as their evolution at one and two years.

RESULTS: The prevalence of the different phenotypes was N:5.5% , IFG: 4.2%, IGT: 24% and HDM: 6.3%. These last two groups were shown to have decreased insulin sensitivity and secretion. The IFG patients still had preserved secretion, but insufficient to counteract the resistance. The variables associated with a pathological OGTT were: age >52 years, blood glucose >100 mg/dl, and treatment with statins. After one year on WLKTx, a third of the patients got worse.

CONCLUSIONS: a) A third of the patients in WLKTx have hidden alterations of glucose metabolism; b) We propose that patients under treatment with statins, > 52 years old or basal blood glucose >100 mg/dl are candidates for a OGTT.

Palabras Clave

Alteraciones metabolismo de la glucosa, factores de riesgo de diabetes tipo 2, tratamiento renal sustitutivo, diálisis, funcionalidad de la célula “beta”, estatinas y diabetes de novo

Abreviaturas utilizadas

- AAS: ácido acetilsalicílico
- ADA: American Diabetes Association
- AMGoc: alteraciones ocultas del metabolismo de la glucosa
- DMoc: diabetes mellitus oculta
- DMPT: diabetes mellitus post-trasplante
- ERC: enfermedad renal crónica
- EPO: eritropoyetina
- Gcl0, 30, 120: glucosa medida a los 0, 30 y 120 minutos tras una SOG, respectivamente
- IFG: glucosa basal alterada aislada
- IGT: intolerancia a la glucosa
- IMC: índice de masa corporal
- Ins0, 30, 120: insulina medida a los 0, 30 y 120 minutos tras SOG, respectivamente
- ISI_Tx: índice de sensibilidad modificado para receptores de trasplante renal
- iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona
- LE basal: lista de espera basal
- LETR: lista de espera de trasplante renal
- N: normales, sin alteraciones
- NS: no significativo
- SOG: sobrecarga oral de glucosa

Introducción y justificación

La prevalencia y factores de riesgo de las alteraciones ocultas del metabolismo de la glucosa (AMGoc), desenmascaradas mediante sobrecarga oral de glucosa (SOG), en pacientes en lista de espera de trasplante renal (LETR), no son bien conocidos (1,2). Varios estudios han observado que la diabetes no conocida aparece entre el 3-8% de estos pacientes, y la intolerancia a la glucosa entre el 15-30% (3, 5, 9). Por otro lado, un estudio reciente de 138 pacientes evaluados al entrar en LETR demostró que 76 (55%) tenía alguna alteración del metabolismo de la glucosa.: 22% diabetes conocida, 3% diabetes desenmascarada con la SOG, y 30% prediabetes (9).

Detectar las AMGoc en LETR es importante porque aumentan el riesgo de Prediabetes y Diabetes de novo Postrasplante (DMPT) (3) las cuales a su vez incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares tras el primer año del trasplante (4). Esto último se ha demostrado en un estudio multicéntrico español publicado en 2019 y coordinado por el Dr. Porrini, en el cual se observó que la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con prediabetes al año del trasplante fue de un 17% y de un 20% en pacientes con DMPT, siendo de un 7% en los pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa (4).

A través del conocimiento de los factores de riesgo de AMGoc en la LETR se podría establecer la mejor estrategia de cribado de las mismas (5). Entre los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de DMPT se han encontrado la edad, historia familiar de diabetes, obesidad, intolerancia a la glucosa pretrasplante, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, regímenes inmunosupresores a altas dosis, disminución del magnesio y algunas infecciones virales como citomegalovirus o virus de la hepatitis C (1,3).

Los mecanismos fisiopatológicos de dichas alteraciones han sido poco investigados y pueden estar relacionados con una disminución de la secreción o/y sensibilidad a la insulina (6). Un estudio reciente realizado en Alemania (6) demostró que con respecto a los sujetos normales los pacientes con ERC estadio 5 o en tratamiento renal sustitutivo tienen una menor sensibilidad a la insulina asociada a una mayor secreción compensatoria. Asimismo, otro estudio demostró que tanto la edad como la masa corporal afectan a la sensibilidad a la insulina (9).

El mismo grupo observó en otro estudio que el IMC se relaciona de manera inversa con la sensibilidad a la insulina mientras que la edad lo hace con la secreción de insulina (9).

Finalmente, existe muy poca información en la literatura sobre la evolución de las AMGoc mientras el paciente permanece en LETR (1-3, 5).

Objetivos

Objetivos principales:

1. Describir la frecuencia de alteraciones ocultas del metabolismo de la glucosa (AMGoc) a la inclusión en la lista de espera de trasplante renal (LETR), y analizar los factores de riesgo.
2. Investigar si es posible establecer una estrategia de cribado de dichas alteraciones utilizando una sobrecarga oral de glucosa en la población de riesgo.
3. Definir la evolución de las AMGoc a uno y dos años de permanencia en LETR.
4. Investigar el mecanismo subyacente de dichas alteraciones en términos de modificaciones de la secreción o/y sensibilidad a la insulina

Objetivo secundario:

1. Investigar la relación de los distintos factores de riesgo con los parámetros de funcionalidad de la célula beta (secreción de primera fase, sensibilidad a la insulina, e índice de disposición).

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes realizado en pacientes no diabéticos que se incorporaron a la Lista de Espera de Trasplante Renal (LETR) del Hospital Universitario de Canarias durante el período comprendido entre el 22/11/2011 hasta el 29/04/2019. Se realizó una sobrecarga oral de glucosa estándar de 75 gr (SOG) a la aceptación en la LETR, repitiéndose anualmente hasta que se realizase el trasplante renal (TR). Tras el TR se repitió la SOG a los 3 y 12

meses. El Proyecto fue financiado por el ISCIII (FIS PI10/02428) siendo aprobado por el CEIm del HUC. El Proyecto está finalizado, se dispone de una Base de Datos con las distintas variables, y en este Trabajo de Fin de Grado se analizan los resultados del período en LETR.

Sujetos del estudio

Se incluyeron un total de 192 pacientes, no conocidos diabéticos y en tratamiento sustitutivo de la función renal, que durante el período señalado se incluyeron en LETR. A todos se les realizó una SOG estándar. A un total de 53 pacientes se les realizó una segunda SOG un año después, y a 21 a los dos años.

- *Criterios de Inclusión:* Enfermos con ERC avanzada, en tratamiento sustitutivo de la función renal, no conocidos diabéticos, con glucemia basal <126 mg/dl y sin tratamiento con antidiabéticos.

- *Criterios de exclusión:* pacientes incluidos en LETR en tratamiento con algún fármaco hipoglucemiante o con glucemia basal ≥ 126 mg/dl en dos ocasiones.

Criterios de retirada de sujetos: los pacientes que desarrollen diabetes franca durante su permanencia en LETR fueron excluidos de la realización de subsiguientes SOG.

VARIABLES DEL ESTUDIO

1. *Variable Principal:* presencia de intolerancia a la glucosa (IG) o diabetes oculta (DMoc) en la SOG. IG: glucemia a los 120 mn ≥ 140 y ≤ 200 mg/dl; DMoc: glucemia a los 120 mn ≥ 200 mg/dl, siguiendo los criterios de la ADA (7).

2. *Variables explicativas:* Edad, género, historia familiar de diabetes, IMC, niveles de lípidos (colesterol total, TG, HDL-c y LDL-c, cociente TG/HDL-c), Glucemia basal, Insulina basal, y HbA1c.

3. *Variables de funcionalidad de la célula beta y de sensibilidad a la insulina* (6, 8):

3.1) Índices de sensibilidad a la Insulina

A. HOMA-IR: “homeostatic model assesment of insuline resistance” (o evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina) = $(Glc0 \times Ins0) / 22,5$

B. Índice de Sensibilidad de Matsuda = $10\,000 / \sqrt{[(Glc0 \times Ins0) \times (\text{mean OGTT plasma glucose} \times \text{mean OGTT plasma insulin})]}$

C. Índice de Sensibilidad modificado para receptores de trasplante renal (ISI-Tx)
= $0,208 - 0,0032 \times \text{IMC} - 0,0000645 \times \text{Ins}120 - 0,00375 \times \text{Glc}120$; donde
Ins120 (pmol/L) y Glc120 (mmol/L) son la insulina y glucosa en plasma 120
minutos tras la SOG.

3.2) Índices de secreción de insulina

A. Índice Insulinogénico (secreción de primera fase) = $(\text{Ins}30 - \text{Ins}0) / (\text{Glc}30 - \text{Glc}0)$

3.3) Índice de Disposición: Índice de Sensibilidad de Matsuda x Índice Insulinogénico
(un Índice de Disposición bajo implica que la secreción de insulina no es capaz de
compensar para la resistencia a la insulina existente).

Todos ellos son parámetros derivados de las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas, en estado basal y tras determinados minutos tras la SOG, proporcionando una estimación de la sensibilidad y secreción de la insulina (9).

4. *Variables confundentes*: Causa de la ERC (Poliquistosis Renal; Enfermedad Vascular), tiempo y tipo de diálisis, función renal residual, infección por virus B ó C, consumo de tabaco, fármacos (esteroides, betabloqueantes, estatinas, AAS, iSRAA, diuréticos, y EPO) (1).

Recogida de datos

- A su inclusión en LETR, y una vez excluida la presencia de DM, se citó a los pacientes en el Servicio de Nefrología para realizar una SOG. Ese mismo día se revisó el protocolo de trasplante, se interrogó al paciente sobre las distintas variables del estudio, y se revisaron las 3 últimas determinaciones de glucosa basal así como el tratamiento farmacológico. Este trabajo fue realizado por la Coordinadora del Estudio (Estefanía Perez Carreño).

- Realización de la SOG: en ayunas se extrae una muestra de sangre para la determinación de Glucemia e Insulina. A los 30 y 120 minutos de la administración de 75 gr de glucosa (test estándar) se miden nuevamente los niveles de Glucosa e Insulina.

Recogida y manejo de muestras

- La revisión periódica de la LETR, las citas de los enfermos, la comprobación de los criterios de inclusión y exclusión, la logística de las SOG, y la recogida de las variables del estudio fue realizada por la Coordinadora del Estudio (Estefanía Perez Carreño). También cumplimentó

una base de datos en SPSS para su análisis estadístico. Las Dras Arminda Fariña, Anabel Rodríguez Muñoz, y Elena Terán han completado y depurado la cumplimentación de la base de datos.

- De todas las muestras de sangre generadas en la SOG se separó el suero en varias alícuotas y se custodiaron congeladas en el Biobanco del Hospital Universitario de Canarias siguiendo sus instrucciones.

Análisis estadístico de los datos

- Se describe la frecuencia de metabolismo de la glucosa normal, glucemia basal alterada aislada, intolerancia a la glucosa (con o sin glucosa basal alterada), y diabetes oculta. También se describe la frecuencia en que cada una de estas alteraciones evoluciona a mejoría o empeoramiento en las SOG repetidas mientras el paciente permanece en LETR.

- Tras esto y utilizando la primera SOG, inicialmente se compararán dos grupos de pacientes: sin alteraciones del metabolismo de la glucosa (SOG normal) o con alguna alteración (intolerancia a la glucosa o Diabetes oculta). Las variables continuas se compararán mediante “t de student” o “U de Mann-Whitney” según proceda. Las categóricas con la “Chi-cuadrado” o “test de Fisher” según proceda.

- Se realiza un análisis multivariante mediante Regresión Logística binaria donde la presencia o no de una SOG patológica es la variable independiente, y las significativas en el análisis univariado las explicativas.

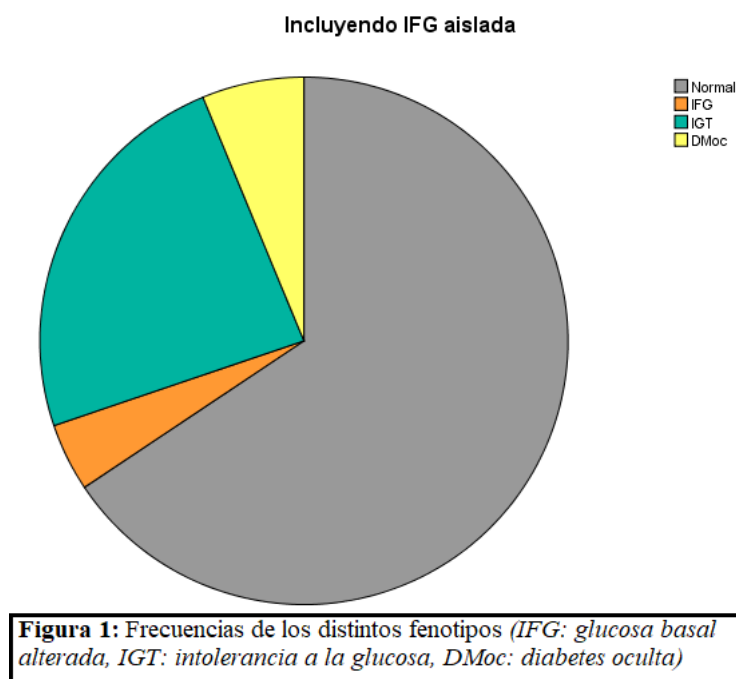
- Para las variables continuas que se relacionen de manera independiente con una SOG patológica, se realizan curvas ROC que compara la sensibilidad y falsos positivos para diferentes puntos de corte. Se calculan a efectos diagnósticos de una SOG patológica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden y Número Necesario para Diagnosticar.

- Para los cálculos de los distintos índices de funcionalidad de la célula beta, así como de la sensibilidad a la insulina, se ha utilizado una hoja de cálculo Excel que incluye todas las fórmulas pormenorizadas en la referencia 6.

Resultados

1. Frecuencia de las diferentes alteraciones

Tras la realización de la primera SOG en el momento de inclusión en la lista de espera, se demostró que un 6,3% (12/192) de los pacientes tenía una DM oculta desenmascarada con la SOG (DMoc), un 24% (46/192) Intolerancia a la Glucosa (IGT), un 4,2% (8/192) una Glucosa Basal Alterada aislada con SOG normal (IFG), y finalmente un 65,5% (126/192) mostraba un metabolismo de la glucosa normal (Figura 1). Esto hace un total de 34,5% (66/192) de sujetos con hallazgos patológicos.



1.1 Fenotipo de los diferentes grupos

En la Tabla 1 se resumen las características clínicas y bioquímicas de cada uno de los grupos de pacientes. Los pacientes con las alteraciones más importantes (Intolerancia a la Glucosa o Diabetes Oculta) mostraron, como era de esperar, niveles de glucemia superiores en todos los puntos de la Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) que los pacientes normales (sin alteraciones del metabolismo de la glucosa). En cuanto a la funcionalidad de la célula beta, estos pacientes mostraron una menor sensibilidad a la insulina (ISI-Tx), una tendencia a una menor secreción

de insulina (Índice Insulinogénico), y claramente un Índice de Disposición menor (Fig. 2). Esto implica una disfuncionalidad de la célula beta que no es capaz de alcanzar una secreción de insulina que compense la resistencia a la misma. Es interesante lo observado en el grupo de Glucosa Basal Alterada aislada (IFG), es decir, con glucemia normal a los 120 mn de la SOG. En este grupo se observó una Sensibilidad a la Insulina disminuída con respecto a los pacientes normales (sin alteraciones del metabolismo de la glucosa) pero sin embargo mostraron una secreción de insulina normal (Fig. 2). Esto probablemente condicione que la glucemia a los 120 mn de la SOG se mantenga normal.

Observamos finalmente, que una mayor proporción de pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa estaban recibiendo estatinas con respecto a los normales.

Tabla 1*					
Variable	Normal	IGF	IGT	DMoc	p
Edad (años)	49,3 ±12,7	49,8±13,2	53,9±12,9	54,4±13,9	NS
Sexo femenino (%)	33,6 (42/125)	25 (2/8)	34,8 (16/46)	50 (6/12)	NS
Tiempo en diálisis (meses)	37,8±39,5	45±29,1	40,6±38,6	24,3±21,7	NS
IMC (kg/m2)	25,9±4,8	29,8±3,1	26,9±4,9	27,8±5,9	NS
Historia familiar de DM (%)	31 (36/123)	37,5 (%)	21,7 (10/46)	33,3 (4/12)	NS
Estatinas (%)	40,5 (51/126)	100 (8/8)	63 (29/46)	83,3 (10/12)	<0,01
Triglicéridos	144,3±93,8	176,9±59,9	129,3±58,3	197,9±71,3	NS
Filtrado ml/min/1,73m2	7,4±2,6	7,7±4,5	7,3±2,4	7,5±2,6	NS

HbA1c (%)	5±0,3	5,3±0,3	5,1±0,4	5,2±0,7	NS
Glucosa Basal (mg/dL) (G0)	80,9±9,3	109,5±16,6	85,8±12,8	95,5±15,6	- N vs IFG: <0,01 - N vs IGT: 0,09 - N vs DMoc: <0,01 - IFG vs IGT: p<0,01 - IFG vs DMoc: 0,06 - IGT vs DMoc: 0,07
Glucosa 30 min SOG (mg/dL)	132,8±27,3	174,3±21,4	154,8±26,4	177,7±23,3	- N vs IFG: <0,01 - N vs IGT: <0,01 - N vs DMoc: <0,01 - IGT vs DMoc: 0,08
Glucosa 120 min SOG (mg/dL)	108,7±21,6	115,4±18,9	160,1±17,2	248,3±31,4	- N vs IGT: <0,01 - N vs DMoc: <0,01 - IFG vs IGT: <0,01 - IFG vs DMoc: <0,01 - IGT vs DMoc: <0,01
Insulina basal (mg/dL)	8,9±5,7	17,1±7,3	8,5±5,4	8,2±3,3	- N vs IFG: <0,01 - IFG vs IGT: 0,02 - IFG vs DMoc: 0,09
Insulina 30 min SOG (mg/dL)	50,9±34,4	88,9±63,8	42,4±31,9	28,8±15,3	- N vs IFG: 0,03 - IFG vs IGT: <0,01 - IFG vs DMoc: <0,01
Insulina 120 min SOG (mg/dL)	41,4±29	118,8±122,8	63,9±43,5	72,5±51,4	- N vs IFG: p<0,01 - N vs IGT: 0,03 - IFG vs IGT: 0,01
HOMA-R	1,8±1,2	4,8±3	1,9±1,4	2±1	- N vs IFG: <0,01 - IFG vs IGT: <0,01 - IFG vs DMoc: <0,01
Índice de Sensibilidad a la Insulina	8,5±2,5	5,4±2,7	7±3,3	4,8±2,4	- N vs IFG: 0,04 - N vs IGT: 0,03 - N vs DMoc: <0,01

(ISI_Tx)					
Índice insulinogénico (Secreción precoz de Insulina)	16,9±18,1	20,5±18	9,5±7,4	4,6±3,1	- N vs IGT: 0,07 - N vs DMoc: 0,08
Índice de Sensibilidad a la Insulina de MATSUDA	23,3±19,7	7,6±3,2	18,8±10,5	15±8,1	- N vs IFG: 0,09
Índice de Disposición	311±359,1	117±45,6	147,8±96,9	55,8±33,9	- N vs IGT: 0,03 - N vs DMoc: 0,04

* **Tabla 1:** IFG: Glucosa Basal Alterada; IGT: Intolerancia a la Glucosa; Dmoc: Diabetes oculta SOG Sobrecarga Oral de Glucosa ; NS: no significativo

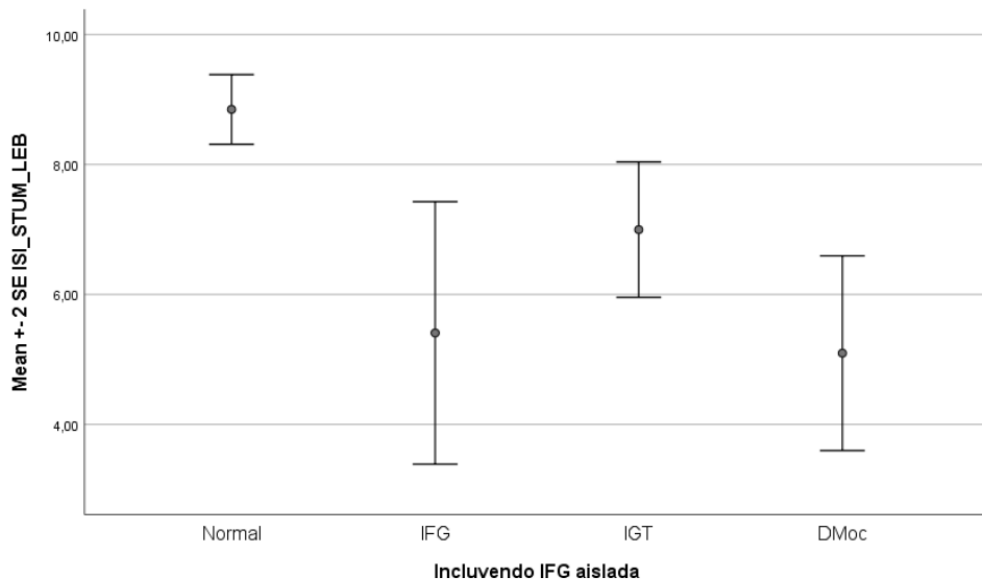


Figura 2: IFG: Glucosa Basal Alterada; IGT: Intolerancia a la Glucosa; Dmoc: Diabetes oculta SOG Sobrecarga Oral de Glucosa; N vs IFG: p=0,04; N vs IGT: p=0,03; N vs Dmoc: p<0,01

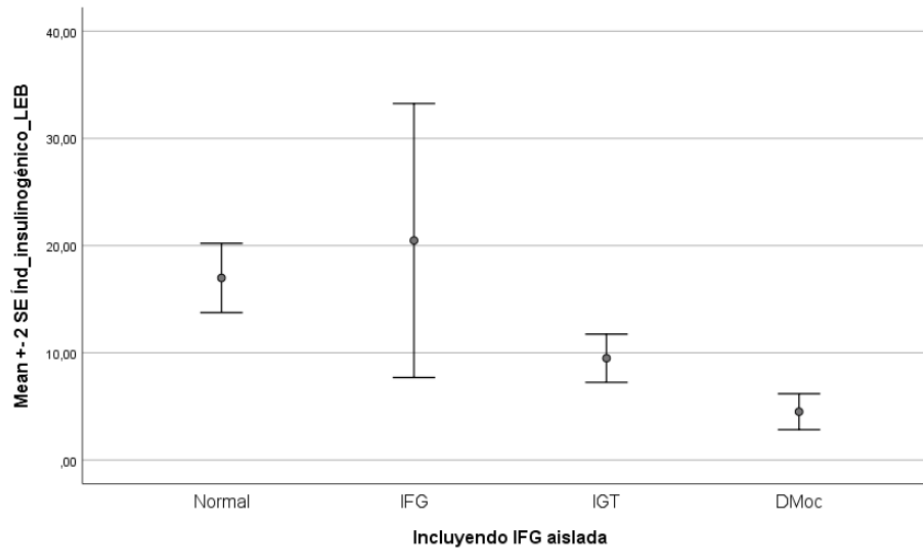


Figura 3: IFG: Glucosa Basal Alterada; IGT: Intolerancia a la Glucosa; Dmoc: Diabetes oculta SOG Sobrecarga Oral de Glucosa; N vs IGT: p=0,07; N vs Dmoc: p=0.08

2. Comparación del grupo normal con aquellos con prediabetes o diabetes mellitus oculta

Cuando comparamos los pacientes con alguna alteración del metabolismo de la glucosa (IFG, IGT o DM oculta; n=66) con los que tenían un metabolismo normal (n=126), observamos que aquellos mostraban: a) Una mayor edad ($49,3 \pm 12,7$ vs $53,5 \pm 13$ años; $p=0,03$); b) Un mayor IMC ($26 \pm 4,8$ vs $27,4 \pm 5$ Kg/m²; $p=0,04$); c) Y una alteración de la funcionalidad de la célula beta (peor ISI_Tx: $8,6 \pm 2,5$ vs $6,4 \pm 3,1$; $p < 0,01$; de la Secreción de Insulina $16,9 \pm 18,1$ vs $10 \pm 9,8$; $p < 0,01$; y un Índice de Disposición más bajo: $311 \pm 359,1$ vs $125,8 \pm 90$; $p < < 0,01$). Una mayor proporción de pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa estaba tratado con estatinas (70.8% vs 40.8%; $p < 0.01$). La razón de predominio (Odd Ratio) de mostrar una alteración del metabolismo de la glucosa en los pacientes tratados con estatinas fue de 3.64 (IC 1.9-6.6).

Los pacientes tratados con estatinas mostraron: a) más edad ($49,3 \pm 12,7$ vs $53,5 \pm 13$ años; $p=0,03$); b) mayor IMC ($26 \pm 4,8$ vs $27,4 \pm 5$ Kg/m²; $p=0,04$); c) mayor Glucemia basal ($81 \pm 9,3$ vs $90,5 \pm 15,8$; $p < 0,01$), y c) peor funcionalidad de la célula beta (menor sensibilidad a la insulina $8,6 \pm 2,5$ vs $6,4 \pm 3,1$; $p < 0,01$; y peor Índice de Disposición de insulina: $311 \pm 359,1$ vs $125,8 \pm 90$; $p < 0,01$).

2. 1 Regresión logística “normales vs prediabetes y diabetes oculta”

A continuación realizamos una Regresión Logística paso a paso adelante para conocer si la relación del tratamiento con estatinas y la presencia de Prediabetes o Diabetes oculta se mantenía al ajustar por la edad y el IMC. Observamos que la única variable que permaneció en el modelo fue el tratamiento con estatinas (OR3.64; IC 95% 1.95-6.9; p=0.001).

3. Comparación de los pacientes con una SOG normal y una patológica

En este caso, la Tabla 2, se comparan los pacientes con una SOG en la lista de espera de trasplante con un resultado normal o patológico. Una SOG patológica se asoció a más edad y peor funcionalidad de la célula beta (menor sensibilidad, menor secreción y menor Índice de Disposición de insulina).

Tabla 2*			
Variables	SOG normal	SOG patológica	p
Edad (años)	49,3±12,7	54,2±13	0,02
Sexo femenino (%)	33,3 (44/132)	37,3 (22/59)	NS
Tiempo diálisis (meses)	38,1±39,1	37,4±35,8	NS
IMC (kg/m²)	26, 2±4,8	27,2±5,1	NS
Historia familiar DM (%)	30,8 (41/133)	25,4 (15/59)	NS
Estatinas (%)	43,6 (58/133)	67,8 (40/59)	<0,01
Triglicéridos (mg/dL)	145,3±92,1	145,5±67,9	NS
Filtrado estimado ml/min/1,73m²	7,4±2,8	7,3±2,4	NS

HbA1c (%)	5±0,3	5,2±0,5	NS
Glucosa Basal (mg/dL) (G0)	82,5±11,8	88,1±14	<0,01
Glucosa 30 min SOG (mg/dL)	135±278,5	160,1±27	<0,01
Glucosa 120 min SOG (mg/dL)	109±21,2	177,4±41,7	<0,01
Insulina Basal (mg/dL)	9,4±6,2	8,5±5	NS
Ins 30 min (mg/dL)	53,1±37,8	40±29,7	0,01
Ins 120 (mg/dL)	45,6±43,9	66,6±45,3	<0,01
HOMA-R	1,9±1,5	1,9±1,3	NS
Índice de Sensibilidad a la Insulina (ISI_Tx)	8,4±2,6	6,5±2,6	<0,01
Índice insulinogénico (Secreción precoz de Insulina)	17,2±18,2	8,6±7	<0,01
Índice de Sensibilidad a la Insulina de MATSUDA	22,5±19,5	17,8±10,1	0,09
Índice de Disposición	299,8±351,6	126,9±94,1	<0,01

* **Tabla 2:** IFG: Glucosa Basal Alterada; IGT: Intolerancia a la Glucosa; Dmoc: Diabetes oculta SOG Sobrecarga Oral de Glucosa ; NS: no significativo

3. 1 Regresión logística; SOG normal y patológica

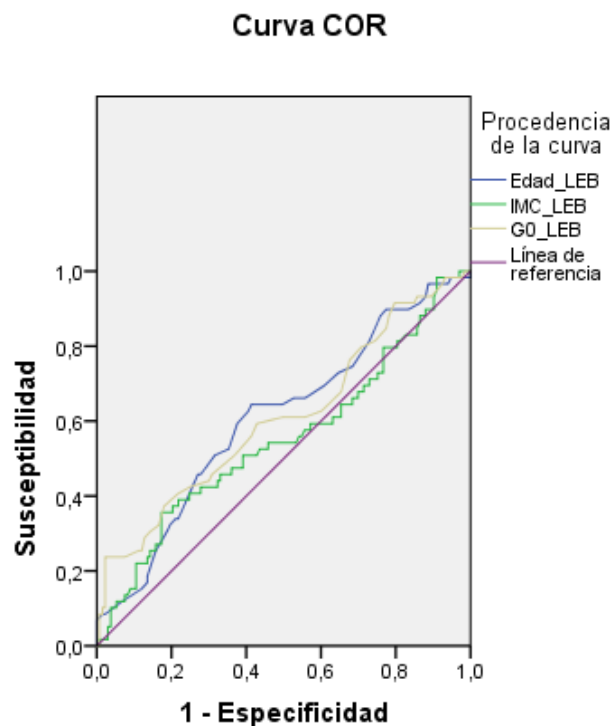
A continuación realizamos una Regresión Logística paso a paso para investigar las variables relacionadas con una SOG patológica en lista de espera de trasplante renal. Se incluyeron la edad, el IMC, la glucemia basal, y el tratamiento con estatinas. En la Tabla 3 se observa que la Edad y el tratamiento con Estatinas se asociaron con una SOG patológica.

Variable	OR (Intervalo de confianza del 95%)	p
Edad	1.03 (1.001-1.005)	0.039
Estatinas	2.51 (1.3-4.82)	0.006

Tabla 3: Variables relacionadas con una Sobrecarga Oral del Glucosa (SOG) Patológica. Ajustado por IMC y Glucemia basal

3. 2 Curva ROC SOG normal y patológica

Finalmente investigamos mediante curvas ROC el punto de corte con mayor capacidad diagnóstica de una SOG patológica, de las variables continuas relacionadas, en concreto Edad, IMC, y Glucemia basal. La Edad y la Glucemia basal mostraron la mayor área debajo de la curva (0.61; significación asintótica $p=0.02$).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 4. Curva ROC de la Edad, IMC y Glucosa Basal para detectar una Sobrecarga Oral de Glucosa patológica

Una Glucemia basal ≥ 100 mg/dl (Glucosa basal alterada) tiene alta Especificidad (98%) aunque poca Sensibilidad (23%) para detectar a los pacientes con SOG patológica. Por otra parte, una edad ≥ 52 años proporciona la mejor relación Sensibilidad-Especificidad para diagnosticar una SOG patológica (S 64% y E 59%).

4. Correlaciones

Analizamos las correlaciones de la edad y el IMC con las distintas variables de funcionalidad de la célula beta. La más importante fue la encontrada entre el IMC y el Índice de Sensibilidad a la Insulina (ISI_Tx) (Figura 3). La edad no se correlacionó de manera significativa con ninguna de las variables mencionadas.

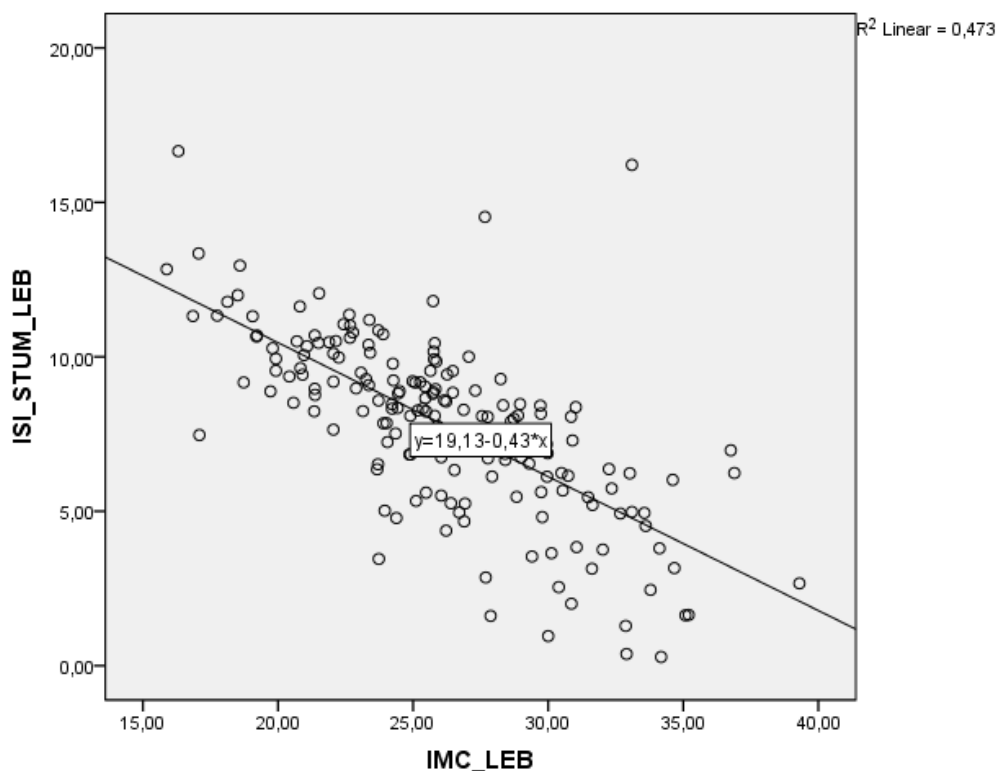


Figura 5. Correlación "Índice de Sensibilidad Modificado para Receptores del Trasplante Renal VS Índice de Masa Corporal"

5. Evolución de los diferentes fenotipos en un año en lista de espera de trasplante

En la Figura 6 se representa la evolución de las alteraciones del metabolismo de la glucosa tras un año de permanencia en la lista de espera. En conclusión, mejoran 9/53 (17%), 33/53 quedan igual (62.3%), y 11/53 (21%) empeoran. Los pacientes que empeoraron mostraban basalmente una tendencia a tener mayor edad ($44,2 \pm 10,2$ vs $50,9 \pm 12$; $p=0,08$), IMC ($24,7 \pm 4,4$ vs $27,7 \pm 5$; $p=0,08$), alteraciones de la funcionalidad de la célula beta (ISI_Tx: $8,9 \pm 2,7$ vs $7,1 \pm 2$; $p=0,06$) y recibían con más frecuencia estatinas que los que mejoraron o permanecieron igual (73% vs 40,5% con estatinas; $p=0,09$). La razón de predominio (Odd Ratio) de empeorar el metabolismo de la glucosa tras un año en lista de espera fue 3,92 veces superior en los pacientes que estaban tratados con estatinas en comparación con los no tratados (OR 3,92; IC 95% 0,99-17). Los cambios tras el segundo año de permanencia en lista de espera fueron similares.

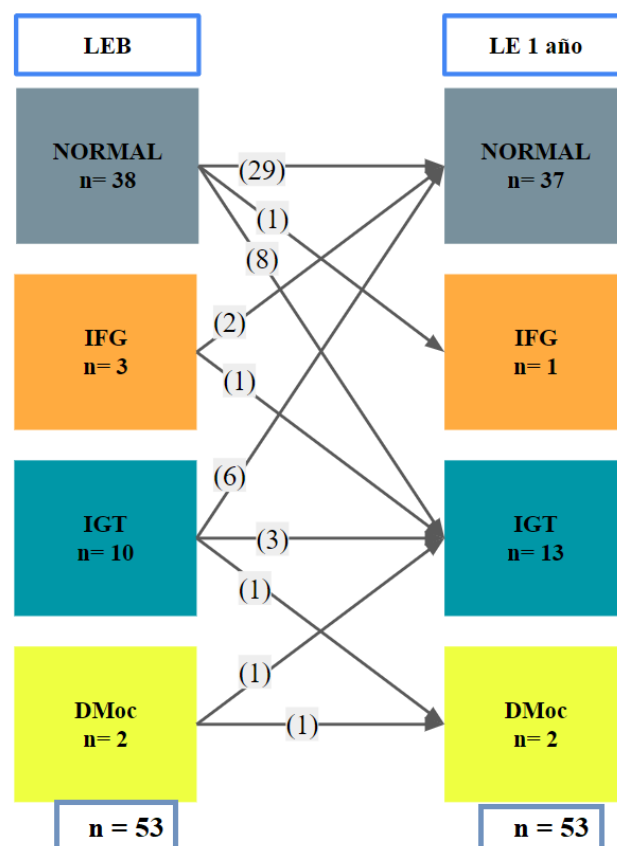


Figura 6: Evolución de los diferentes fenotipos en el primer año de lista de espera

Discusión

En este estudio hemos observado que uno de cada 3 pacientes no conocidos diabéticos en lista de espera de trasplante renal tiene una alteración del metabolismo de la glucosa cuando de manera sistemática se realiza una sobrecarga oral de glucosa (SOG) (Fig. 1). Los pacientes con una Glucosa Basal Alterada aislada (con glucemia a 120 mn de la SOG normal) muestran una disminución de la sensibilidad a la insulina pero compensada al menos parcialmente por una secreción de insulina normal. Los pacientes tratados con estatinas mostraron más alteraciones del metabolismo de la glucosa, independiente de la edad e IMC. La Glucemia basal, la edad, y el tratamiento con estatinas fueron las variables más útiles para decidir si un paciente en lista de espera debe recibir una SOG. Tras un año en lista de espera, sobre un 20% mejoran y una proporción similar empeora.

La incidencia de Diabetes oculta en nuestra lista de espera fue del 6%, un punto intermedio de lo descrito previamente 8,1% (5) y 3% (9). La intolerancia a la glucosa apareció en el 24% de nuestros pacientes, algo superior al 18% descrito en otro estudio (3).

Que nosotros sepamos el fenotipo de los pacientes en lista de espera con Glucosa Basal Alterada aislada ha sido muy poco analizado. Nosotros observamos en estos pacientes una disminución de la sensibilidad a la insulina pero compensada al menos parcialmente por una secreción de insulina normal (Fig. 2). Sin embargo su índice de disposición está disminuido por lo que si persisten los factores de riesgo pueden evolucionar a intolerancia a la glucosa o diabetes. De hecho, en la figura 4 se observa que tras un año en lista de espera 1 de 3 pacientes evolucionó a intolerancia a la glucosa.

En general hemos observado que el trastorno básico de los pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa en lista de espera es una disminución de la sensibilidad a la insulina que no se compensa por un aumento apropiado de la secreción de insulina (Fig 1, Tabla 2), como ha sido descrito recientemente (6, 9). En otras palabras, se trata de pacientes con una célula beta a punto de fracasar y que tras el trasplante, al exponerse a esteroides y anticalcineurínicos, corren mucho riesgo de desarrollar de manera temprana diabetes de novo postrasplante.

Un hallazgo de interés de este estudio fue un aumento de la razón de verosimilitud (Odds Ratio) de padecer prediabetes o diabetes oculta, o una SOG patológica, en los pacientes

tratados con estatinas ajustando por otros factores de riesgo. El efecto de las estatinas en producir diabetes de novo ha sido bien descrito aunque sus beneficios cardiovasculares compensen este efecto adverso (10). Además, un estudio experimental ha demostrado que la deleción de la HMG-CoA en la célula beta produce diabetes franca (11). Sin embargo, en este trabajo hemos observado que las estatinas se asocian más a una disminución de la sensibilidad a la insulina que a una disminución de la secreción. No obstante, nuestro trabajo tiene la limitación de ser un estudio transversal que impide aclarar la direccionalidad de la relación causa efecto.

Mediante análisis univariante, Regresión Logística y curvas ROC hemos observado que la edad, la glucemia basal, y el tratamiento con estatinas son las variables que más se asocian a una sobrecarga oral patológica de glucosa en lista de espera de trasplante. Por tanto, los pacientes con una Glucemia Basal Alterada, o mayores de 50 años, junto con los que reciben estatinas se benefician de una SOG para detectar todo el espectro de alteraciones del metabolismo de la glucosa.

Tras un año en lista de espera existen cambios 2/3 de los pacientes continúan sin cambios en lo que se refiere al metabolismo de la glucosa. Del resto la mitad mejoran y la mitad empeora aproximadamente. Los pacientes que empeoran tienen una tendencia a ser de más edad e IMC. Se necesitan más estudios que investiguen el efecto de cambios en el estilo de vida, especialmente el ejercicio moderado, sobre la evolución de estas alteraciones en los pacientes en diálisis y en lista de espera de trasplante.

Limitaciones del estudio

En su primer parte este trabajo tiene la limitación de ser un estudio transversal que impide aclarar la direccionalidad de la relación causa efecto. En su parte prospectiva, de repetición anual de la SOG, el número de pacientes quedó limitado para obtener conclusiones robustas debido a que muchos pacientes en lista de espera se trasplantan en el primer año. Así y todo de forma prospectiva observamos una tendencia a que los pacientes tratados con estatinas tengan más riesgo de manifestar empeoramiento de su metabolismo de la glucosa tras un año en lista de espera. Además, este trabajo sienta las bases para investigar las variables predictoras de diabetes postrasplante.

Conclusiones

- A. De los pacientes sin diabetes previas conocida en LE de trasplante renal $\frac{1}{3}$ tienen una alteración del metabolismo de la glucosa
- B. Los pacientes que tienen glucosa basal alterada son sujetos que están en una situación intermedia inestable entre la normalidad y lo patológico, depende de los cuidados del paciente que se evolucione en una dirección o la otra
- C. Los factores que se asocian con una SOG patológica y que usaremos como indicación para realizar esta prueba para eventualmente poder intervenir son: la toma de estatinas, glucosa basal $>100,5$ mg/dL y una edad $>51,5$ años.
- D. En el 20% aproximadamente de los pacientes en un año se puede dar un empeoramiento de las alteraciones, con lo cual diagnosticarlos e intervenir es un método para prevenir su evolución.

¿Qué he aprendido durante este TFG?

En primer lugar, investigué en la bibliografía relacionada para conocer los datos y la información existente sobre el tema hasta el momento. Asimismo, leí el proyecto empezado a partir del cual yo iba a trabajar para comprender mejor el diseño del estudio. Aprendí cómo fue construida la base de datos sobre la que yo iba a seleccionar y analizar la información necesaria, sobretodo a identificar las diferentes variables dependientes, independientes y confundentes del estudio. Por otro lado, estudié los índices de funcionalidad de la célula β de sensibilidad y secreción, sus fórmulas y finalmente cómo calcularlos con los datos recogidos en la base para cada paciente. También aprendí a realizar los análisis estadísticos necesarios a realizar para obtener los resultados y a interpretarlos de una manera adecuada para así llegar a las conclusiones del estudio.

Bibliografía

1. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Mar;15(3):172-188
2. Armando T, Rodríguez Rodríguez A, Porrini E. Diabetes tras el Trasplante Renal | Nefrología al día [Internet]. *Nefrologiaaldia.org*. 2020. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-298>
3. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, Kessler L, Moulin B. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation*. 2011 Apr 15;91(7):757-64
4. Porrini E, Díaz JM, Moreso F, Lauzurrica R, Ibernón M, Torres IS, Ruiz RB, Rodríguez Rodríguez AE, Mallén PD, Bayés-Genís B, Gainza FJ, Osorio JM, Osuna A, Domínguez R, Ruiz JC, Sosa AJ, Rinne AG, Miranda DM, Macías M, Torres A. Prediabetes is a risk factor for cardiovascular disease following renal transplantation. *Kidney Int*. 2019 Dec;96(6):1374-1380.
5. Bergrem H et al: Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 5: 616-622
6. Guthoff M et al : Impact of end-stage renal disease on glucose metabolism: a matched cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017, 32:670-676.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1(Supplement_1):S62-9.
8. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1067–74.

9. Guthoff M, Vosseler D, Langanke J, Nadalin S, Königsrainer A, Häring H-U, et al. Diabetes mellitus and prediabetes on kidney transplant waiting list- prevalence, metabolic phenotyping and risk stratification approach. *PLoS One*. 2015;10(9):e0134971.
10. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(5):396–406.
11. Takei S, Nagashima S, Takei A, Yamamuro D, Wakabayashi T, Murakami A, et al. β -Cell-Specific Deletion of HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) Reductase Causes Overt Diabetes due to Reduction of β -Cell Mass and Impaired Insulin Secretion. *Diabetes*. 2020;69(11):2352–63.


Trabajo Fin de Grado
Conformidad para la presentación de la memoria y defensa

Dr/Drs..... ARMANDO TORRES RAMÍREZ

....., tutor/tutores del trabajo realizado por el
alumno(s)/a(s) CELIA ROSA RODRÍGUEZ LÓPEZ

..... con el título PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN DE DIABETES OCULTA Y PREDIABETES EN
PAcientes EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL, damos nuestra aprobación para la presentación
de la memoria y a su defensa como Trabajo Fin de Grado.

La Laguna, de de 201..


Firmado ARMANDO TORRES RAMÍREZ

Firmado

- 9 DIC 2020

Propuesta de Trabajo Fin de Grado

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
CEI.m del CHUC (Provincia de S/C. Tenerife)

ENVIADO	<input type="checkbox"/>	RECIBIDO	<input checked="" type="checkbox"/>
Nº			

D. **Celia Rosa Rodríguez López**, alumna de 6º curso del grado de Medicina, solicita la admisión de su proyecto trabajo fin de grado titulado **“Prevalencia y evolución de diabetes oculta y prediabetes en pacientes en lista de espera de trasplante renal”**, dirigido por el **Doctor Armando Torres Ramírez**, cuyo esquema de trabajo se resume debajo, para ser presentado y evaluado como trabajo fin de grado en la convocatoria de **Mayo de 2021**

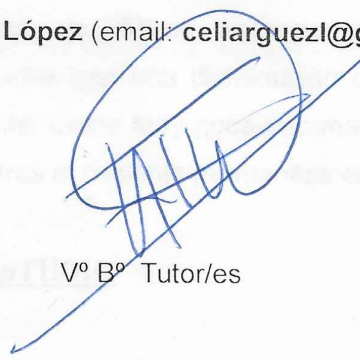
La Laguna, **09** de Diciembre de 2020

El/la Alumno/a **Celia Rosa Rodríguez López** (email: celiarguezl@gmail.com)

Firma



Vº Bº Tutor/es



TITULO: “Prevalencia y evolución de la diabetes oculta y prediabetes en pacientes en lista de espera de trasplante renal”

LUGAR DE REALIZACION: Hospital Universitario de Canarias. Servicio de Nefrología

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia y factores de riesgo de las alteraciones ocultas del metabolismo de la glucosa (AMGoc), desenmascaradas mediante sobrecarga oral de glucosa (SOG), en pacientes en lista de espera de trasplante renal (LETR), no son bien conocidos (1,2). Las AMGoc sin embargo, aumentan el riesgo de Prediabetes y Diabetes de novo Posttrasplante (DMPT) (3) las cuales incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares tras el primer año del trasplante (4). A través del conocimiento de los factores de riesgo se podría establecer la mejor estrategia de cribado de las AMGoc (5). Los mecanismos fisiopatológicos de dichas alteraciones han sido poco investigados y pueden estar relacionados con una disminución de la secreción o/y sensibilidad a la insulina (6). Finalmente, existe muy poca información en la literatura sobre la evolución de las AMGoc mientras el paciente permanece en LETR (1-3, 5).

OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Describir la frecuencia de alteraciones ocultas del metabolismo de la glucosa (AMGoc) a la inclusión en la lista de espera de trasplante renal (LETR), y analizar los factores de riesgo.
2. Establecer una estrategia de cribado de dichas alteraciones utilizando una sobrecarga oral de glucosa en la población de riesgo.
3. Definir la evolución de las AMGoc a uno y dos años de permanencia en LETR.
4. Investigar el mecanismo subyacente de dichas alteraciones en términos de modificaciones de la secreción o/y sensibilidad a la insulina

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Comparar la incidencia y factores de riesgo en Hemodiálisis vs Diálisis Peritoneal y según el género.
2. Investigar la relación de los distintos factores de riesgo con los parámetros de funcionalidad de la célula beta (secreción de primera fase e índice de disposición de insulina) así como con la sensibilidad a la insulina.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes realizado en pacientes no diabéticos que se incorporaron a la Lista de Espera de Trasplante Renal (LETR) del Hospital Universitario de Canarias durante el período 22/11/2011 hasta el 29/04/2019. Se realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG) a la aceptación en la LETR, repitiéndose anualmente hasta que se realizara el trasplante renal (TR). Tras el TR se repitió la SOG a los 3 y 12 meses. El Proyecto fue financiado por el ISCIII (FIS PI10/02428) siendo aprobado por el CEIm del HUC. El Proyecto está finalizado, se dispone de una Base de Datos con las distintas variables, y en este Trabajo de Fin de Grado se analizan los resultados del período en LETR.

Sujetos del estudio

Se incluyeron un total de 191 pacientes, no conocidos diabéticos y en tratamiento sustitutivo de la función renal, que durante el período señalado se incluyeron en LETR. A todos se les realizó una SOG. A un total de 53 pacientes se les realizó una segunda SOG un año después, y a 21 a los dos años.

- *Criterios de Inclusión:* Enfermos con ERC avanzada, en tratamiento sustitutivo de la función renal, no conocidos diabéticos, con glucemia basal <126 mg/dl y sin tratamiento con antidiabéticos.

- *Criterios de exclusión:* pacientes incluidos en LETR en tratamiento con algún fármaco hipoglucemiante o con glucemia basal ≥ 126 mg/dl en dos ocasiones.

Criterios de retirada de sujetos: los pacientes que desarrollen diabetes franca durante su permanencia en LETR serán excluidos de realizar las subsiguientes SOG.

Variables del estudio

1. *Variable Principal:* presencia de intolerancia a la glucosa (IG) o diabetes oculta (DMoc) en la SOG. IG: glucemia a los 120 mn ≥ 140 y ≤ 200 mg/dl; DMoc: glucemia a los 120 mn ≥ 200 mg/dl, siguiendo los criterios de la ADA (7).

2. *Variables explicativas:* Edad, género, historia familiar de diabetes, IMC, niveles de lípidos (colesterol total, TG, HDL-c y LDL-c, cociente TG/HDL-c), Glucemia basal, Insulina basal, y HbA1c.

3. *Variables de funcionalidad de la célula beta y de sensibilidad a la insulina (6):*

- Índices de sensibilidad a la Insulina: HOMA-IR; Índice de Sensibilidad de Matsuda; Índice de Sensibilidad modificado para receptores de trasplante renal (ISI-Tx).

- Índices de secreción de insulina: Índice Insulinogénico (secreción de primera fase); Índice de Disposición: Índice de Sensibilidad de Matsuda x Índice Insulinogénico (un

Índice de Disposición bajo implica que la secreción de insulina no es capaz de compensar para la resistencia a la insulina existente).

4. *Variables confundentes*: Causa de la ERC (Poliquistosis Renal; Enfermedad Vascular), tiempo y tipo de diálisis, función renal residual, infección por virus B ó C, consumo de tabaco, fármacos (esteroides, betabloqueantes, estatinas, AAS, iSRAA, diuréticos, y EPO).

Recogida de datos

- A su inclusión en LETR, y una vez excluida la presencia de DM, se citó a los pacientes en el Servicio de Nefrología para realizar una SOG. Ese mismo día se revisó el protocolo de trasplante, se interrogó al paciente sobre las distintas variables del estudio, y se revisaron las 3 últimas determinaciones de glucosa basal así como el tratamiento farmacológico. Este trabajo fue realizado por la Coordinadora del Estudio (Estefanía Perez Carreño).

- Realización de la SOG: en ayunas se extrae una muestra de sangre para la determinación de Glucemia e Insulina. A los 30 y 120 minutos de la administración de 75 gr de glucosa (test estandar) se miden nuevamente los niveles de Glucosa e Insulina.

Recogida y manejo de muestras

- La revisión periódica de la LETR, las citas de los enfermos, la comprobación de los criterios de inclusión y exclusión, la logística de las SOG, y la recogida de las variables del estudio fue realizada por la Coordinadora del Estudio (Estefanía Perez Carreño). También cumplimentó una base de datos en SPSS para su análisis estadístico. Las Dras Arminda Fariña, Anabel Rodríguez Muñoz, y Elena Terán han completado y depurado la cumplimentación de la base de datos.

- De todas las muestras de sangre generadas en la SOG se separó el suero en varias alícuotas y se custodiaron congeladas en el Biobanco del HUC siguiendo sus instrucciones.

Análisis estadístico de los datos

Se describirá la frecuencia de metabolismo de la glucosa normal, glucemia basal alterada aislada, intolerancia a la glucosa (con o sin glucosa basal alterada), y diabetes oculta. También se describirá la frecuencia en que cada una de estas alteraciones evoluciona a mejoría o empeoramiento en las SOG repetidas mientras el paciente permanece en LETR.

A continuación y utilizando la primera SOG, inicialmente se compararán dos grupos de pacientes: sin alteraciones del metabolismo de la glucosa (SOG normal) o con alguna alteración (intolerancia a la glucosa o Diabetes oculta). Las variables continuas se

compararán mediante t de student o U de Mann-Whitney según proceda. Las categóricas con la Chi-cuadrado o test de Fisher según proceda.

Se realizará un análisis multivariante mediante Regresión Logística binaria donde la presencia o no de una SOG patológica es la variable independiente, y las significativas en el análisis univariado las explicativas.

Para las variables continuas que se relacionen de manera independiente con una SOG patológica, se realizarán curvas ROC que compara la sensibilidad y falsos positivos para diferentes puntos de corte. Se calcularán a efectos diagnósticos de una SOG patológica: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Índice de Youden y Número Necesario para Diagnosticar.

Para los cálculos de los distintos índices de funcionalidad de la célula beta, así como de la sensibilidad a la insulina, se ha utilizado una hoja de cálculo Excel que incluye todas las fórmulas pormenorizadas en la referencia 6.

PLAN DE TRABAJO

A efectos de este Trabajo de Fin de Grado, y utilizando este Proyecto ya finalizado, la alumna deberá aprender de manera sucesiva:

- La transición desde una pregunta de investigación, tras revisión de la bibliografía actual, hasta un Proyecto de Investigación con todos sus apartados.
- Diferenciar las variables resultado o “outcome” de las explicativas y confundentes.
- Estructurar una base de datos que incorpore la información recogida (variables continuas, categóricas, fechas, cálculo de tiempo entre fechas).
- Explorar una base de datos en SPSS y depurarla (missing, outliers, y otros).
- Establecer el “orden” de obtención de los resultados.
- Realizar los análisis estadísticos descritos por sí sola.

ASPECTOS ETICOS:

Se trata de un Proyecto que fue financiado por el ISCIII (FIS PI10/02428) siendo aprobado por el CEIm del HUC cuando se aprobó la financiación del Proyecto.

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y con respeto a la legislación vigente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nat Rev Endocrinol. 2019 Mar;15(3):172-188

2. Armando Torres, Ana Elena Rodríguez Rodríguez, Esteban Porrini. Nefrología al día. Diabetes tras el Trasplante Renal. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/298>. Consultado 22 Dec 2020.
3. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, Kessler L, Moulin B. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation*. 2011 Apr 15;91(7):757-64
4. Porrini E, Díaz JM, Moreso F, Lauzurrica R, Ibernón M, Torres IS, Ruiz RB, Rodríguez Rodríguez AE, Mallén PD, Bayés-Genís B, Gainza FJ, Osorio JM, Osuna A, Domínguez R, Ruiz JC, Sosa AJ, Rinne AG, Miranda DM, Macías M, Torres A. Prediabetes is a risk factor for cardiovascular disease following renal transplantation. *Kidney Int*. 2019 Dec;96(6):1374-1380.
5. Bergrem H et al: Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 5: 616-622
6. Guthoff M et al : Impact of end-stage renal disease on glucose metabolism: a matched cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017, 32:670-676.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27.

INFORME MOTIVADO DEL TUTOR PARA TFG

AA: Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Canarias

Título del TFG: **Prevalencia, patogénesis y evolución de las alteraciones ocultas del metabolismo de la glucosa en pacientes en lista de espera de trasplante renal**

Tutor: **Armando Torres Ramírez**

Alumno/s: **Celia Rosa Rodríguez López**

En el presente estudio de carácter epidemiológico/observacional, que sirve de base para la presentación del TFG, los alumnos accederán a los datos clínico-asistenciales de los pacientes previamente disociados de sus datos personales identificativos (nombre y apellidos, número de historia clínica, de episodio, de la Seguridad Social, DNI, etc.).

Para ello se utilizará *una base de datos codificada*

El tutor se responsabiliza de que este proceso se realice con las suficientes garantías, de forma que se respete la intimidad y confidencialidad de los datos de salud de los pacientes que vayan a ser incluidos.

La Laguna, a **09 de diciembre de 2020**


Fdo. TUTOR:.....
A. Torres

Compromiso de confidencialidad destinado a alumnos

D. Celia Rosa Rodríguez López con DNI/NIF/NIE 79081626J tiene la condición de personal en formación en régimen de alumnado en el Centro Sanitario Complejo Hospitalario Universitario de Canarias como:

- Alumno universitario de Grado:
- Medicina

Declara que,

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, reconoce que tiene el deber de mantener secreto respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información / documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la formación, o aquellas otras para las que fuera autorizado por la dirección del Centro.
5. Conoce y acepta el Protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos relacionados con las Ciencias de la Salud.
6. Esta enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se compromete a que su conducta en el Centro Sanitario se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable, que se suscribe por duplicado,

En Santa Cruz de Tenerife, a 05 de diciembre de 2020

Fdo.:



Ejemplar interesado Ejemplar Centro Sanitario