

Documentos de Consenso

Diabetes mellitus posterior al trasplante renal:
análisis de la evidencia y consenso
de un grupo de trabajo

Editores especiales

M. Arias
J.M. Campistol
R. Marín
R. Santamaría
D. Hernández

* Grupo de Trabajo del Proyecto Prometeo



Monografía realizada con la
colaboración de Roche S.A.



Grupo Editorial Nefrología

Director: Carlos Querada Rodríguez-Navarro

Editor ejecutivo: Roberto Alcázar Arroyo

Subdirectores: Andrés Purroy Unanua, Ángel Luis Martín de Francisco, Fernando García López

Directores honorarios: Luis Hernando Avendaño, David Kerr, Rafael Matesanz Acedos



COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

Nefrología experimental

A. Ortiz*
J. Egido de los Ríos
S. Lamas
J.M. López Novoa
D. Rodríguez Puyol
J.M. Cruzado

IRC-metabolismo Ca/P

E. Fernández*
J. Cannata Andía
R. Pérez García
M. Rodríguez
J.V. Torregrosa

Diálisis peritoneal

R. Selgas*
M. Pérez Fontán
C. Remón
M.E. Rivera Gorriñ
G. del Peso

Nefrología clínica

M. Praga*
J. Ara
J. Ballarín
G. Fernández Juárez
F. Rivera
A. Segarra

Hipertensión arterial

R. Marín*
J.M. Alcázar
L. Orte
R. Santamaría
A. Rodríguez Jornet

Hemodiálisis

A. Martín Malo*
P. Aljama
F. Maduell
J.A. Herrero
J.M. López Gómez
J.L. Teruel

Nefropatía diabética

F. de Álvaro*
J.L. Górriz
A. Martínez Castela
J.F. Navarro
J.A. Sánchez Torno
R. Romero

Nefropatía y riesgo vascular

J. Díez*
A. Cases
J. Luño

Trasplante renal

J. Pascual*
M. Arias
J.M. Campistol
J.M. Grinyó
M.A. Gentil
A. Torres

Nefropatías hereditarias

R. Torra*
X. Lens
J.C. Rodríguez Pérez
M. Navarro
E. Coto
V. García Nieto

Calidad en Nefrología

F. Álvarez-Ude*
M.D. Arenas
E. Parra Moncasi
P. Rebollo
F. Ortega

Nefrología pediátrica

I. Zamora*
N. Gallego
A.M. Sánchez Moreno
F. Vilalta

Enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco*
A. Otero
E. González Parra
I. Martínez
J. Portolés Pérez

Fracaso renal agudo

F. Liaño*
F.J. Gainza
J. Lavilla
E. Poch

Nefropatología

J. Blanco*
I.M. García
E. Vázquez Martul
A. Barat Cascante

Nefrología Basada en la Evidencia

Vicente Barrio* (Director de Suplementos), Fernando García López (Asesor de Metodología). Editores: María Auxiliadora Bajo, José Conde, Joan M. Díaz, Mar Espino, Domingo Hernández, Ana Fernández, Milagros Fernández, Fabián Ortiz, Ana Tato.

Formación Continuada (revista NefroPlus)

Andrés Purroy*, R. Marín, J.M. Tabernero, F. Rivera, A. Martín Malo.

* **Coordinadores de área temática.**

COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso
J. Arrieta
F.J. Borrego
D. del Castillo
P. Gallar
M.A. Frutos
D. Jarillo
V. Lorenzo
A. Mazuecos
A. Oliet
L. Pallardo
J.J. Plaza
D. Sánchez Guisande
J. Teixidó

J. Alsina
P. Barceló
J. Bustamante
A. Darnell
P. García Cosmes
M.T. González
L. Jiménez del Cerro
J. Lloveras
B. Miranda
J. Olivares
V. Pérez Bañasco
L. Revert
A. Serra
F.A. Valdés

F. Anaya
A. Barrientos
A. Caralps
P. Errasti
F. García Martín
M. González Molina
I. Lampreabe
B. Maceira
J. Mora
J. Ortuño
S. Pérez García
J.L. Rodicio
L. Sánchez Sicilia
A. Vigil

J. Aranzábal
G. Barril
F. Caravaca
C. de Felipe
S. García de Vinuesa
A. Gonzalo
R. Lauzurica
J.F. Macías
E. Martín Escobar
J.M. Morales
R. Peces
J.M. Tabernero
A. Vallo
G. de Arriba

C. Bernis
E. Fernández Giráldez
F.J. Gómez Campderá
P. Gómez Fernández
E. Huarte
E. López de Novales
R. Marcén
J. Montenegro
A. Palma
L. Piera
J. Rodríguez Soriano
A. Tejedor

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

E. Burdmann (Brasil)
B. Canaud (Francia)
J. Chapman (Australia)
R. Coppo (Italia)
R. Correa-Rotter (México)

F. Cosío (USA)
G. Eknayan (EE.UU.)
A. Felsenfeld (EE.UU.)
J.M. Fernández Cean (Uruguay)
J. Frazao (Portugal)

M. Ketteler (Alemania)
Levin, Adeera (Canadá)
Li, Philip K.T. (Hong Kong, China)
L. Macdougall (Gran Bretaña)
P. Massari (Argentina)

S. Mezzano (Chile)
B. Rodríguez Iturbe (Venezuela)
C. Ronco (Italia)
J. Silver (Israel)
P. Stevinkel (Suecia)

A. Wiecek (Polonia)
C. Zoccali (Italia)

SUSCRIPCIONES, PUBLICIDAD, EDICIÓN

Información y suscripciones:
Secretaría de la S.E.N. revistanefrologia@senefro.org
Tel. 902 929 210

Consultas sobre manuscritos:
soporte@revistanefrologia.com

© Copyright 2010. Grupo Editorial Nefrología. Reservados todos los derechos

- Depósito legal: D.L.M-33.847-1981
- ISSN: 2013-7575
- Publicación autorizada como soporte válido: 20/05-12-CM

© Sociedad Española de Nefrología 2010. Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

Las Revistas del Grupo Editorial Nefrología se distribuyen exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Las Revistas del Grupo Editorial Nefrología están impresas en papel libre de ácido, norma ISO 9706.

PLUS MEDICAL
Una alianza de EUROMEDICE Ediciones Médicas y PLUSO Ediciones

Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
Edificio Blurbis
08917 Badalona
Tel. 902 02 09 07 - Fax. 93 395 09 95

Rambla del Cellar 117-119,
08190 Sant Cugat del Vallés. Barcelona
Tel. 93 589 62 64 - Fax. 93 589 50 77

Distribuido por:
E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.

JUNTA DIRECTIVA (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA)

Presidente:
Dr. D. Alberto Martínez Castela

Vicepresidenta:
Dra. D.ª Isabel Martínez

Secretario:
Dr. D. José Luis Górriz

Tesorerera:
Dra. D.ª María Dolores del Pino

Vocales:
Dra. D.ª Gema Fernández Fresnedo
Dra. D.ª Elvira Fernández Giráldez
Dr. D. Julio Pascual
Dr. D. José María Portolés

Director Grupo Editorial Nefrología:
Dr. D. Carlos Querada Rodríguez

Coordinador del Registro de Diálisis y Trasplante:
Dr. D. Ramón Saracho

Coordinadores de Docencia e Investigación:
Dr. D. Juan Francisco Navarro
Dr. D. Josep Maria Cruzado

Responsable de la selección de trabajos:
Dra. D.ª Rosa Sánchez Hernández

Direcciones de interés:
www.revistanefrologia.com
revistanefrologia@senefro.org
querada.hrc@salud.madrid.org

Web Nefrología:
E-mail Dirección Editorial:

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE UN ARTÍCULO

NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO. Se elaborará siempre tras la oportuna valoración del Comité Editorial y del Director del Grupo Editorial Nefrología, quienes determinarán su extensión y características, y valorarán los posibles conflictos de interés con las fuentes de financiación. La preparación de un número monográfico será efectuada por uno o varios editores especiales delegados, que serán los responsables de todo el proceso. Dichos números están sujetos al proceso de revisión por pares. Las ediciones de la revista NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO no son sistemáticamente indexadas, y en ellas se incluyen los números especiales de NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA, temas monográficos, ponencias de reuniones de especial interés, etc.

NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO se encuadra en el Grupo Editorial Nefrología, órgano de la Sociedad Española de Nefrología que coordina la producción de ediciones impresas o en formato digital para transmisión de pensamiento científico nefrológico y formación continuada en Nefrología.

Todos los contenidos y material complementario publicados en NEFROLOGÍA, NEFROPLUS, NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO y otras ediciones de NEFROLOGÍA o del Grupo Editorial Nefrología, se incluyen en el sitio Web de NEFROLOGÍA (www.revistanefrologia.com) de acceso libre y gratuito, en el que se especifican el procedimiento de envío y las normas completas requeridas para la publicación de un artículo en la Revista.

PUBLICATION GUIDELINES

NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO. Independent issues that will be published following approval from the Editorial Committee and the Editor-in-chief of the Nefrología Publishing Group, who will specify their length and features and will assess the possible conflicts of interest with sources of financing. A monograph issue will be prepared by one or several specially assigned editors who will oversee the entire process. All issues are subject to the peer review process. NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO is a new journal which can be cited in NEFROLOGÍA, not all indexed. It publishes issues of EVIDENCE BASED NEPHROLOGY (NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA), monograph themes, papers presented at meetings of special interest, etc.

NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO belongs to the Grupo Editorial Nefrología publisher, which is a SEN member that manages printed and digital issues to publish scientific opinions regarding nephrology and continuing education in this area.

All of the contents and additional material published in NEFROLOGÍA, NEFROPLUS, NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO and other editions from Nefrología or Grupo Editorial Nefrología are included on the NEFROLOGÍA Web site (www.revistanefrologia.com) (free access). Information regarding the method for sending papers and the complete rules of publication in the journal can be easily accessed from the site.

¡Visítanos en Internet!

Entra en la Web y descubre las posibilidades de esta herramienta.

Búsqueda instantánea de la colección completa de NEFROLOGÍA desde 1981 hasta la actualidad.





Diabetes mellitus posterior al trasplante renal: análisis de la evidencia y consenso de un grupo de trabajo

M. Arias
J.M. Campistol
R. Marín
R. Santamaría
D. Hernández

- 1 • **Introducción**
Trastornos del metabolismo de la glucosa después del trasplante renal: búsqueda de la evidencia
M. Arias, J.M. Campistol, D. Hernández
- 3 • **Alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante renal: análisis de la evidencia**
D. Hernández, A. Torres
- 11 • **Etiopatogenia y metodología diagnóstica de la diabetes posterior al trasplante renal**
J.M. Díaz, A. Alonso, S. Caparrós, F. de la Cerda, P. Errasti, E. González, A. Gutiérrez-Dalmau, J. Fijo, P. Fraile, M.J. Sanahuja, R. Sánchez
- 15 • **Consecuencias clínicas de la diabetes mellitus posterior al trasplante renal**
F. Moreso, R. Alegre, I. Beneyto, C. Bernís, N. Calvo, J.F. Crespo, P. Delgado, R. Gallego, E. Gómez, R. Guerra, M.D. Navarro, R. Romero, E. Sola
- 21 • **Tratamiento de la diabetes mellitus posterior al trasplante. Consenso Prometeo**
C. Gómez-Alamillo, A. Alonso Hernández, B. Bayés Genís, F. Cofán Pujol, M. Crespo, E. Delgado, A. Franco Esteve, E. Gallego, T. García Álvarez, G. Gómez Marqués, E. Luna Huerta, R. Marcén, J.M. Osorio Moratalla



Monografía realizada con la
colaboración de Roche S.A.



Trastornos del metabolismo de la glucosa después del trasplante renal: búsqueda de la evidencia

M. Arias¹, J.M. Campistol², D. Hernández³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ² Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona.

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2010;1(2):1-2

RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa que aparecen tras el trasplante renal desempeñan un papel decisivo en la elevada morbimortalidad que presentan estos pacientes. Con la intención de analizar las evidencias científicas existentes en relación con estas alteraciones y consensuar su tratamiento, el Grupo de Estudio Prometeo, constituido por nefrólogos de las unidades de trasplante españolas y asesorado por expertos en la materia y miembros del Grupo de Nefrología basada en la Evidencia, han revisado y extraído exhaustivamente las aportaciones científicas más relevantes acerca de estos trastornos después de la realización del trasplante renal. Tras la aplicación de criterios estrictos de revisión y la búsqueda en importantes fuentes y revistas científicas de la especialidad, se detectaron las principales evidencias en relación con estas alteraciones. Al mismo tiempo, se evaluaron la calidad metodológica y el nivel de evidencia de cada uno de los aspectos clínicos de estos trastornos de acuerdo con los criterios de la Universidad de Oxford establecidos para tal objetivo. Los resultados finales se discutieron en reuniones de consenso y las conclusiones se plasmaron en este documento.

Palabras clave: Trasplante renal. Medicina basada en la evidencia. Alteraciones del metabolismo de la glucosa posteriores al trasplante.

INTRODUCCIÓN

Aunque el trasplante renal constituye la modalidad terapéutica de elección para los enfermos con insuficiencia renal crónica avanzada, esta población presenta una elevada morbimortalidad posterior al mismo que exige un análisis exhaustivo de los factores de riesgo que contribuyen a esta alarmante situa-

ABSTRACT

New onset diabetes after transplantation and other prediabetic disorders may play a crucial role in the high morbidity and mortality suffered by these patients. The Prometheus Study Group was set in an attempt to analyze the current scientific evidence regarding to these disorders after renal transplantation, in order to get a consensus on its management. The Group consists of transplants physician from Spanish transplant units, advised by experts and members of the Evidence-Based Spanish Nephrology Group. We analyzed and extracted the most relevant scientific contributions of these disorders after renal transplantation, following the application of strict criteria for searching in PubMed-based peer review journals, plus hand searching in the major transplant journals. In addition, we assessed the methodological quality and evidence level of each one of the clinical aspects of these disorders according to criteria established at Oxford University for such purpose. The final results were discussed in consensus meetings and the conclusions were embodied in this document.

Key words: Renal transplantation. Evidence-based medicine. Glucose metabolism disorders after renal transplantation.

ción. Las alteraciones *de novo* del metabolismo de la glucosa (AMG) presentan una elevada prevalencia en los primeros años después del trasplante renal. Un tercio de estos enfermos desarrollan algún tipo de AMG, incluida la diabetes mellitus posterior al trasplante (DMPT), en la que la inmunosupresión desempeña un papel patogénico decisivo¹. Asimismo, dada la asociación de la hiperglucemia crónica con las alteraciones cardíacas y vasculares, estos pacientes tienen mayor riesgo de mortalidad y de pérdida de los injertos que aquellos sin AMG.

Correspondencia: Manuel Arias

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

manuelarias@humv.es

Sin duda, esto justifica un abordaje multifactorial y multidisciplinar en aras de minimizar los efectos negativos de este factor de riesgo vascular. Con todo, no se sabe con claridad cuál es la verdadera incidencia de estos trastornos en la era moderna de la inmunosupresión, ni qué estrategia terapéutica pudiera ser menos diabetógena. La heterogeneidad en los criterios diagnósticos y pautas inmunosupresoras, los diferentes procedimientos de cribado de estas alteraciones y la comercialización de nuevos fármacos hipoglucemiantes representan algunas de las razones que justifican la búsqueda de la mejor evidencia científica disponible para optimizar nuestra práctica clínica diaria en el tratamiento de estos trastornos. La medicina basada en la evidencia (MBE) supone una buena herramienta clínica para poder aplicar las mejores aportaciones científicas y optimizar los resultados en el diagnóstico y el tratamiento de las AMG posteriores al trasplante. Con estas premisas, se ha jerarquizado el nivel de evidencia y se han desarrollado Guías de Práctica Clínica o Recomendaciones clínicas, que han sido expresadas como niveles decrecientes de evidencia en función de la relativa calidad científica de dichos estudios².

Desde esta perspectiva, el Grupo Prometeo, compuesto por nefrólogos con amplia experiencia en el ámbito del trasplante renal, ha profundizado en el tratamiento y en el impacto clínico de la diabetes mellitus y de otras AMG posteriores al trasplante renal. De esta manera, y con la mejor evidencia disponible, se han detectado aportaciones científicas notorias que apoyan actuaciones de la práctica clínica diaria en el ámbito del trasplante. Obviamente, esto puede disminuir la variabilidad en el tratamiento clínico de esta entidad y minimizar los efectos negativos a largo plazo de estas complicaciones.

Utilizando como criterio principal de restricción aquellos artículos publicados después de 1995 en revistas con revisión por pares que incluyeran un resumen del estudio, el primer paso fue recabar la información disponible a partir del soporte bibliográfico PubMed y de la base de datos Cochrane, más la búsqueda manual de los índices de las principales revistas de trasplante que abordasen algún aspecto clínico, epidemiológico

o terapéutico sobre AMG posterior al trasplante. Esta búsqueda incluyó los resúmenes de las comunicaciones presentadas en los congresos más relevantes de la especialidad, así como ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas, que fueron seleccionados por el coordinador del grupo de trabajo. Paralelamente, se evaluaron los datos de registros nacionales e internacionales en el ámbito del trasplante. Las principales razones para la exclusión de artículos e informes de registros fueron la ausencia de relación con el tema en cuestión, la inconsistencia metodológica o la duplicación de resultados. En un segundo momento, se asignaron a cada miembro del grupo dos artículos específicos para que realizara su análisis crítico y la valoración del nivel de evidencia de acuerdo con los criterios del centro de MBE de Oxford².

En resumen, se empleó la siguiente metodología:

1. Búsqueda sistemática en las bases de datos comentadas (PubMed y Cochrane).
2. Aplicación de criterios de restricción: artículos publicados en castellano o inglés, en revistas con revisores por pares (*peer review*) y que incluyeran un resumen del estudio.
3. Asignación a cada miembro del grupo de dos artículos para su análisis crítico y aplicación de la calidad metodológica, siguiendo los criterios de Oxford.

Finalmente, los resultados de las revisiones se discutieron en una reunión general de consenso con la participación de todos los subgrupos de trabajo, extrayéndose la mejor evidencia posible de cada uno de los temas abordados. Las conclusiones finales se expusieron y discutieron con el grupo completo con el objetivo de sintetizar las mejores directrices que deben realizarse en la práctica clínica diaria. Básicamente, se actualizaron las evidencias en el terreno epidemiológico, patogénico, diagnóstico y terapéutico de las AMG posteriores al trasplante renal. Sin menoscabo de que en los próximos años surja una ingente cantidad de nuevas evidencias científicas en este ámbito, las evidencias científicas plasmadas en este monográfico contribuirán a mejorar el perfil de riesgo de los enfermos con AMG tras el trasplante renal y, como consecuencia, incrementar la supervivencia a más largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delgado P, Diaz JM, Silva I, et al. Unmasking glucose metabolism alterations in stable renal transplant recipients: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:808-13.
2. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels 2001

Alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante renal: análisis de la evidencia

D. Hernández¹, A. Torres²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Nefrologia Sup Ext 2010;1(2):3-10

RESUMEN

En enfermos que reciben un injerto renal, la diabetes mellitus **de novo** postrasplante renal (DMPT) y otros trastornos prediabéticos son muy frecuentes (30%) y pueden contribuir a la elevada morbimortalidad cardiovascular de esta población. Asimismo, estas alteraciones se asocian con una peor supervivencia del injerto renal. Factores de riesgo no modificables y modificables, como infecciones víricas, la presencia de síndrome metabólico y la inmunosupresión, aceleran el desarrollo de estos trastornos tras el trasplante renal. Concretamente, los esteroides, tacrolimus y los fármacos anti-mTOR son fármacos diabetógenos, especialmente en presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de DMPT, por generar resistencia a la insulina o por disminuir su secreción. La detección precoz de estas alteraciones mediante la monitorización estrecha durante el seguimiento de la glucemia en ayunas, el test de tolerancia oral a la glucosa y la HbA_{1c} pudiera optimizar el tratamiento de estos pacientes. Un abordaje terapéutico multidisciplinar, la individualización de la inmunosupresión y las modificaciones dietéticas y en el estilo de vida puede redundar en una disminución de la morbimortalidad asociada con las alteraciones del metabolismo de la glucosa en estos pacientes.

Palabras clave: Trasplante renal. Diabetes mellitus. Trastornos prediabéticos.

ABSTRACT

New onset diabetes after renal transplantation (NODAT) and other pre-diabetes disorders are very common (30%) in these patients and may contribute to the high cardiovascular morbidity and mortality. Furthermore, these alterations are associated with poorer renal graft survival. Non-modifiable and modifiable risk factors such as viral infections, the presence of metabolic syndrome and immunosuppression among others, accelerate the development of these disorders after renal transplantation. In particular, steroids, tacrolimus and anti-mTOR are diabetogenic drugs, especially in the presence of other risk factors for developing NODAT. Insulin resistance or decreased insulin secretion are the pathogenic mainstays of these disorders. Early detection of these alterations by close monitoring of fasting blood glucose, test oral glucose tolerance and HbA_{1c} values could optimize the management of these patients. A multidisciplinary treatment approach, individualization of immunosuppression and changes in diet and lifestyle can result in a reduction of morbidity and mortality associated with alterations in glucose metabolism in this population.

Key words: Renal transplantation. Diabetes mellitus. Prediabetic disorders.

Correspondencia: Domingo Hernández
Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n.
29010 Málaga.
domingohernandez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Aunque el trasplante renal constituye el tratamiento de elección en la insuficiencia renal crónica avanzada, estos

enfermos presentan una elevada morbimortalidad cardiovascular con respecto a la población general, especialmente en pacientes con edades comprendidas entre 25 y 50 años¹. Probablemente esta situación se deba a la confluencia de múltiples factores de riesgo vascular, entre los que la diabetes mellitus *de novo* posterior al trasplante (DMPT) y otras alteraciones del metabolismo de la glucosa (AMG) desempeñan un papel decisivo para el desarrollo de aterosclerosis prematura en el marco del tratamiento inmunosupresor. En efecto, las alteraciones macrovasculares y microvasculares asociadas con la hiperglucemia crónica condicionan que hasta un 50% de los enfermos con DMPT desarrollen algún tipo de complicación metadiabética durante los primeros 3 años de seguimiento, cifra significativamente superior a lo que ocurre en población general (10-17%)². De ahí la importancia de profundizar en el diagnóstico precoz y en el adecuado tratamiento de estas complicaciones.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

Durante años, la incidencia comunicada de DMPT ha variado ampliamente (2-53%) debido a la incorrecta definición e identificación de esta alteración y a la ausencia de estudios de cohortes de largo seguimiento. Bajo esta perspectiva, en una reunión de consenso internacional se acordó aplicar los criterios de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de DMPT³, de manera que una glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl o una glucemia casual superior a 200 mg/dl repetidas en dos ocasiones reflejarían la existencia de una DMPT. Sin embargo, en dicho consenso no se acordó implementar sistemáticamente el test de tolerancia a la glucosa (TTOG) como cribado para el diagnóstico de DMPT, lo que pudiera hacer que existiera una infraestimación en la incidencia de otras AMG, como los trastornos prediabéticos. Con todo, no se sabe con certeza cuál es la verdadera incidencia de DMPT en el seno de la moderna inmunosupresión. Estudios observacionales de cohortes han referido que el riesgo de desarrollar DMPT se incrementa con el tiempo, pudiendo llegar a cifras del 24% en los primeros 3 años posteriores al trasplante^{4,5}. Algo similar ocurre en la población pediátrica⁶. No obstante, en estos estudios de población americana se incluyeron numerosos enfermos con mayor predisposición a

presentar DMPT (obesos, raza negra y presencia de virus C), que pudieran no reflejar con exactitud lo que ocurre en otras comunidades como la europea. Dos estudios españoles de corte transversal comunicaron una prevalencia de DMPT que osciló entre el 10 y el 25% en pacientes con más de un año de seguimiento posterior al trasplante^{7,8}, pero no se identificaron trastornos prediabéticos, lo que pudiera justificar estas diferencias epidemiológicas. En esta línea, un estudio multicéntrico español, realizado en pacientes estables sin diabetes antes o después del trasplante, demostró que el 30% presentaba alguna AMG, principalmente un TTOG alterado (TTOGA) tras realizar un TTOG convencional⁹. Por tanto, las AMG son muy frecuentes tras los primeros años del trasplante (30%), cuando se aplican las medidas diagnósticas apropiadas para detectar estas alteraciones (nivel de evidencia B).

IMPACTO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA SOBRE LA SUPERVIVENCIA Y LA FUNCIÓN RENAL

Clásicamente, la diabetes mellitus ha sido considerada un factor de riesgo de primera magnitud para la supervivencia dados sus efectos deletéreos sobre las estructuras cardíacas y vasculares. Los pacientes sometidos a un trasplante no podían constituir una excepción. Estudios de cohortes de largo seguimiento realizados en población europea y americana han demostrado que los enfermos con diabetes antes y después del trasplante presentan una mayor morbimortalidad cardiovascular y pérdida de injertos que los sujetos no diabéticos, en quienes la diabetes constituyó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de dichas complicaciones^{10,11}. Es muy posible que esto se deba a un peor perfil metabólico y vascular de los enfermos con DMPT, reflejado por un mayor grado de dislipemia e hipertensión arterial, como se ha objetivado en estudios observacionales¹². Al mismo tiempo, la recidiva de la nefropatía diabética en el injerto es un fenómeno frecuente que puede contribuir a la pérdida precoz de los injertos⁴.

En el terreno subclínico, la diabetes mellitus confiere una alteración de la relajación miocárdica y disfunción diastólica, que se hacen más evidentes en enfermos con un

cierto grado de disfunción renal, como ocurre en el trasplante renal, conduciendo a disfunción ventricular. De hecho, se ha observado una correlación directa entre los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica¹³. Asimismo, alteraciones prediabéticas en pacientes estables con trasplante se asocian con ateromatosis subclínica evaluada por un mayor engrosamiento ecográfico íntima-media carotídea¹⁴. Esto podría explicar, al menos en parte, la mayor mortalidad de origen cardiovascular de los enfermos con DMPT. En esta línea, pacientes con trasplante sin diabetes presentan una asociación entre los niveles de HbA_{1c} y la proteína C reactiva, parámetro relacionado con la ateromatosis subclínica¹⁵. A la luz de estos hechos, la DMPT posee un impacto negativo sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal, por condicionar un peor perfil cardiovascular y un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad (nivel de evidencia B).

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS DE NOVO POSTERIOR AL TRASPLANTE

En cierta medida, la historia natural de la DMPT comparte muchas de las características clínicas de la diabetes mellitus tipo 2. El desarrollo de DMPT se ha asociado con múltiples factores de riesgo no modificables (edad >45 años, raza negra o factores genéticos) y modificables (inmunosupresión, infecciones víricas, síndrome metabólico, etc.) que, por el hecho de que puede intervenir sobre ellos, han suscitado más interés en los últimos años. Existen múltiples evidencias de la asociación entre virus de la hepatitis C (VHC) y las AMG en pacientes con trasplante que reciben fármacos inmunosupresores diabetógenos¹⁶. Aunque los mecanismos no están totalmente aclarados, el efecto predominante de este virus puede deberse a la generación de resistencia a la insulina y, posiblemente, a una acción citopática directa sobre las células beta pancreáticas^{17,18}. Asimismo, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son muy comunes en esta población y pueden contribuir a la morbimortalidad y al deterioro de la función del injerto renal. Un estudio longitudinal de cohortes en pacientes estables con trasplante demostró que la presencia de síndrome metabóli-

co al año de seguimiento se asociaba con un mayor riesgo de muerte y de pérdida de los injertos durante el seguimiento¹⁹. La hiperinsulinemia persistente tras el trasplante renal constituye un factor de riesgo independiente de hiperfiltración del injerto renal²⁰. El incremento en el filtrado glomerular puede generar proteinuria, la cual ha sido considerada un marcador precoz de DMPT y un factor de riesgo de pérdida de los injertos²¹, cerrando un círculo muy pernicioso. Paralelamente, la obesidad en los enfermos con trasplante se asocia con valores plasmáticos bajos de adiponectina, sustancia que supone un factor de riesgo para el desarrollo de DMPT²². Finalmente, niveles reducidos previos al trasplante renal de lectina fijadora de manosa o valores bajos de magnesio posteriores al trasplante se han asociado con el desarrollo de DMPT mediante una menor sensibilidad a la insulina^{23,24}, pero es necesaria la realización de estudios más amplios que confirmen estos interesantes hallazgos. Por tanto, y de acuerdo con un nivel de evidencia intermedio, algunos factores de riesgo modificables predisponen al desarrollo de DMPT (nivel de evidencia B).

Pero, ¿qué ocurre con la inmunosupresión? La DMPT representa un modelo de diabetes mellitus tipo 2 acelerado por el concurso secuencial de la inmunosupresión. En un primer momento, los esteroides generarían resistencia a la insulina de manera dosis-dependiente, en especial en presencia de otros factores de riesgo metabólicos. Posteriormente, se añadiría un defecto de secreción de la insulina tras la administración de fármacos inhibidores de la calcineurina, principalmente tacrolimus. Datos del registro americano refieren que la administración conjunta de dosis elevadas de estos fármacos en el período precoz posterior al trasplante incrementa el riesgo de desarrollar DMPT²⁵. Tacrolimus es un fármaco más diabetógeno que la ciclosporina (CsA), principalmente en presencia de otros factores de riesgo como la obesidad, raza negra o el VHC, aun cuando se administren dosis bajas del mismo^{26,27}. Un estudio aleatorizado en el que se compararon dosis bajas de tacrolimus y de CsA frente a dosis convencionales de CsA evidenció que tacrolimus fue más diabetógeno (27%) que el resto de las combinaciones farmacológicas²⁸. En esta misma línea, el estudio Symphony también demostró posteriormente que dosis bajas de tacrolimus se asociaban con un incremento significativo de

DMPT frente a dosis convencionales y bajas de CsA o dosis bajas de sirolimus²⁹. Por el contrario, estudios de conversión tardía de CsA a tacrolimus no han demostrado diferencias ostensibles en la incidencia de DMPT entre ambos inhibidores de la calcineurina³⁰. Ante esta controversia, es posible que este efecto diabetógeno se deba a una interacción entre el tipo de fármaco anticalcineurínico y algún componente del síndrome metabólico, como los triglicéridos plasmáticos. En otras palabras, tacrolimus puede conferir más riesgo de desarrollar DMPT sólo en pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos previas al trasplante renal (>200 mg/dl), como se observó en un estudio de cohortes en pacientes no diabéticos sometidos a trasplante³¹. Futuros estudios controlados con diferentes pautas inmunosupresoras en pacientes con riesgo de desarrollar DMPT aclararán estos aspectos.

La proteína m-TOR regula la proliferación de las células beta e interviene en la cadena de señalización intracelular de la insulina. Por tanto, los inhibidores de la m-TOR pudieran generar resistencia a la insulina y DMPT³². Un estudio observacional reciente del registro americano demostró que el riesgo de DMPT era significativamente mayor en todas aquellas combinaciones farmacológicas que incluyeron sirolimus frente a otras asociaciones terapéuticas de fármacos anti-mTOR³³. En esta línea, la administración de rapamicina en modelos animales disminuye la sensibilidad a la insulina y reduce hasta un 50% la masa de células beta pancreáticas por una mayor apoptosis de éstas, especialmente en animales con sobrepeso³⁴. De acuerdo con el nivel de evidencia, los esteroides y el tacrolimus son fármacos más diabetógenos que la CsA, y es posible que los fármacos sin anti-mTOR, en especial en presencia de los inhibidores de la calcineurina, contribuyan a la aparición de las AMG posteriores al trasplante renal (nivel de evidencia B).

DETECCIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA POSTERIORES AL TRASPLANTE RENAL

Independientemente de la glucemia basal en ayunas, existen pocas dudas sobre la utilidad del TTOG para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar DMPT,

dada la historia natural de esta entidad. Una glucemia de ≥ 140 -200 mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa se define como TTOGA anómalo (TTOGA), mientras que una glucemia >200 mg/dl sería indicativa de DMPT. Este hecho se ha confirmado tanto en pacientes tratados con CsA como en tratados con tacrolimus durante el primer año posterior al trasplante renal^{35,36}. Un estudio prospectivo multicéntrico español demostró que el TTOG realizado a los 3 y 12 meses posteriores al trasplante era capaz de revelar un importante número de alteraciones prediabéticas, así como de DMPT, hecho éste que ayudará, sin duda, a estudiar posibles intervenciones dirigidas a minimizar esta complicación³⁷. Actualmente, los valores de HbA_{1c} forman parte de los criterios establecidos para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (HbA_{1c}>6,5%), por lo que esta determinación puede ser una medida simple y de bajo coste económico para la detección de esta entidad, a la vez que pudiera tener más sensibilidad que los valores basales de glucemia en el cribado de la diabetes mellitus tipo 2³⁸. Finalmente, el HOMA (Fasting Insulin and Homeostasis Model Assessment) y el QUICKI (Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index) son métodos sencillos que han sido validados para la determinación de la sensibilidad a la insulina a partir de transformaciones matemáticas de los niveles de glucemia e insulinemia en ayunas³⁹. Estas determinaciones pudieran representar herramientas clínicas muy útiles para detectar alteraciones prediabéticas y establecer estrategias terapéuticas dirigidas para prevenir estos trastornos en estos enfermos.

En repetidas ocasiones el comienzo de DMPT es incierto y asintomático, como ocurre con la diabetes mellitus tipo 2. De ahí que sea crucial estimar la probabilidad de desarrollar DMPT durante el seguimiento. Se han elaborado varios marcadores de riesgo para estimar la probabilidad de desarrollar diabetes en la población general que tienen una importante variabilidad en su precisión debido a la exclusión de importantes factores de riesgo para el desarrollo de esta alteración⁴⁰⁻⁴². Recientemente, un estudio de cohortes europeo ha desarrollado una puntuación de riesgo para estimar la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en un período de 5 años a partir del peso estadístico (coeficiente beta) de variables antropométricas y factores dietéticos que en el análisis multivariante se

asociaron con la aparición de diabetes mellitus tipo 2⁴³. A título de ejemplo, para una puntuación de 300, la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es del 0,3%, mientras que en el otro extremo, para una puntuación de 750 la probabilidad sería del 23%. Este índice también pudiera constituir una buena herramienta clínica para identificar a individuos en riesgo de presentar DMPT. Con un nivel de evidencia intermedio, la glucemia basal en ayunas y el TTOG son métodos útiles para la detección de AMG después de un trasplante renal. Extrapolando los resultados de la población general, los marcadores de riesgo que estiman la probabilidad de riesgo de desarrollar diabetes pudieran ser muy útiles en la práctica clínica diaria dada su fácil aplicación en pacientes portadores de un trasplante renal.

ABORDAJE TERAPÉUTICO Y PREVENCIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA TRAS EL TRASPLANTE RENAL

Desde una visión global, el tratamiento de las AMG después de un trasplante renal debe ser multifactorial, multidisciplinar y escalonado. Concretamente, la evaluación adecuada del riesgo previo al trasplante renal, la individualización de la inmunosupresión y la monitorización estrecha del tratamiento y las complicaciones metadiabéticas pudieran ser las medidas secuenciales más oportunas para evitar la morbimortalidad de estos trastornos.

Esteroides y tacrolimus son fármacos diabéticos. Por tanto, la retirada de los esteroides se ha asociado no sólo con una menor incidencia de DMPT, sino también con una reducción significativa del incremento de peso posterior al trasplante⁴⁴. Tras esta medida, la reducción de, al menos, un 30% en los niveles de tacrolimus mejora la sensibilidad de la insulina e incrementa la secreción de ésta⁴⁵, lo cual demuestra la potencial reversibilidad de estas alteraciones tras la modificación de la inmunosupresión. Especial atención debería prestarse también a la administración de fármacos anti-mTOR (sirolimus y everolimus) en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de DMPT.

De manera similar a lo que sucede en la población general, cambios en el estilo de vida y modificaciones en la

dieta pueden mejorar o prevenir las AMG en los pacientes sometidos a trasplantes, especialmente cuando presentan síndrome metabólico⁴⁶. Los fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina o los que disminuyen el apetito mejorando el perfil antropométrico pueden contribuir a retrasar o a prevenir la aparición de dichas complicaciones⁴⁷. Recientemente se ha demostrado que los inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa, como la sitagliptina, pudieran desempeñar un papel crucial en la prevención y tratamiento de la DMPT por sus acciones sobre la homeostasis de la glucosa y la inhibición de la apoptosis de las células beta, principalmente cuando se asocian con metformina⁴⁸. No obstante, se requieren estudios controlados en población sometida a trasplante para confirmar sus beneficios en el marco del tratamiento inmunosupresor.

En pacientes con DMPT ya establecida, deben administrarse fármacos hipoglucemiantes de acuerdo por lo establecido por la ADA para la población general. Este tratamiento será escalonado, comenzando con hipoglucemiantes orales (aislados o combinados) y utilizando la terapia insulínica cuando la situación lo requiera³. En todo momento, el objetivo debe ser mantener valores de HbA_{1c} inferiores al 7%, evitando las crisis hipoglucémicas.

Asimismo, otras medidas, como el control de la presión arterial, la administración de estatinas, evitar el abuso de alcohol y el hábito tabáquico, así como el bloqueo del sistema renina-angiotensina, pueden contribuir a reducir los riesgos de la DMPT. Un metaanálisis de 11 estudios controlados demostró que el uso de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina o de fármacos que bloquean el receptor AT₁ de la angiotensina II, prevenía o retrasaba el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de su indicación clínica⁴⁹. Estas potenciales acciones beneficiosas sobre las AMG pueden deberse a una mejoría en la resistencia a la insulina mediante un incremento del PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) y de los valores de adiponectina⁵⁰. Si a estos efectos se les añaden las acciones cardioprotectoras y renoprotectoras, estos fármacos pueden ser de primera línea en el abordaje terapéutico de las AMG tras el trasplante.

En resumen, las AMG, incluida la DMPT, son frecuentes tras el trasplante renal (30%) (nivel de evidencia B). Estas alteraciones poseen un impacto negativo sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal (nivel de evidencia B). El síndrome metabólico, el VHC y la inmunosupresión, entre otros, son factores de riesgo que predisponen al desarrollo de AMG tras el trasplante (nivel de evidencia B). La glucemia basal en ayunas, el TTOG y la HbA_{1c} son los métodos validados más sencillos y útiles para la detección de AMG después del trasplante renal (nivel de evidencia B). Un abordaje terapéutico adecuado de estos trastornos, más la

individualización de la inmunosupresión y modificaciones dietéticas y en el estilo de vida, pueden redundar en una disminución de la morbimortalidad asociada con las AMG en esta población (nivel de evidencia B).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia de España (SAF2007-60314), el Instituto de Salud Carlos III (FIS 04/0988 y FIS 07/0732) y las Redes Temáticas de Trasplantes (RTIC, C03/03).

CONCEPTOS CLAVE

1. La diabetes mellitus y otros trastornos prediabéticos son frecuentes (30%) en los primeros años posteriores al trasplante renal y tienen un impacto negativo sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal.
2. Factores de riesgo no modificables y modificables pueden desempeñar un importante papel en la patogenia de estas alteraciones.
3. La inmunosupresión, principalmente esteroides, tacrolimus y los anti-mTOR, predisponen al desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucemia mediante una mayor resistencia a la insulina y/o una disminución de ésta.
4. La glucemia basal en ayunas, el test de tolerancia a la glucosa y la HbA_{1c} constituyen las determinaciones validadas más sencillas para descartar estos trastornos.
5. En los pacientes en riesgo deberían tomarse medidas profilácticas y, posiblemente, la individualización de la inmunosupresión para disminuir la aparición de estos trastornos tras el trasplante renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
2. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1027-34.
3. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. *Transplantation* 2003;75(10 Suppl):S33-24.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
5. Cosio FG, Kudva Y, Van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-21.
6. Burroughs TE, Swindle JP, Salvalaggio PR, et al. Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. *Transplantation* 2009;88:367-73.
7. González-Posada JM, Hernández D, Bayés Genís B, García

- Pérez J, Rivero Sánchez M. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):iii57-61.
8. Martínez-Castelao A, Hernández D, Pascual J, et al., Investigators of the HIGLU study. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc* 2005;37:3813-6.
 9. Delgado P, Díaz JM, Silva I, et al. Unmasking glucose metabolism alterations in stable renal transplant recipients: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:808-13.
 10. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:588-95.
 11. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:814-21.
 12. González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, et al., for the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant* 2006;20:650-8.
 13. Gilbert RE, Connelly K, Kelly DJ, Pollock CA, Krum H. Heart failure and nephropathy: catastrophic and interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:193-208.
 14. Álvarez A, Fernández J, Porrini E, et al. Carotid atheromatosis in nondiabetic renal transplant recipients: the role of prediabetic glucose homeostasis alterations. *Transplantation* 2007;84:870-5.
 15. Porrini E, Gómez MD, Álvarez A, et al. Glycated haemoglobin levels are related to chronic subclinical inflammation in renal transplant recipients without pre-existing or new onset diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1994-9.
 16. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433-40.
 17. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:1384-92.
 18. Masini M, Campani D, Boggi U, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* 2005;28:940-1.
 19. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:134-42.
 20. Porrini E, Bayés B, Díaz JM, et al. Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation. *Transplantation* 2009;87:274-9.
 21. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, et al. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1719-28.
 22. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:416-22.
 23. Ibernón M, Moreso F, Moreno JM, et al. Low serum mannose-binding lectin as a risk factor for new onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:272-8.
 24. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2140-9.
 25. Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, et al. Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:517-23.
 26. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95.
 27. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-14.
 28. Hernández D, Miquel R, Porrini E, et al. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* 2007;84:706-14.
 29. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.

30. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, et al. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transplant* 2008;8:1871-7.
31. Porrini E, Delgado P, Álvarez A, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1436-41.
32. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2236-44.
33. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411-8.
34. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:945-57.
35. Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, et al. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:100-8.
36. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in non-obese patients. *Transplantation* 2007;84:50-5.
37. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation* 2008;85:1133-8.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Supl. 1):S62-S69.
39. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* 2005;54:1914-25.
40. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, et al. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005;28:668-74.
41. Kanaya AM, Wassel Fyr CL, De Rekeneire N, et al. Predicting the development of diabetes in older adults: the derivation and validation of a prediction rule. *Diabetes Care* 2005;28:404-8.
42. Norberg M, Eriksson JW, Lindahl B, et al. A combination of HbA1c, fasting glucose and BMI is effective in screening for individuals at risk of future type 2 diabetes: OGTT is not needed. *J Intern Med* 2006;260:263-71.
43. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:510-5.
44. Kumar MS, Heifets M, Moritz MJ, et al. Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years. *Transplantation* 2006;81:832-9.
45. Van Hooff JP, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:1465-9.
46. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008;85:353-8.
47. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.
48. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
49. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2261-6.
50. Lee MH, Song HK, Ko GJ, et al. Angiotensin receptor blockers improve insulin resistance in type 2 diabetic rats by modulating adipose tissue. *Kidney Int* 2008;74:890-900.

Etiopatogenia y metodología diagnóstica de la diabetes posterior al trasplante renal

J.M. Díaz¹, A. Alonso², S. Caparrós³, F. de la Cerda⁴, P. Errasti⁵, E. González⁶, A. Gutiérrez-Dalmau⁷, J. Fijo⁴, P. Fraile⁸, M.J. Sanahuja⁹, R. Sánchez¹⁰

¹ Fundació Puigvert. Barcelona. ² Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. ³ Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

⁴ Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁵ Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. ⁶ Hospital Universitario La Paz. Madrid.

⁷ Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ⁸ Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. ⁹ Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia. ¹⁰ Hospital General de Segovia. Segovia.

Nefrologia Sup Ext 2010;1(2):11-4

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes y su prevalencia aumenta progresivamente en la población general. Este incremento de prevalencia ha tenido una gran repercusión en el trasplante renal, ya que hay cada vez más pacientes diabéticos que necesitan un trasplante renal, pero, por otro lado y por diferentes motivos, también se ha incrementado la prevalencia de diabetes posterior al trasplante *de novo* (DMPT), hecho que justifica la especial atención que le dispensamos el presente documento de consenso.

Pese a la alta prevalencia de DMPT y de su posible impacto en la supervivencia del injerto y del paciente sometido a un trasplante renal, existen importantes lagunas en la información de la que se dispone, tanto de los factores etiopatogénicos y de riesgo más relevantes de DMPT, como de los tests diagnósticos más adecuados para aplicar en los diferentes momentos del seguimiento del paciente sometido a un trasplante renal. En este artículo se resumen las evidencias disponibles tras una búsqueda realizada en la base de datos PubMed. Esta búsqueda se centró en los estudios publicados en el período 2003-2008, ya que en el año 2003 se publicó un documento internacional de consenso¹ que establecía los factores de riesgo para el desarro-

llo de DMPT y se ofrecían una serie de recomendaciones para llegar al diagnóstico, sentando las bases del conocimiento que en ese momento existía de la entidad que nos ocupa. Se seleccionaron los 23 estudios más relevantes, que posteriormente fueron revisados y calificados según los criterios de la medicina basada en la evidencia. Con la información obtenida y la posterior discusión en el grupo de trabajo, se elaboró este documento de consenso.

Dado que las definiciones de las diferentes alteraciones del metabolismo hidrocarbonado han ido cambiando con el tiempo, es importante establecerlas en función de los criterios actuales de diagnóstico en la población general, según la American Diabetes Association (ADA) (tabla 1), y extrapolarlas al paciente sometido a un trasplante renal.

PREVALENCIA

La prevalencia de diabetes después del trasplante ha sido habitualmente infravalorada, debido a que no se utilizaban los criterios de diagnóstico actuales². Estudios realizados recientemente en pacientes sometidos a trasplantes renales en España³ han podido establecer una prevalencia acumulada de DMPT *de novo* del 21,5% a los 2 años del trasplante renal, observándose una mayor incidencia en el primer año de trasplante (grado de recomendación B). Por otro lado, cuando a los pacientes no diabéticos se les rea-

Correspondencia: Joan Manuel Díaz
Servicio de Nefrología.
Fundació Puigvert (Barcelona)
jdiaz@fundacio-puigvert.es

liza un test de sobrecarga oral de glucosa (TSOG) se ha observado que un 25-30% de ellos presentan intolerancia a la glucosa o diabetes^{4,5} (grado de recomendación B).

ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La mayor parte de la información de la que se dispone en este ámbito proviene de estudios retrospectivos. En ellos se analizan múltiples factores de riesgo que intervienen tanto antes como después del trasplante y que pueden dividirse en modificables y no modificables. Los factores de riesgo implicados en la DMPT quedan reflejados en la tabla 2.

Entre los factores no modificables destacan la edad, que es un factor de riesgo que aparece siempre en la mayoría de estudios³⁻⁸, el sexo⁹, la etnia⁹ y los antecedentes familiares de diabetes mellitus¹⁰ (grado de recomendación B).

Antes del trasplante, existen una serie de factores como el índice de masa corporal^{13,4,6-10}, la concentración de triglicéridos^{4,11}, el valor de adiponectina^{12,13}, la presencia de HTA, el síndrome metabólico y la prediabetes, que muy proba-

blemente estén ligados entre sí desde el punto de vista fisiopatológico y que confieren un mayor riesgo de desarrollo de DMPT (grados de recomendación B-C según los diferentes estudios). Por otro lado, la existencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C se ha asociado con un aumento de la prevalencia de DMPT en estos pacientes (grado de recomendación B)^{6,9,14}.

Algunos de los factores mencionados previamente, como el índice de masa corporal o la concentración de triglicéridos y de adiponectina continúan teniendo un papel etiopatogénico importante después del trasplante, pero hay otros factores, como la inmunosupresión, el rechazo agudo y la enfermedad por citomegalovirus, factores propios del paciente sometido a un trasplante renal, que son muy importantes en el desarrollo de la DMPT (grados de recomendación B-C).

El tratamiento inmunosupresor se asocia con DMPT, de manera que los diferentes estudios implican a los esteroides, a los fármacos anticalcineurínicos¹⁵ y a sirolimus como sustancias potencialmente diabéticas, siendo diferentes los grados de recomendación según los estudios publicados al respecto. En cuanto

Tabla 1. Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en trasplante renal (ADA, 2010)

Diabetes:

- ≥ 200 mg/dl en cualquier momento de día
- ≥ 126 mg/dl en ayunas
- ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa
- HbA1c $\geq 6,5\%$

Glucosa basal alterada:

- ≥ 100 mg/dl y ≤ 126 mg/dl en ayunas

Intolerancia a la glucosa:

- ≥ 140 mg/dl y ≤ 200 mg/dl a las 2 horas de sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa

Prediabetes: glucosa basal alterada y/o intolerancia a la glucosa

Tabla 2. Factores de riesgo de diabetes después de un trasplante renal

No modificables

- Edad >40 años
- Sexo hombre
- Etnia afroamericana o hispana
- Antecedentes familiares de diabetes

Modificables

- IMC >25 antes y después del trasplante
- Hipertrigliceridemia antes y después del trasplante
- Síndrome metabólico y prediabetes antes del trasplante
- VHC+
- Inmunosupresión
- Rechazo agudo
- HTA antes del trasplante
- Hipoadiponectinemia
- Enfermedad por CMV

a los esteroides, en los estudios revisados existe una asociación con DMPT (grado de recomendación A)^{5,17}. Por otro lado, tacrolimus es más diabetógeno que ciclosporina (grado de recomendación A)^{3,6,9,11,16,17} y sirolimus se ha asociado con DMPT, especialmente cuando se asocia con anticalcineurínicos (grado de recomendación C)^{18,19}. No se disponen en la actualidad de estudios con everolimus.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Los criterios diagnósticos de DMPT ya han sido expuestos en el apartado de «Introducción». En cuanto a la monitorización del metabolismo hidrocarbonado en la práctica clínica habitual, es preciso comentar las evidencias encontradas acerca de la determinación de glucosa en ayunas y el TSOG.

Como mínimo, la determinación de glucosa en ayunas debe ser semanal durante el primer mes, trimestral durante el primer año y anual posteriormente (grado de recomendación A). No obstante, en la práctica clínica habitual

suele determinarse en las mismas analíticas que se efectúan para monitorizar la función renal y los niveles de fármacos inmunosupresores (grado de recomendación D).

En cuanto al TSOG, al ser un test más complicado de practicar que la determinación de glucosa en ayunas, las evidencias de las que se dispone son menores. No obstante, la realización de un TSOG descubre a pacientes con intolerancia a la glucosa o con diabetes en un alto porcentaje^{4,5,20,21} (grado de recomendación A) y parecería razonable realizarlo en los primeros 3 meses después del trasplante, al menos en aquellos pacientes con glucosa basal alterada²² (grado de recomendación B). Por otro lado, sería recomendable llevar a cabo un TSOG antes del trasplante, con el fin de identificar pacientes de riesgo de desarrollar DMPT y adaptar la inmunosupresión (grado de recomendación C).

Durante el seguimiento del paciente trasplantado, aunque no hay datos suficientes en los estudios publicados, parecería razonable realizar un TSOG cuando aparece una glucemia basal alterada en la fase de mantenimiento, de la misma forma que se realiza en la población general^{20,23} (grado de recomendación D).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Transplantation* 2003;75:SS3-SS24.
- Martínez-Castelao A, Hernández MD, Pascual J, Morales JM, Marcen R, Errasti P, et al. investigators of the HIGLU study. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc* 2005;37:3813-6.
- Marcén R, Morales JM, Del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, Anaya F, et al., for the Spanish Renal Forum. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. *Transplant Proc* 2006;38:3530-2.
- Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benítez R, Lampreabe I, Díaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: A prospective and multicenter study. *Transplantation* 2008;85:1133-8.
- Delgado P, Díaz JM, Silva I, Osorio JM, Osuna A, Bayés B, et al. Unmasking glucose metabolism alterations in stable renal transplant recipients: A Multicenter Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:808-13.
- Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Lefrançois N, Dantal J, Benhamou P. New onset diabetes mellitus incidence and risk factors in kidney transplantation: results of the observational cross-sectional study diapason. *Transplant Proc* 2006;38:2295-7.
- Baltar J, Ortega T, Ortega F, Lares A, Rebollo P, Gómez E, et al. Posttransplantation diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Transplant Proc* 2005;37:3817-8.
- Kiberd M, Panek R, Kiberd BA. New onset diabetes mellitus post-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2006;20:634-9.

9. Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82:1673-6.
10. Romagnoli J, Citterio F, Violi P, Cadeddu F, Nanni G, Castagneto M. Post-transplant diabetes mellitus: a case-control analysis of the risk factors. *Transpl Int* 2005;18:309-12.
11. Porrini E, Delgado P, Álvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1436-41.
12. Hjelmsaeth J, Flyvbjerg A, Jenssen T, Frystyk J, Ueland T, Hagen M, et al. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance and glucose intolerance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive drug therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:575-82.
13. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurica R, Salinas I, Sanmartí A, et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:416-22.
14. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433-40.
15. Vincenti F, Tuncer M, Castagneto M, Klinger M, Friman S, Scheuermann EH, et al., DIRECT Study Group. Prospective, multicenter, randomized trial to compare incidence of new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism in patients receiving cyclosporine microemulsion versus tacrolimus after de novo kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1001-4.
16. Hoitsma AJ, Hilbrands LB. Relative risk of new-onset diabetes during the first year after renal transplantation in patients receiving tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *Clin Transplant* 2006;20:659-64.
17. Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, Swindle J, Machnicki G, Hardinger K, et al. Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:517-23.
18. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 2006;81:335-41.
19. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411-8.
20. Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 2006;82:1667-72.
21. Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, et al. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:100-8.
22. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2033-42.
23. Shah A, Kendall G, Demme RA, Taylor J, Bozorgzadeh A, Orloff M, et al. Home glucometer monitoring markedly improves diagnosis of post renal transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80:775-81.

Consecuencias clínicas de la diabetes mellitus posterior al trasplante renal

F. Moreso¹, R. Alegre², I. Beneyto³, C. Bernis⁴, N. Calvo⁵, J.F. Crespo⁶, P. Delgado⁷, R. Gallego⁸, E. Gómez⁹, R. Guerra¹⁰, M.D. Navarro¹¹, R. Romero¹², E. Sola¹³

¹ Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ² Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ³ Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴ Hospital Universitario La Princesa. Madrid. ⁵ Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁶ Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ⁷ Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. ⁸ Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁹ Hospital Central de Asturias. Oviedo. ¹⁰ Hospital Insular de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. ¹¹ Hospital Reina Sofía. Córdoba. ¹² Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. La Coruña. ¹³ Hospital Carlos Haya. Málaga.

Nefrología Sup Ext 2010;1(2):15-20

INTRODUCCIÓN

En la población general, la diabetes mellitus se asocia con una mayor morbilidad debido a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, así como a una mayor incidencia de infecciones. Además, la diabetes mellitus se relaciona con el desarrollo de complicaciones microvasculares y, entre éstas, la nefropatía diabética es una de las más relevantes. En la actualidad, la nefropatía diabética se ha convertido en la primera causa de ingreso en programas de tratamiento sustitutivo renal en los países desarrollados. Este impacto de la diabetes se mantiene a lo largo del seguimiento de los pacientes de tal forma que los resultados del trasplante renal en la población diabética son inferiores a los de la población no diabética. Hasta la actualidad, se dispone de menor información sobre el impacto que tiene el diagnóstico de diabetes mellitus posterior al trasplante renal (DMPT). Esta complicación es frecuente y puede afectar hasta al 25% de los pacientes a los 3 años del trasplante. En la literatura existen diversas revisiones sobre la DMPT que incluyen el análisis del impacto de la DMPT sobre los resultados del trasplante renal¹⁻³. Además, se ha comunicado que la aparición de diabetes mellitus es más elevada en los pacientes sometidos

a trasplantes que en aquellos casos que se encuentran en lista de espera, y que esta complicación encarece de manera significativa el tratamiento del paciente sometido a un trasplante⁴.

La presente revisión se ha basado en la hipótesis que la DMPT puede asociarse con una menor supervivencia del paciente, con un perfil de riesgo cardiovascular aumentado y con una menor supervivencia del injerto renal (figura 1). Las dos limitaciones más importantes de esta revisión son la heterogeneidad en el diagnóstico de DMPT entre los distintos estudios, así como la heterogeneidad en las pautas de tratamiento inmunosupresor. Esto comporta que en algunos estudios se utilicen los últimos criterios de la American Diabetes Association incluyendo un test de sobrecarga oral de glucosa, mientras que en otros la definición de DMPT se base únicamente en recibir tratamiento médico para la diabetes. Finalmente, dado que el riesgo de DMPT no es igual en pacientes que reciben distintas pautas de inmunosupresión, la heterogeneidad de éstas puede modificar el impacto de la DMPT en la evolución del paciente y del injerto.

Correspondencia: Francesc Moreso
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
fjmoreso@vhebron.net

MÉTODOS

La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando como restricción artículos publicados a partir de

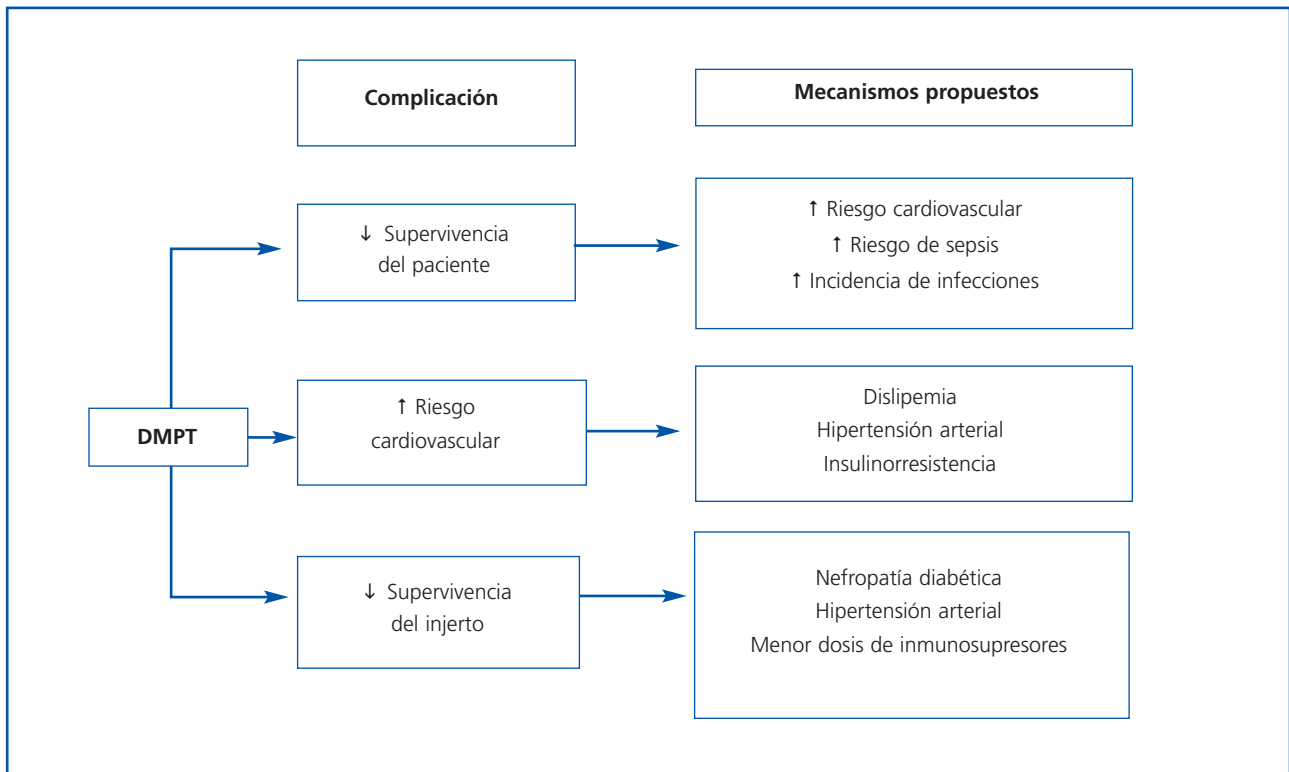


Figura 1. Hipótesis guía para revisar el impacto de la diabetes mellitus posterior al trasplante renal.

1995 en revistas con revisión por pares. En la figura 2 se exponen las palabras clave utilizadas, así como el número de artículos obtenidos. Después de la lectura de los «abstracts», uno de los miembros del grupo procedió a la selección de los artículos definitivos y se asignaron a cada miembro del grupo dos artículos para su análisis crítico, incluyendo criterios de calidad metodológica y recogida de los principales resultados. Los artículos descartados lo fueron por no tener una relación directa con el tema de estudio, por inconsistencia metodológica o por duplicación. Finalmente, se seleccionaron 24 artículos para estudiar la evidencia existente de la relación entre DMPT y supervivencia del paciente (seis artículos), DMPT y ateromatosis (dos artículos), DMPT y otros factores de riesgo cardiovascular (dos artículos), DMPT e infecciones (un artículo), DMPT y supervivencia del injerto (cuatro artículos), y DMPT y complicaciones de la diabetes, incluyendo la nefropatía diabética (cinco artículos). Además, se analizaron tres artículos de revisión por expertos sobre el tema, incluyendo un documento de consenso internacional. Los artículos seleccionados son

estudios prospectivos unicéntricos (dos artículos), estudios observacionales realizados con datos de diversos registros internacionales (siete artículos), estudios transversales unicéntricos (dos artículos) o estudios retrospectivos unicéntricos (ocho artículos). El análisis de calidad y clasificación por niveles de evidencia se realizó siguiendo los criterios de Oxford y se expresó como grado de recomendación⁵.

RESULTADOS

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal y supervivencia del paciente

Se han llevado a cabo dos estudios prospectivos en población francesa⁵ y noruega⁶ que demuestran la asociación entre DMPT y el desarrollo de eventos cardiovasculares después del trasplante. En el estudio francés se valoran tanto eventos cardíacos como cerebrovasculares y periféricos. En el estudio noruego, el diagnóstico

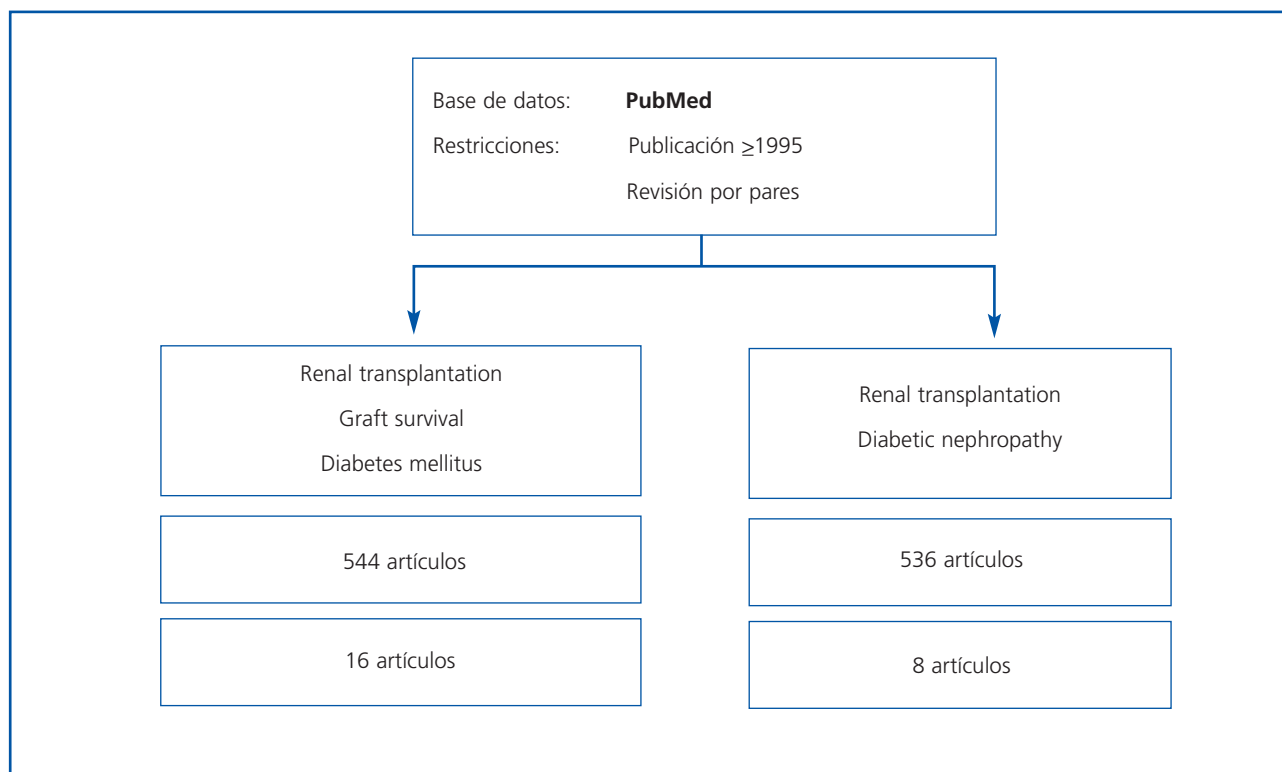


Figura 2. Estrategia de búsqueda para la revisión de la relación entre hipertensión arterial posterior al trasplante renal y eventos clínicos. Se indica el número de artículos hallados y el número de artículos seleccionados tras la revisión de los «abstracts».

de DMPT se basa, además de en las glicemias basales, en un test de sobrecarga oral de glucosa. En este estudio se evalúan eventos cardíacos tanto fatales como no fatales. La limitación de ambos estudios es el reducido tamaño de la muestra (de alrededor de 300 pacientes con un 15% de DMPT). Por este motivo, la estimación del riesgo asociado con la DMPT es poco precisa.

Por otra parte, existen diversos estudios retrospectivos que evalúan el impacto de la DMPT sobre la supervivencia del paciente⁷⁻¹². En estos estudios, el tamaño de la muestra es mayor, pero la definición de DMPT y las pautas de tratamiento inmunosupresor son más heterogéneas. De todas formas, en todos ellos se confirma la asociación entre DMPT y el fallecimiento del paciente por cualquier causa o por eventos ateroscleróticos.

Así pues, puede concluirse que la DMPT es un predictor independiente de la supervivencia del paciente sometido a un trasplante renal y aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa entre 1,5 y 2,5 veces

(grado de recomendación B). Además, la DMPT aumenta el riesgo de presentar eventos cardiovasculares fatales y no fatales entre 1,5 y dos veces (grado de recomendación B).

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal, otros factores de riesgo cardiovascular y ateromatosis

La DMPT se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, aumento de la presión del pulso, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (grado de recomendación A). Los estudios prospectivos de los que se dispone^{5,6} refieren una asociación entre DMPT y disminución de los niveles de colesterol HDL, hipertrigliceridemia, aumento de la presión del pulso y de los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva. El estudio retrospectivo realizado en nuestro país con más de 3.000 pacientes⁷ confirma la asociación entre DMPT e hipertensión a uno y 2 años, así como la asociación entre DMPT e hi-

percolesterolemia e hipertrigliceridemia a uno y 2 años. Resultados similares han sido comunicados en otros estudios realizados en otras poblaciones^{9,13}.

Recientemente, se han publicado dos estudios transversales realizados en España que demuestran una asociación entre estados prediabéticos y el grosor íntima/media carotídeo^{14,15}. En ambos estudios, se realiza un test de sobrecarga oral a la glucosa para definir la diabetes y los estados prediabéticos. Así pues, todas las alteraciones de la homeostasis de la glucosa (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus) se asocian con un mayor grado de aterosclerosis carotídea (grado de recomendación B). De todas formas, no se dispone hasta la actualidad de estudios longitudinales que demuestren que la DMPT se asocia con un mayor incremento del grosor íntima/media.

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal e infecciones

La DMPT aumenta el riesgo de infección bacteriana, sepsis, hospitalización por infección y mortalidad de causa infecciosa entre 1,5 y dos veces (grado de recomendación B). Se dispone de dos estudios publicados utilizando datos del registro americano que refieren dicha asociación^{16,17}. La mayor limitación de ambos estudios reside en la definición muy poco precisa de DMPT. Por otra parte, estos estudios no permiten analizar la presencia de otras alteraciones que favorezcan la infección (p. ej., complicaciones quirúrgicas de la vía urinaria).

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante renal, supervivencia del injerto y nefropatía diabética

La DMPT se asocia con una menor supervivencia del injerto renal a largo plazo (grado de recomendación C). Un estudio retrospectivo realizado en población norteamericana con casi 12.000 pacientes¹⁷ comunica que la DMPT se asocia con un mayor riesgo de pérdida del injerto censurando el fallecimiento del paciente. Estos datos no se reprodujeron en un estudio realizado en Es-

paña con más de 3.000 pacientes⁸. Por otra parte, otro estudio realizado en el ámbito nacional refiere una asociación entre el síndrome metabólico, la aparición de DMPT y la supervivencia del injerto a largo plazo¹⁸. Respecto al impacto que tiene la DMPT sobre la supervivencia del injerto, un estudio unicéntrico realizado en la Universidad de Minnesota indica que el rechazo agudo posee un mayor impacto que la DMPT y, por lo tanto, parece estar justificado utilizar pautas inmunosupresoras más potentes, aunque sean más diabéticas¹⁹. Obviamente, en este estudio no se han podido analizar distintos perfiles de pacientes con distintos riesgos para cada una de las complicaciones.

Los estudios referidos hasta este momento no han analizado las alteraciones del injerto que se asocian con la DMPT. No se dispone de ningún estudio que analice la historia natural de la nefropatía diabética en los pacientes con DMPT. La escasa información disponible proviene de estudios con reducido tamaño de muestra. El análisis de 120 biopsias de protocolo realizadas en receptores de un trasplante renal de donante vivo a los 6 años del trasplante (rango entre uno y 19 años) demuestra que la DMPT se asocia con glomerulosclerosis, incremento de la matriz mesangial, fibrosis intersticial y atrofia tubular²⁰. Por otra parte, en otro estudio con 15 pacientes con DMPT y disfunción crónica del injerto se demuestra que casi el 50% de los casos presenta cambios de nefropatía diabética a los 10 años del trasplante²¹.

En la población general, la microalbuminuria es un marcador de nefropatía diabética. En población sometida a trasplante renal se dispone de poca información sobre este aspecto. En un estudio con 41 pacientes con DMPT se observó que el 27% presentaban macroalbuminuria y el 43%, microalbuminuria. La ratio albúmina/creatinina en orina se relacionaba con la presión arterial, la creatinina sérica y la hemoglobina glicosilada²².

Relación entre diabetes mellitus posterior al trasplante y complicaciones de la diabetes

La DMPT se puede asociar con complicaciones propias de la diabetes (cetoacidosis, síndrome hiperosmolar, polineu-

ropatía o retinopatía). Se ha indicado que la aparición de estas complicaciones puede verse acelerada en esta población respecto a la población diabética no sometida a trasplante (grado de recomendación C). Utilizando los datos del registro americano²³ se ha comunicado una tasa de complicaciones de la diabetes muy elevada: cetoacidosis diabética (8,1%), síndrome hiperosmolar (3,2%), nefropatía diabética (31,3%), retinopatía diabética (8,3%),

complicaciones neurológicas (16,2%), enfermedad arterial periférica (4,1%) o hipoglicemia/shock (7,3%). En un estudio similar²⁴, se refirió una incidencia de cetoacidosis diabética de dos episodios/1.000 pacientes/año y una incidencia de síndrome hiperosmolar de 1,1 episodios/1.000 pacientes/año. Ambos estudios tienen las limitaciones propias del registro y, aparentemente, se alejan de los resultados observados en nuestro ámbito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New onset diabetes mellitus after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation* 2003;75:SS3-SS24.
- Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):953-65.
- Moore R, Ravindran V, Baboolal K. The burden of new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(6):755-61.
- Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3:590-8.
- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: A prospective study. *Transplantation* 2005;79:438-43.
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leiveseas T, Hooldaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:88-95.
- Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008;85(2): 209-16.
- González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant* 2006;20(5):650-8.
- Cosío FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002;62:1440-6.
- Cosío FG, Kudva Y, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67(6):2415-21.
- Kiberd M, Panek R, Kiberd BA. New onset diabetes mellitus post-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(5):634-9.
- Kasike BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735-43.
- Wyzgal J, Paczek L, Sanko-Resmer J, et al. Insulin resistance in kidney allograft recipients treated with calcineurin inhibitors. *Ann Transplant* 2007;12(2):26-9.
- Álvarez A, Fernández J, Porrini E, et al. Carotid atheromatosis in nondiabetic renal transplant recipients: the role of prediabetic glucose homeostasis alterations. *Transplantation* 2007;84(7):870-5.
- Bayes B, Granada ML, Alonso N, et al. Ghrelin, glucose homeostasis, and carotid intima media thickness in kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84(10):1284-94.
- Lansang MC, Ma L, Schol JD. The relationship between diabetes and infectious hospitalizations in renal transplant recipients. *Diabetes Care* 2006;29:1659-60.
- Kasike B, Zinder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.

18. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Álvarez A, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:134-42.
19. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. Posttransplant diabetes mellitus and acute rejection: impact on kidney transplant outcome. *Transplantation* 2008;85:338-43.
20. Abbas TM, Wafa EW, Bakr MA, et al. Histologic and clinical findings in living donor allografts with long-term stable function. *Am J Nephrol* 2006;26(5):491-6.
21. Bhalla V, Nast CC, Stollenwer N, et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation* 2003;75(1):66-71.
22. Hot T, Baldwin D. Urinary albumin excretion in patients with diabetes after renal transplantation. *Transplant Proc* 2006;38(9):2879-82.
23. Burroughs TE, Swindel J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83(8):1027-34.
24. Abbott KC, Bernet VJ, Agodoa LY, Yuan CM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome after renal transplantation in the United States. *BMC Endocr Disord* 2003;3(1):1.

Tratamiento de la diabetes mellitus posterior al trasplante. Consenso Prometeo

C. Gómez-Alamillo¹, A. Alonso Hernández², B. Bayés Genís³, F. Cofán Pujol⁴, M. Crespo⁵, E. Delgado⁶, A. Franco Esteve⁷, E. Gallego⁸, T. García Álvarez⁹, G. Gómez Marqués¹⁰, E. Luna Huerta¹¹, R. Marcén¹², J.M. Osorio Moratalla¹³, J.M. Campistol⁴, M. Arias¹

¹ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ² Hospital Juan Canalejo. La Coruña. ³ Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ⁴ Hospital Clínic. Barcelona. ⁵ Hospital del Mar. Barcelona. ⁶ Hospital General de Asturias. ⁷ Hospital General de Alicante. Alicante. ⁸ Hospital General de Albacete. Albacete. ⁹ Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ¹⁰ Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ¹¹ Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ¹² Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ¹³ Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Nefrología Sup Ext 2010;1(2):21-43

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de diabetes mellitus posterior al trasplante (DMPT) se asocia con una menor supervivencia del injerto y del paciente^{1,4}. Aunque en la población general diabética se ha demostrado que con el tratamiento adecuado de la diabetes mellitus (DM) se logra una menor morbimortalidad cardiovascular y un menor desarrollo de nefropatía, no existen hoy día estudios sobre el control de la DMPT y la evolución a largo plazo del injerto y del paciente, por lo que respecto a su tratamiento, hemos de asumir las mismas directrices que para la población general. Basándonos en estas premisas, hemos realizado una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento de la DMPT, cuya metodología se refleja en la tabla 1. De esta revisión se ha llegado a un consenso sobre los distintos aspectos de la prevención y tratamiento de la DMPT que exponemos a continuación.

El tratamiento de la DMPT, aunque ha sido objeto de revisiones de expertos⁵⁻⁹, así como de la elaboración de un consenso¹⁰, no está respaldado por unas guías con criterios contrastados según la medicina basada en la evidencia, por lo que éste debe ser extrapolado de las guías de consenso elaboradas para la población general^{11,12} (tabla 2). No

obstante, existe una revisión sistemática extensa sobre la nefropatía diabética y su tratamiento en las Guías KDOQI que, en parte, puede ser utilizada para el tratamiento de la DMPT¹³.

En el enfoque del tratamiento de la DMPT deben distinguirse dos apartados claramente definidos: en primer lugar, la influencia y, por tanto, el manejo de la inmunosupresión en relación con la prevención y el tratamiento de la DMPT y, en segundo, el tratamiento de la DMPT en sí, tanto con la modificación del estilo de vida como el tratamiento farmacológico cuando esté indicado.

INMUNOSUPRESIÓN Y DIABETES MELLITUS POSTERIOR AL TRASPLANTE

La inmunosupresión utilizada en el paciente sometido a un trasplante interviene de una manera clara en la fisiopatología de la DMPT y, por tanto, la elección y el mantenimiento del tratamiento inmunosupresor deben tenerse en cuenta a la hora de la prevención y el tratamiento de la DMPT^{14,15} (tabla 2). Es opinión de nuestro grupo que en pacientes con un perfil de riesgo para el desarrollo de diabetes, la elección del tratamiento inmunosupresor debe encaminarse no sólo al control del rechazo agudo (RA) sino que debe tenerse en cuenta también el evitar en lo posible el desarrollo de DMPT (tabla 3).

Correspondencia: Carlos Gómez-Alamillo
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
alamillo@humv.es

Tabla 1. Búsqueda sistemática de bibliografía

Base	Palabras clave	Artículos
Prometeo	Postransplant diabetes mellitus. New onset diabetes mellitus after transplantation	150
Medline	Postransplant diabetes mellitus	33
	[Mesh] Kidney Transplantation AND Diabetes Mellitus	83
	Antidiabetics AND renal insufficiency	48
	NODAT	22
	[Mesh] «Diabetes Mellitus, Type 2 AND Therapeutics»	67
Cochrane	Kidney Transplantation AND Diabetes Mellitus	32
	NODAT	2
Total		427

Esteroides

La asociación entre el tratamiento esteroide y el desarrollo de DMPT está claramente establecida, habiéndose implicado hasta en un 46% de los casos¹⁶; su efecto diabético se encuentra relacionado con la dosis y con la duración y, así, en un estudio retrospectivo con 173 receptores de trasplante renal, desarrollaron DMPT e intolerancia a la glucosa un 18%, y un 31% a las 10 semanas del trasplante renal y se comprobó que un incremento de 0,01 mg/kg/día en la dosis de prednisona se asoció con un incremento del 5% en el desarrollo de DMPT¹⁷. Este mismo grupo, en un estudio posterior, demostró que la reducción a 5 mg/día de prednisona supuso un descenso en la intolerancia a la glucosa del 55 al 35%¹⁸. Existen resultados controvertidos sobre el riesgo de un aumento en la incidencia de RA con la reducción o retirada de esteroides; así, un metaanálisis de Pascual et al. sobre siete ensayos

aleatorizados de retirada de esteroides demuestra que el riesgo relativo de RA es de 2,28 (intervalo de confianza [IC] 1,65-3,16) para el grupo en el que se retiraron los esteroides¹⁹. Por el contrario, Kumar et al., en un estudio prospectivo a 3 años, comparando la retirada precoz de esteroides al segundo día frente a una dosis de mantenimiento de 5 mg/día a partir del primer mes, en grupos con anticalcineurínicos (ICN) e inhibidores de mTOR y en todos con inducción con basiliximab, encuentran una disminución en la incidencia de DMPT en el grupo de retirada precoz del 21 frente al 4% ($p = 0,01$), con un menor incremento del IMC (28,2 frente a 32,6; $p = 0,04$), siendo los resultados comparables en RA confirmado por biopsia, RA subclínico, nefropatía crónica del injerto (NCI) y supervivencia del injerto y del paciente²⁰. El estudio Atlas, diseñado para analizar dos regímenes de inmunosupresión libres de esteroides (Tac + MMF y basiliximab + Tac) frente a un grupo de tratamiento estándar (Cort + Tac + MMF), encuentra que la terapia basada en basiliximab + Tac es la más favorable en cuanto a la prevención de desarrollo de DMPT, pero la incidencia de RA es mayor, aunque la supervivencia de injerto y receptor

Tabla 2. Generalidades

Prevención

- La selección del régimen inmunosupresor influye en la incidencia de diabetes mellitus posterior al trasplante (DMPT) (grado de recomendación A)

Tratamiento

- No existen evidencias para el tratamiento específico de la DMPT, por lo que se basará en las Guías de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población general, de nivel de evidencia A (grado de recomendación D)

Tabla 3. Inmunosupresión: prevención de la DMPT. Consideraciones generales

- En pacientes con factores de riesgo de DMPT, deben considerarse protocolos de inmunosupresión de bajo perfil diabético, en función del riesgo inmunológico del paciente (grado de recomendación D)

fue similar en los tres grupos²¹. Un estudio observacional a 5 años, con el objetivo de analizar la prevalencia de DMPT tras la retirada precoz de esteroides a la semana del trasplante renal y con un régimen inmunosupresor con terapia de inducción con timoglobulina, CsA y MMF, así como con un estudio añadido al año como parte del estudio de retirada de prednisona, de aleatorización de dos grupos con CsA + MMF frente a Tac + SRL, demuestra que los receptores con régimen libre de prednisona tienen menor incidencia de DMPT, un 1% al año y a los 5 años ($p < 0,001$), sin que se hayan detectado diferencias significativas en la incidencia de RA o supervivencia del injerto²². Recientemente se han publicado los resultados a 5 años de un estudio aleatorizado y doble ciego de retirada precoz de esteroides 7 días después del trasplante en 386 pacientes, todos tratados con inducción, Tac y MMF; en 191 pacientes se mantuvo el tratamiento con prednisona a la dosis de 5 mg desde los 6 meses del trasplante renal y en 195 la prednisona fue retirada a los 7 días. No se observaron diferencias a los 5 años en la proporción de pacientes en relación con el parámetro compuesto de muerte, pérdida del injerto o RA (30/191 [15,7%]; 28/195 [14,4%]), muerte del paciente (11/191 [5,8%]; 13/195 [6,7%]), pérdida del injerto censurada por muerte (11/191 [5,8%]; 7/195 [3,6%]), RA por biopsia (34/191 [17,8%]; 21/195 [10,8%]; $p = 0,058$) o RA moderado/grave (15/191 [7,9%]; 12/195 [6,2%]). En el análisis mediante Kaplan-Meier de los objetivos primarios y de sus componentes tampoco se observaron diferencias, pero el RA por biopsia fue más frecuente en el grupo de retirada precoz de esteroides ($p = 0,04$). No se encontraron diferencias en la creatinina ($1,5 \pm 0,6$; $1,5 \pm 0,7$ mg/dl) o en el filtrado glomerular medido por Cockcroft-Gault ($58,6 \pm 19,7$; $59,8 \pm 20,5$ ml/min). La retirada precoz de esteroides se acompañó de menor nivel de triglicéridos y de menor ganancia de peso. La DMPT fue similar en relación a la proporción de pacientes que requirieron tratamiento, 23/107 (21,5%); 18/86 (20,9%); no obstante, menos pacientes requirieron insulina y la HbA_{1c} fue menor en el grupo de retirada precoz²³. Se ha apelado al agotamiento de las células beta pancreáticas para plantearse la retirada precoz de esteroides, ya que en la retirada tardía las posibilidades de revertir la DMPT serían más bajas.

Borroughs et al. estudian si el efecto diabetógeno de CsA y Tac es dosis-dependiente y/o dependiente de la dosis de esteroides en un estudio observacional retrospectivo de 8.839 receptores de un primer trasplante renal. El día 30 después del trasplante renal, los pacientes fueron divididos en seis grupos de esteroides y dosis de Tac y comparados frente al tratamiento con CsA. La incidencia acumulativa no ajustada de DMPT al primer año fue del 14,6% con CsA frente al 22,2% con Tac y al tercer año de un 23,4% con CsA frente a un 32,9% con Tac ($p < 0,0001$); estas diferencias se mantuvieron a los 60, 90, 120 y 180 meses. En cuanto a la relación dosis/riesgo, el riesgo de DMPT fue significativamente superior con Tac que con CsA en los seis subgrupos de Tac, incluyendo la cohorte con las dosis más bajas de Tac y esteroides (HR 1,28 [IC 1,10-1,48]; $p < 0,0012$). Un análisis subsiguiente de los dos subgrupos de dosificación más baja demostró que dosis de Tac por debajo de 0,12 mg/kg/día no proporcionaron protección frente a la aparición de DMPT y, sin embargo, dosis de esteroides por debajo de 0,375 mg/kg/día se asociaron con menor riesgo de DMPT en el grupo de dosificación de Tac de 0,12 a 0,23 mg/kg/día, lo que indica potencialmente un efecto protector. Este estudio pone de manifiesto la necesidad del uso de bajas dosis de Tac y de la minimización de la dosis de esteroides para disminuir el riesgo de DMPT²⁴.

El estudio FREEDOM²⁵ lleva a cabo un análisis comparativo entre tres grupos de pacientes, libres de esteroides, retirada precoz y tratamiento estándar y demuestra al año de seguimiento una mayor incidencia de RA y una menor necesidad de tratamiento antidiabético, aunque en el número de nuevos diagnósticos de DMPT no existen diferencias. Woodle et al. lideran un estudio multicéntrico de retirada de esteroides a 5 años y llegan a conclusiones similares a las del estudio FREEDOM; es importante el hecho de que los beneficios sobre los factores de riesgo cardiovascular son similares a los obtenidos con dosis de mantenimiento de 5 mg/día de prednisona²⁶.

Pascual et al. dirigen una exhaustiva revisión Cochrane sobre la retirada de esteroides y llegan a la conclusión de que, aunque no existe una importante evidencia, la retirada de esteroides, con un adecuado tratamiento de inducción e inmunosupresión basada en CsA o Tac y MMF

es segura y logra beneficios respecto a una disminución en la incidencia de DMPT²⁷. En una reciente revisión efectuada por Matas, se pone de manifiesto la importancia de la retirada precoz de esteroides, considerando ésta cuando se realiza antes de los 3 meses, en relación con el desarrollo de DMPT y que, asimismo, la terapia de inducción es necesaria para evitar el incremento de RA²⁸.

Las recomendaciones del grupo con respecto al uso de esteroides quedan resumidas en la tabla 4.

Anticalcineurínicos

Los ICN afectan a la síntesis y secreción de insulina, y aumentan la resistencia periférica a la misma²⁹. Son numerosos los estudios que han confirmado la relación entre DMPT y el uso de ICN, y que han comparado la incidencia de aquélla en relación con el empleo de uno u otro fármaco. Así, en un estudio observacional retrospectivo, de 21.489 trasplantes efectuados entre 1995 y 2004 y recogidos en el USRDS, se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de DMPT. A los 3 años 4.105 pacientes presentaron DMPT; de estos pacientes, 2.393 (58,3%), desarrollaron una o más complicaciones achacables a la diabetes mellitus, de evolución más rápida que en la población general. La obesidad y el uso de Tac fueron los únicos factores de riesgo modificables que parecen afectar al riesgo de DMPT o sus complicaciones³⁰. Marcén et al., en un estudio retrospectivo de 1.783 pacientes sometidos a trasplante renal sin diabetes mellitus en el momento del trasplante, analizan la incidencia de DMPT; 1.276 pacientes fueron tratados con Tac, MMF y esteroides; 507 pacientes recibieron CsA, MMF y esteroides. La incidencia de DMPT a los 6, 12 y 24 me-

ses fue del 14,2, del 12,8 y del 13,3%, respectivamente. La incidencia acumulada fue del 21,6% y fue similar en relación con el empleo de Tac o CsA (el 22,3 frente al 19,7%; $p = \text{NS}$). No obstante, a los 24 meses, 14 de 50 pacientes diabéticos tratados con CsA (28%) y 74 de 161 pacientes diabéticos tratados con Tac (45,9%) estaban en tratamiento con insulina ($p < 0,05$). Mediante el análisis de regresión de Cox, la inmunosupresión con Tac supuso un riesgo relativo de DMPT de 1,30 (IC 95%, 1,02-1,66; $p < 0,033$)³¹. Webster et al. han llevado a cabo un metaanálisis de 30 ensayos en el que analizan a 4.102 pacientes que desarrollan DMPT, para comparar los efectos de la inmunosupresión inicial con CsA o Tac. A los 6 meses, la incidencia de RA fue menor en el grupo tratado con Tac (RR = 0,56 (IC 95%, 0,36-0,86), tendencia que se mantuvo al año de seguimiento, con un RR de 0,69 (IC, 0,60-0,79), efecto que persistía a los 3 años. La incidencia de DMPT con requerimiento de insulina fue mayor en el grupo de Tac (RR = 1,86; IC, 1,11-3,09). Este exceso de DMPT con Tac se vio incrementado con altas concentraciones plasmáticas del fármaco ($p = 0,003$)³². La mayor incidencia de DMPT con Tac se ha confirmado en un estudio prospectivo abierto, con 6 meses de seguimiento, en el que 682 pacientes con trasplante renal *de novo* fueron aleatorizados al grupo 1, 336 pacientes (49,26%) fueron tratados con esteroides, CsA y MMF; el grupo 2, con 346 pacientes (50,73%) fue tratado con esteroides, Tac y MMF. A los dos grupos se les realizaba terapia de inducción con basiliximab. La incidencia de DMPT o intolerancia a la glucosa fue menor con CsA que con TAC (26 frente al 33,6%; $p = 0,04$). No existieron diferencias respecto a la aparición de RA, pérdida del injerto o fallecimiento (12,8 frente al 9,8%; $p = 0,2$). Así pues, se ha demostrado que la CsA confiere un menor riesgo de DMPT e intolerancia a la glucosa y, si se desarrolla DMPT, ésta es menos grave. Esto sucede pese a que la dosis de esteroides no difiere en el grupo de tratamiento con Tac entre los que desarrollan DMPT y los que no la desarrollan³³. Araki et al. han realizado un estudio retrospectivo, comparativo entre cohortes, de 528 receptores de un trasplante renal de donante vivo (49,8 %) o de cadáver (50,2 %), en un período de 8 años. Se evaluaron tres grupos: pacientes tratados con CsA (grupo 1, $n = 263$), pacientes tratados con Tac (grupo 2, $n = 60$) o pacientes tratados con SrL (grupo 3, $n = 205$). El período de seguimiento analizado fue de 39,2 meses. Se realizó inducción con basiliximab (63,6%), timoglobulina (25%) u OKT3 (11,4%), y

Tabla 4. Corticoides

- La retirada precoz (≤ 3 meses) o régimen sin corticoides y con inducción reduce la incidencia de DMPT (grado de recomendación A)
- La retirada tardía de corticoides (> 3 meses) puede no reducir la incidencia de DMPT (grado de recomendación B); no obstante, se aconseja su minimización o retirada, para beneficio global del paciente (grado de recomendación D)

la inmunosupresión de mantenimiento fue MMF, en combinación con CsA, Tac o SRL. Las incidencias de DMPT en los grupos 1, 2 y 3 fueron del 7,6, del 11,7 y del 5,9%, sin significación estadística entre grupos. Los pacientes con DMPT eran de mayor edad ($p = 0,007$) y tenían un mayor IMC en el momento del trasplante, así como al sexto mes y al año ($p < 0,001$) y presentaron más episodios de RA tratados con pulsos de esteroides ($p = 0,012$). Con el análisis multivariante, los factores de riesgo de DMPT (definida por la necesidad de insulina) fueron: uso de Tac ($HR = 3,79$; $p = 0,007$), episodios de RA tratados con esteroides ($HR = 2,49$; $p = 0,0115$), edad (por décadas) ($HR = 1,41$; $p = 0,0116$) y el IMC ($HR = 1,15$; $p < 0,0001$). En los tratados con Tac, el inicio del tratamiento con insulina fue más precoz y ocurrió con menos dosis acumuladas de esteroides³⁴. Para valorar si influyen la concentración plasmática y la dosis de Tac en el desarrollo de DMPT, Rodrigo et al. revisan, en un análisis retrospectivo a 9 años, 578 trasplantes renales en los que 78 pacientes desarrollan DMPT según criterios de la American Diabetes Association (ADA) de 2003. La incidencia de DMPT al año del trasplante es del 27,6% (21 sujetos; IC 95%, 18-39,1%) y la incidencia de DMPT que requiere tratamiento antidiabético es de 14,4% (11 pacientes; IC 95%, 7,5-24,4). En el estudio univariante, los factores de riesgo para el desarrollo de DMPT fueron edad avanzada (>50 años), el IMC elevado y una menor ganancia de peso al primer año; no obstante, en el análisis multivariante sólo la edad superior a 50 años fue determinante del desarrollo de DMPT en el primer año del trasplante. La incidencia de disfunción renal tras el trasplante, RA, retirada y dosis acumulativa de esteroides o el uso de estatinas no se correlacionaron con el desarrollo de DMPT. El primer valor plasmático de Tac elevado fue un factor de riesgo para el desarrollo de DMPT; la relación entre el nivel valle y la dosis total del día previo de Tac continuó siendo significativamente elevada durante el primer año del trasplante en los pacientes con DMPT. Sólo el primer nivel plasmático de Tac superior a 20 ng/ml fue un determinante independiente del desarrollo de DMPT en el primer año del trasplante. Así pues, este estudio reconoce la importancia de las primeras dosis tóxicas como indicador de un riesgo en el desarrollo de la DMPT y dado que las características de la población con niveles iniciales elevados de Tac son la mayor edad y la obesidad, se debe extremar el control y quizá reducir la dosis inicial de Tac para

evitar el riesgo de DMPT en este grupo de pacientes³⁵. En este sentido, en un estudio con 139 pacientes, Maes et al. demostraron que los valores de Tac superiores a 15 ng/ml en el primer mes posterior al trasplante renal se relacionaron con un mayor riesgo de diabetes mellitus en el primer año posterior al trasplante³⁶.

En un interesante trabajo de Luan et al.³⁷ se analiza la incidencia de DMPT y de prediabetes en una población sometida a trasplante renal antes y después de un cambio de CsA a Tac por indicación médica al cabo de $17,3 \pm 17,7$ meses de aquél. De un total de 704 pacientes con trasplante renal no diabéticos, 171 fueron cambiados a tratamiento con Tac (grupo 1) y 533 permanecieron en tratamiento con CsA (grupo 2). La frecuencia de DMPT y prediabetes fue del 15,2 y del 22,1% en el grupo 1 y en el grupo 2, del 15,6 y del 25,8%, respectivamente ($p = 0,90$ para DMPT y $p = 0,38$ para prediabetes). Los autores llegan a la conclusión de que una conversión relativamente tardía a Tac, en comparación con el mantenimiento de CsA, ocasiona un riesgo similar de alteración del metabolismo de la glucosa.

En una revisión efectuada por Van Hooff et al. se analizan la incidencia, factores de riesgo, mecanismos, prevención y tratamiento de la DMPT inducida por Tac, y se indica un esquema de abordaje de la inmunosupresión en relación con la presencia de DMPT, que incluiría la disminución de las dosis de Tac hasta valores, tras el tercer mes, comprendidos entre 4 y 7 ng/ml, y la supresión precoz de los esteroides. Si no se conseguía un control adecuado de las glucemias y la resistencia a la insulina era normal, la sustitución de Tac por CsA o una inmunosupresión sin ICN sería una opción³⁸.

En la tabla 5 y en la figura 1 se recogen las recomendaciones respecto a la actitud a tomar en el caso de tratamiento con ICN y presencia de DMPT.

Inhibidores de mTOR

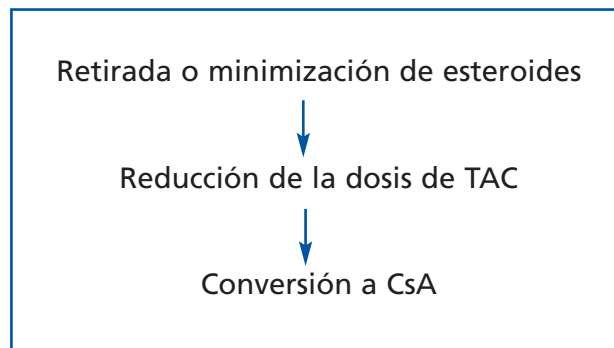
En cuanto al tratamiento con este grupo de fármacos inmunosupresores, iniciado con el ánimo de evitar los efectos tóxicos de los ICN, deben plantearse los efectos que

Tabla 5. Anticalcineurínicos

- Los primeros niveles elevados de TAC en pacientes obesos y/o >50 años se asocian con el desarrollo de DMPT, por lo que puede ser útil reducir la dosis inicial en estos casos (grado de recomendación C)
- A partir del tercer mes del trasplante, para pacientes estables, de poco riesgo inmunológico y con riesgo cardiovascular, se recomienda ajustar la dosis de TAC para niveles de 4 a 8 ng/ml (nivel de recomendación C) o incluso pasar a CsA para disminuir la tasa de DMPT (nivel de recomendación D)

podrían causar sobre la insulina y el metabolismo de la glucosa. Hoy día se sabe que los inhibidores mTOR modulan las señales intracelulares del sustrato a los receptores de insulina mediante la molécula mTORC1, que es un regulador del ciclo de la célula beta, lo que puede dar lugar a un incremento en la resistencia a la insulina y al deterioro del metabolismo de la glucosa. Todo ello implica que el uso de rapamicina podría alterar la adaptación de la célula beta a la resistencia a la insulina^{39,40}.

Basándose en estos hechos, Teutonic et al. se plantearon analizar cuál sería el efecto de la retirada de los ICN y conversión a SRL sobre la resistencia a la insulina y la respuesta de las células beta. Para ello, se diseñó un estudio prospectivo abierto que analizó a tres grupos de pacientes sometidos a trasplante *de novo* durante 6 meses. Fueron divididos en tres grupos: grupo 1, 26 pacientes tratados con CsA y NCI convertidos a SRL; grupo 2, 15 receptores de riñones subóptimos tratados con prednisona + Tac-SRL con retirada de Tac a 3 meses, y grupo 3, 70 controles sanos. Se realizaron los tests de sobrecarga de glucosa y de resistencia a insulina en los tres grupos en el momento 0 y 6 meses después. Al inicio, el 43,9% de los pacientes presentaron glucemia en ayunas alterada y el 31,7% intolerancia a la glucosa. A los 6 meses, el porcentaje de pacientes con glucemias basales alteradas fue del 41,5%, la intolerancia a la glucosa aumentó en un 30% y el 9,75% desarrollaron DMPT. Así pues, la retirada de ICN y su sustitución por SRL no sólo no mejora el perfil glucémico, sino que también se detecta un incremento en la intolerancia a la glucosa. Dada la correlación positiva entre este aumento y el de los valores de triglicéridos tras la conver-

**Figura 1.** Tratamiento de la inmunosupresión en presencia de DMPT.

sión, se indica que la hipertrigliceridemia podría desempeñar un papel en el empeoramiento del metabolismo glucídico tras la conversión a SRL⁴¹. Un estudio retrospectivo con datos del USRDS del período comprendido entre 1995 y 2003 analiza en 20.124 pacientes sometidos a trasplante sin diabetes mellitus, la asociación del empleo de SRL al tiempo del trasplante renal y DMPT en comparación con pacientes con trasplante renal tratados con CsA y MMF o Aza, y confirma que el uso de SRL se asocia de forma independiente con una mayor incidencia de DMPT. Los pacientes tratados con SRL tuvieron un mayor riesgo de desarrollar DMPT, ya usado en combinación con CsA (HR ajustado = 1,61; IC 95%, 1,36-1,90), Tac (HR ajustado = 1,66; IC 95%, 1,42-1,93), o MMF o Aza (HR ajustado = 1,36; IC 95%, 1,09-1,69). Se obtuvieron resultados similares en un subgrupo que incluyó a 16.861 pacientes a quienes no se cambió su régimen inmunosupresor en el primer año posterior al trasplante renal⁴². En una revisión sistemática Cochrane, se analizan 33 ensayos clínicos, 27 con sirolimus y cinco con everolimus. Cuando se convirtió a mTOR desde un ICN, no se encontraron diferencias en cuanto a RA. Cuando el tratamiento se reemplazó a antimetabólitos se redujo el RA (RR = 0,84; IC, 0,71-0,99) y se incrementó la hipercolesterolemia (RR = 1,65; IC, 1,32-2,06). No hubo diferencias en cuanto a mortalidad, pérdida de injerto o neoplasias. Es llamativo el hecho de que no se comente la incidencia de DMPT en esta revisión⁴³.

El Encuentro Internacional de Expertos que tuvo lugar el 19 de febrero de 2003 resume su posición respecto al tratamiento inmunosupresor y la DMPT en los siguientes puntos: a) individualización del tratamiento

inmunosupresor según su riesgo de desarrollar diabetes mellitus; *b*) la dosis de esteroides debería reducirse precozmente e intentar reducir la dosis de los ICN, en los pacientes de mayor riesgo, y *c*) deben considerarse regímenes inmunosupresores que ahorran esteroides, como la inducción con anticuerpos que permitan la retirada precoz de esteroides¹⁰.

En la tabla 6 se recogen las conclusiones de nuestro grupo en relación con la DMPT y los inhibidores de mTOR.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL

Como ya se ha comentado, no existen datos con suficiente evidencia sobre el tratamiento de la DMPT, por lo que las pautas de cambio de estilo de vida y tratamiento, ya sea con antidiabéticos orales (ADO) o con insulina deben extrapolarse de las Guías sobre el tratamiento de la DM tipo 2 en la población general (tabla 2). La ADA elabora periódicamente un estudio de opinión de expertos sobre este tema y recientemente ha actualizado las Guías sobre el tratamiento de la DM. En relación con la prevención primaria realiza las siguientes recomendaciones: los pacientes con prediabetes o con DM deben llevar un control dietético ayudados por personal cualificado. La reducción de peso (un 7% del peso corporal) se recomienda en todos aquellos sujetos con riesgo de desarrollar DM y una dieta con reducción en grasas e hidratos de carbono es eficaz al año. La actividad física regular (150 minutos a la semana) y cambios en el comportamiento son componentes importantes de los programas de pérdida de peso. Respecto a la prevención secundaria, se debe vigilar la fuente de hidratos de carbono, limitar las grasas saturadas a menos del 7% del total de las calorías y utilizar dietas bajas en colesterol (<200 mg/día). Respecto a las

proteínas y en pacientes con función renal normal, no hay evidencia para indicar modificaciones sobre la ingestión proteica usual (15-20% de la energía calórica diaria). Otro apartado trata de la prevención de las complicaciones (prevención terciaria); así, una reducción de la ingestión proteica a 0,8-1 g/kg/día en sujetos en los primeros estadios de la insuficiencia renal y a 0,8 g/kg/día en los estadios avanzados, puede enlentecer la progresión de la insuficiencia renal y reducir la microalbuminuria. El control dietético también puede tener un efecto favorable sobre la retinopatía y el riesgo cardiovascular⁴⁴. En la tabla 7 se refleja la opinión del grupo respecto al tratamiento del paciente con DMPT.

¿Qué ocurre en el trasplante respecto a la obesidad y la DMPT? La obesidad es muy frecuente tras el trasplante renal y sus causas son multifactoriales⁴⁵. En un estudio observacional de cohortes retrospectivo de 294 receptores de trasplante renal con injerto funcionando a 6 meses, Sancho et al. estudian si los receptores con sobrepeso presentan peores tasas de supervivencia del injerto y mayor mortalidad frente a los que pacientes con un peso normal. Se analizan dos grupos según el IMC en el momento del trasplante: grupo de peso normal (NW): n = 160, IMC <25 kg/m² y grupo con sobrepeso (OW): n = 134, IMC ≥25 kg/m² y <30 kg/m². El seguimiento medio fue de 53,4 meses y se analizó la supervivencia a 5 años. El régimen inmunosupresor fue de CsA o Tac + MMF + esteroides, con inducción con basiliximab o timoglobulina según criterio clínico. Los pacientes del grupo OW eran de mayor edad, tenían mayor prevalencia pretrasplante de HTA, HVI e hiperlipidemia. La supervivencia del injerto fue similar en ambos grupos; sin embargo,

Tabla 6. Inhibidores mTOR

- SRL *de novo* combinado con anticalcineurínicos, con o sin MMF, se asocia independientemente con un mayor riesgo de DMPT (nivel de recomendación B)
- La conversión de anticalcineurínico a SRL no mejora el perfil glucémico (grado de recomendación C)

Tabla 7. Tratamiento de la DMPT. Educación y autocontrol

- Todo paciente diabético requiere educación sobre su proceso por parte de personal especializado (grado de recomendación A)
- El autocontrol de la glucemia por parte del paciente (grado de recomendación A):
 - Bajo tratamiento con dieta no es necesario
 - En tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) es recomendable
 - Con insulina es obligado

la supervivencia de pacientes a uno, 3 y 5 años fue más baja en el grupo OW: del 99, 92 y 90% frente al 99, 99 y 98% ($p = 0,002$), con tres muertes de causa cardiovascular en el grupo OW ($p = 0,017$). En el análisis de regresión se demostró que el estado OW, con un RR de 5,2 (IC, 1,1-24,6; $p = 0,36$) fue un factor de riesgo independiente de mortalidad. El grupo OW presentó una creatinina más elevada ($p = 0,007$), una proteinuria superior a 0,5 g/24 en más pacientes a los 6 meses (el 23,7 frente al 12,9%; $p = 0,023$) y una presión arterial sistólica mayor a los 2 años ($p < 0,05$). Respecto a la DMPT, fue más frecuente en el grupo OW (el 31,7 frente al 10,5%; $p < 0,0001$). Lo mismo ocurrió con las tasas de colesterol total y de triglicéridos⁴⁶.

Antes del inicio de cualquier tratamiento médico de la DMPT debe llevarse a cabo una concienciación del paciente para que cambie su estilo de vida. La importancia de este hecho se pone de manifiesto en un estudio llevado a cabo en 115 sujetos sometidos a trasplantes a quienes se les realizó un test de sobrecarga oral de glucosa (TSOG). Según el resultado de éste, los pacientes fueron estratificados en dos grupos: en el grupo 1, 28 pacientes presentaban intolerancia a la glucosa y 8 pacientes tenían DMPT. Recibieron una modificación intensiva del estilo de vida, en la que se incluían asesoramiento dietético y físico; en el grupo 2, los 79 pacientes tenían un TSOG normal y recibieron información general sobre el cambio en el estilo de vida. A ambos grupos se les repitió el TSOG a los 6 meses. La modificación del estilo de vida en el grupo 1 dio como resultado una mejoría de la glucemia posprandial en un 15% de los pacientes, mientras que en el grupo 2 empeoró en un 12% de los casos. En el grupo 1, 11 pacientes (44%) normalizaron la intolerancia a la glucosa y sólo uno desarrolló DMPT; 4 pacientes (58%) con DMPT mejoraron, dos hacia a la intolerancia a la glucosa y dos a la normalización. En el grupo 2, 10 pacientes (14%) desarrollaron intolerancia a la glucosa y 2 pacientes (3%), DMPT⁴⁷.

Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta es el límite y la intensidad del control de la DM. Numerosos estudios han analizado este tema y con resultados a veces controvertidos. El estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) es un estudio aleatorizado prospec-

tivo multicéntrico cuyo objetivo fue el de analizar si el tratamiento intensivo reducía las complicaciones de la DM. Se estudiaron un total de 1.441 pacientes con DM insulinodependiente (DMID). En la cohorte 1 se incluyeron 726 pacientes con DMID de uno a 5 años de evolución, sin retinopatía al inicio del estudio y con una albuminuria inferior a 40 mg/24 h (prevención primaria). La cohorte 2 comprendía a 715 pacientes con DMID de uno a 15 años, retinopatía moderada y albuminuria inferior a 200 mg/24 h (intervención secundaria). Ambas cohortes fueron aleatorizadas a recibir tratamiento convencional con una o dos inyecciones diarias de insulina o tratamiento intensivo con bomba de insulina o tres o más inyecciones diarias de insulina, con monitorización frecuente de la glucemia: grupo 1 (378), cohorte 1 y tratamiento convencional; grupo 2 (348), cohorte 1 y tratamiento intensivo; grupo 3 (352), cohorte 2 y tratamiento convencional, y grupo 4 (363), cohorte 2 y tratamiento intensivo. El seguimiento medio fue de 6,5 años. En el grupo 2 se redujo el riesgo medio ajustado para el desarrollo de retinopatía en un 76%, comparado con el grupo 1. En el grupo 4 se enlenteció la progresión de la retinopatía en un 54% y se redujo el desarrollo de retinopatía proliferativa o grave no proliferativa en un 47%. En las dos cohortes combinadas, el tratamiento intensivo redujo la aparición de microalbuminuria (≥ 40 mg/24 h) en un 39%, y la de albuminuria (>300 mg/24 h) en un 54%; la incidencia de neuropatía clínica se redujo un 60%. El efecto adverso principal asociado con el tratamiento intensivo fue un aumento en dos a tres veces en la incidencia de hipoglucemia severa⁴⁸. El estudio de Kumamoto es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado llevado a cabo en 102 pacientes japoneses con DM tipo 2 y con un diseño similar al del DCCT. Tenía como objetivo el analizar si el tratamiento intensivo con insulina prevenía las complicaciones vasculares de la DM tipo 2. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos: grupo 1 sin afectación microvascular (prevención primaria), con 25 pacientes tratados con insulina estándar y 26 con dosis múltiples de insulina y grupo 2, con afectación microvascular (prevención secundaria), 25 pacientes tratados con insulina estándar y 26 con dosis múltiples de insulina. El seguimiento medio fue de 6 años. En el grupo 1, un 32% de los pacientes del grupo de terapia convencional presentó retinopatía y un 7,7% en el grupo de terapia intensiva; la nefropatía, analizada por la presencia

de albuminuria, fue de un 28% frente a un 7,7%. En el grupo grupo 2, la progresión de la retinopatía se objetivó en un 44% de pacientes tratados con terapia estándar frente a un 19,2% en el grupo de terapia intensiva. La progresión de la nefropatía fue del 32% frente al 11,5%. Respecto a la neuropatía, en el grupo de terapia intensiva se detectó una mejoría significativa en la velocidad de conducción, mientras que en el grupo de terapia convencional se apreció un deterioro significativo. Los casos de hipoglucemia fueron escasos y no hubo diferencias significativas⁴⁹. En el estudio UKPDS, con un objetivo similar, también en casos con DM tipo 2, 3.867 pacientes con DM tipo 2 *de novo*, fueron seguidos en tratamiento convencional con dieta (grupo 1, n = 1.138) o en tratamiento intensivo con sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida, glicazida) o con insulina (grupo 2, n = 2.729). El seguimiento fue de 10 años. Con el tratamiento intensivo se pretendía lograr cifras de glucemia inferiores a 110 mg/dl y con el tratamiento convencional el objetivo era conseguir la mejor glucemia posible con dieta (se añadió tratamiento si existían síntomas hiperglucémicos con glucemia superior a 273 mg/dl). La HbA_{1c} fue del 7% (6,2%-8,2%) en el grupo 2 frente al 7,9% (6,9%-8,8%) en el grupo 1 (reducción del 11% en el grupo 2). El grupo 2, en comparación con el grupo 1, tuvo una reducción del 12% (p = 0,029) en el riesgo de presentar cualquier complicación relacionada con la DM. La mayor parte de esta reducción se produjo en las complicaciones microvasculares (reducción del riesgo en un 25%, p = 0,0099). Como sucedió en el estudio DCCT, el grupo de tratamiento intensivo tuvo una mayor frecuencia de episodios hipoglucémicos (p < 0,000)⁵⁰. El estudio UKPDS se ha extendido a un análisis a 10 años para analizar si el tratamiento intensivo de la DM tipo 2 mantiene la disminución de la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. Ya sin tratamiento intensivo como objetivo, 3.277 pacientes fueron monitorizados anualmente durante 5 años en visitas a la clínica y hasta los 10 años con cuestionario, y sus datos fueron analizados según intención de tratar y mediante porcentaje de riesgo absoluto, de acuerdo con las categorías aleatorizadas en el UKPDS (terapia intensiva con sulfonilureas o insulina o metformina en obesos frente a restricción dietética). Los resultados del grupo tratado con sulfonilureas o insulina frente al grupo de terapia convencional fueron: cualquier episodio relaciona-

do con la DM: 48,1% frente a 52,2% (p = 0,04); muerte relacionada con la DM: 14,5% frente a 17% (p = 0,01); muerte por cualquier causa: 26,8% frente a 30,3% (p = 0,007); IAM: 16,8% frente a 19,6% (p = 0,01); enfermedad microvascular: 11% frente a 14,2% (p = 0,001); ACVA y enfermedad vascular periférica (NS). En el grupo de metformina frente a terapia convencional los resultados fueron los siguientes: cualquier episodio relacionado con la DM: 45,7% frente a 53,9% (p = 0,01); muerte relacionada con la DM: 14% frente a 18,7%, (p = 0,01); muerte por cualquier causa: 25,9% frente a 33,1% (p = 0,002); IAM: 14,8% frente a 21,1% (p = 0,005); enfermedad microvascular, ACVA y enfermedad vascular periférica (NS). A pesar de una pérdida precoz de las diferencias en el control de la glucemia entre grupos, se mantienen una continua reducción en el riesgo microvascular y una incipiente reducción del riesgo para IAM y muerte por cualquier causa durante los 10 años de seguimiento posteriores al estudio. Se demuestra también un beneficio continuado tras administrar metformina en obesos⁵¹. El Estudio Steno 2 trata de demostrar en 169 pacientes con DM tipo 2 y microalbuminuria si el tratamiento intensivo y multifactorial de dicha enfermedad disminuye la mortalidad: grupo 1, terapia intensiva con dianas terapéuticas según ADA 2007 (n = 80) y grupo 2, terapia convencional según las Guías danesas de 1988 (n = 80). El seguimiento fue de 13,3 años. Grupo 1: tratamiento intensivo por objetivos: HbA_{1c} inferior al 6,5%; colesterol total inferior a 175 mg/dl; triglicéridos inferiores a 150 mg/dl; PAS inferior a 130 mmHg, PAD inferior a 80 mmHg. Se administraron ARA2 a pesar de normotensión y 150 mg de AAS. Grupo 2: tratamiento multifactorial convencional (criterios de las Guías danesas 1988). Los resultados fueron, respecto a mortalidad global, una reducción absoluta de riesgo del 20% (p = 0,02, log-rank). HR en el grupo 1: 0,54 (IC, 0,32-0,89; p = 0,02; respecto a mortalidad cardiovascular: reducción absoluta de riesgo p = 0,03 (log-rank). Se registraron 51 episodios cardiovasculares en 25 pacientes del grupo 1 frente a 158 en 48 pacientes del grupo 2; la reducción absoluta de riesgo fue del 29% (HR = 0,41; IC, 0,25-0,67; p < 0,001). En cuanto a la nefropatía diabética, se detectó en 20 casos en el grupo 1 frente a 37 casos en el grupo 2 (RR = 0,44; IC, 0,28-0,77; p = 0,004); progresión de retinopatía diabética (RR = 0,57; IC, 0,37-0,88; p = 0,01); neuropatía, 39 fren-

te a 53 (RR 0,53; IC, 0,34-0,81; $p = 0,004$). No hubo diferencias significativas en episodios de hipoglucemia (el 80% frente al 70%). Este estudio demuestra que en pacientes con DM tipo 2 en riesgo (microalbuminuria), la intervención intensiva con combinación de múltiples fármacos y modificación del estilo de vida conlleva efectos beneficiosos mantenidos con respecto a las complicaciones cardiovasculares y respecto a la mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular. Existe, no obstante, un período de seguimiento tras la finalización del estudio en el que las variables tienden a converger⁵².

Más recientemente, el estudio ADVANCE también pretende demostrar si el tratamiento intensivo de la DM tipo 2 disminuye la mortalidad cardiovascular. Analiza a 11.140 pacientes con DM tipo 2, con 5 años de seguimiento. Grupo 1: control de glucemia estándar y grupo 2: control intensivo con glicazida de liberación modificada más otros fármacos para conseguir una $HbA_{1c} \leq 6,5\%$. El objetivo primario del estudio es la valoración de la frecuencia de muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal o ACVA no fatal (macrovascular) y nueva nefropatía o empeoramiento de previa y retinopatía (microvascular). La HbA_{1c} fue del 6,5% en el grupo de pacientes en tratamiento intensivo frente al 7,3% del grupo de tratamiento estándar. El tratamiento intensivo redujo la incidencia combinada de episodios macrovasculares y microvasculares (el 18,1% frente al 20,0%; HR = 0,90; $p = 0,01$) y los episodios microvasculares (el 9,4% frente al 10,9%; HR = 0,86; $p = 0,01$), principalmente por una reducción en la nefropatía (el 4,1% frente al 5,2%; HR = 0,79; $p = 0,006$), sin efecto sobre la retinopatía ($p = 0,50$). No hubo efecto significativo del tipo de control de la glucemia sobre los episodios macrovasculares (HR con tratamiento intensivo = 0,94; $p = 0,32$), muerte de causa cardiovascular (HR con tratamiento intensivo = 0,88; $p = 0,12$), o muerte de cualquier causa (HR con tratamiento intensivo = 0,93; $p = 0,28$). La hipoglucemia grave, aunque infrecuente, fue más común en el grupo de tratamiento intensivo (el 2,7% frente al 1,5% en el grupo de tratamiento estándar; HR = 1,86; $p < 0,001$)⁵³. Publicado simultáneamente, el estudio ACCORD analiza también el efecto del tratamiento intensivo de la DM tipo 2 sobre la mortalidad cardiovascular. Se ha llevado a cabo en 10.251 pacientes, con una

edad media de 62,2 años, aleatorizados en dos grupos: grupo 1, con tratamiento intensivo para HbA_{1c} inferior al 6,0% y grupo 2: con tratamiento estándar para HbA_{1c} 7,0%-7,9%; un 35% habían tenido un episodio cardiovascular previo. El objetivo principal fue un parámetro compuesto de IAM no fatal, ACV no fatal o muerte de causa cardiovascular. El hecho de observar una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo hizo que se suspendiera este grupo después de una media de seguimiento de 3,5 años. Al año, se consiguieron valores de HbA_{1c} del 6,4 y del 7,5%, respectivamente, en el grupo de tratamiento intensivo y en el grupo de tratamiento estándar. El objetivo primario se produjo en 352 pacientes en el grupo de tratamiento intensivo, comparado con 371 en el grupo de tratamiento estándar (HR = 0,90; $p = 0,16$). Al mismo tiempo, 257 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento intensivo fallecieron, en comparación con 203 fallecidos en el grupo de tratamiento estándar (HR = 1,22; $p = 0,04$). Tanto la hipoglucemia que requirió asistencia como una ganancia superior a 10 kg de peso fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo ($p < 0,001$). Las conclusiones fueron que, comparado con el tratamiento estándar, el uso de tratamiento intensivo aumenta la mortalidad y no reduce significativamente los episodios cardiovasculares mayores. Estos hechos identifican un nuevo peligro derivado del tratamiento intensivo en pacientes de alto riesgo con DM tipo 2⁵⁴. Estos estudios, en su conjunto, refieren una mejoría relativa en las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la DM tipo 2 pero, al mismo tiempo, indican que el tratamiento intensivo no se encuentra exento de riesgos cuando el objetivo es lograr una reducción en la HbA_{1c} del 6,5% o menor.

Una vez analizados los beneficios y los riesgos de la terapia antidiabética en la DM tipo 2 analizaremos las distintas guías, consensos y recomendaciones de expertos sobre cómo llevar a cabo la estrategia del tratamiento en este tipo de DM y, por extensión, en la DMPT.

Las Guías de la ADA de 2008 indican unos estándares sobre los cuidados generales en la diabetes que incluyen, entre otros, la prevención o el retraso de la DM tipo 2, la prevención y el tratamiento de las complicaciones, la terapia educacional y las estrategias para mejorar el control de la diabetes. Se hace especial hincapié en el diag-

nóstico de prediabetes en los pacientes con sobrepeso y obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y con otros factores asociados (inactividad física, mujeres con diabetes gestacional previa, HTA, dislipemia definida por: colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ y triglicéridos $> 250 \text{ mg/dl}$ o antecedentes familiares), así como edad superior a 45 años. Si los tests son normales deben repetirse a intervalos de 3 años. Si se confirma la presencia de un estado prediabético, los tests deben realizarse cada año. Se recomienda llevar a cabo un TSOG a los pacientes con glucemia basal alterada (glucemia en ayunas de 100 mg/dl a 125 mg/dl) para definir mejor el riesgo de DM. A los pacientes con prediabetes se les recomienda que pierdan peso y que realicen ejercicio físico diario. Los objetivos de un adecuado control de la DM son los siguientes: a) $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$; b) glucemia plasmática preprandial $70\text{-}130 \text{ mg/dl}$, y c) glucemia capilar posprandial $< 180 \text{ mg/dl}$. La HbA_{1c} es el mejor instrumento para el control de la glucemia. Los valores de HbA_{1c} sirven para ajustar la pauta terapéutica. Unos niveles de HbA_{1c} inferiores al 7% reducen las complicaciones microvasculares y neurológicas. Deben controlarse los demás factores de riesgo cardiovascular: 1) control de la presión arterial con presiones arteriales sistólicas inferiores a 130 mmHg y diastólicas inferiores a 80 mmHg , siendo los

IECA los fármacos de elección; 2) control de la dislipemia: a) niveles aconsejados: LDL $< 100 \text{ mg/dl}$, pero en caso de enfermedad cardiovascular establecida conseguir LDL $< 70 \text{ mg/dl}$. Triglicéridos $< 150 \text{ mg/dl}$; b) modificaciones en el estilo de vida y estatinas como fármaco de elección; 3) tratamiento con aspirina ($75\text{-}162 \text{ mg/día}$) como prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular y como prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (edad > 40 años, HTA, dislipemia, albuminuria, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular), y 4) aconsejar al paciente que es necesario que no fume⁵⁵.

También la ADA, en 2006 y reeditadas en 2009, publica las Guías para el tratamiento de la DM tipo 2 con objetivos similares a los expuestos, reseñando varios hechos. Entre ellos que, además del objetivo general de mantener una HbA_{1c} inferior al 7% , sobre una base individual, deben conseguirse valores de HbA_{1c} como en los sujetos no diabéticos, de menos del 6% . Como tratamiento inicial, se debe indicar un cambio en el estilo de vida que conlleve disminución de peso, pero como esto no se mantiene en el tiempo, se recomienda asociarlo desde el principio con la administración de metformina. Se deben añadir rápidamente nuevos antidiabéticos orales (ADO) cuando la HbA_{1c} objetivo no se logra. Por último, debe añadirse insulina cuanto antes, cuando no se cumplen los objetivos terapéuticos^{56,57}.

En la tabla 8 se indican las conclusiones del grupo en relación con las modificaciones en el estilo de vida y en la tabla 9, los objetivos del tratamiento de la DMPT.

Tabla 8. Modificaciones del estilo de vida

- Ejercicio y dieta: adelgazar (grado de recomendación A)
- En prediabetes (glucemia en ayunas $100\text{-}125 \text{ mg/dl}$) es útil como tratamiento aislado (grado de recomendación B)

Tabla 9. Objetivos del tratamiento

Los niveles óptimos de control de la DMPT son (grado de recomendación A):

- Glucemia capilar en ayunas $80\text{-}120 \text{ mg/dl}$
- Glucemia capilar posprandial (a las 2 horas) $120\text{-}80 \text{ mg/dl}$
- $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$
- Tratamiento precoz y multifactorial de todos los factores de riesgo asociados:
- Presión arterial $< 130/80 \text{ mmHg}$ ($< 125/75 \text{ mmHg}$ si hay proteinuria) (nivel de recomendación A)
- Colesterol LDL $< 100 \text{ mg/dl}$ (nivel de recomendación A)
- AAS 100 mg/día para prevención primaria y secundaria (nivel de recomendación D)
- Dejar el tabaco (nivel de recomendación A)

Antidiabéticos orales

Respecto al uso de ADOs nos interesa especialmente enfocar el tratamiento en el hecho de que muchos de nuestros pacientes presentan insuficiencia renal. Varios autores analizan el tratamiento de la DMPT⁵⁻⁹, incluyendo el consenso de 2003¹⁰. Robles et al.⁵⁸ realizan una revisión exhaustiva sobre el manejo de los ADO en la insuficiencia renal crónica, que resumimos a continuación.

Secretagogos

Sulfonilureas

Presentan metabolización hepática; los metabolitos pueden ser activos, parcialmente activos o inactivos y se eliminan por vía renal/biliar. El de mayor eliminación biliar (95%) es la gliquidona (Glurenor[®]) y los de menor eliminación son gliburida, glimepirida (Amaryl[®]) y glipizida (Minodiab[®]). En la IRC estarían contraindicadas la glibenclamida (Euglucon[®]), la clorpropamida (Diabinese[®]) y la gliburida (no disponible en España) por riesgo de hipoglucemias y, en general, se deben evitar todas en IRC en estadios 4 y 5. En IRC en estadios 1 a 3, el ADO de elección sería la gliquidona y en segundo lugar la glipizida y la glimepirida.

Glinidas: repaglinida (Prandin[®] y Novonorm[®])

No existe riesgo de hipoglucemia en la IRC por eliminación biliar y vida media muy corta. Posee un óptimo efecto sobre la glucemia en ayunas y posprandial. Su asociación con gemfibrozilo está contraindicada.

Nateglinida (Starlix[®])

Se debe ajustar la dosis en estadios de IRC 3 y 4, ya que los metabolitos activos se eliminan por vía renal; estaría indicada en combinación con metformina.

Biguanidas (Metformina[®])

Disminuye la neoglucogénesis y la resistencia a la insulina de los tejidos; asimismo, disminuye la oxidación

de ácidos grasos y la hipertrigliceridemia; logra una estabilización del peso; se eliminan en un 90% por vía renal; estaría contraindicada por riesgo de acidosis láctica en la IRC en estadios 3 a 5, aunque podría utilizarse en IRC en estadio 3 con un control estricto. Se contraindica su empleo también en casos de insuficiencia cardíaca congestiva en tratamiento farmacológico, hepatopatía, abuso crónico de alcohol, septicemia o enfermedad que disminuya la perfusión tisular, y debe suspenderse antes de administrar contrastes radiológicos por el riesgo de precipitar la acidosis láctica en caso de deterioro de la función renal.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Acarbosa (Glucobay[®], Glumida[®]), miglitol (Diastabol[®], Plumarol[®])

Tienen un efecto hipoglucemiante posprandial; son supresores competitivos de las enzimas del borde «en cepillo» de los enterocitos, y retrasan la absorción de los monosacáridos. La acarbosa no se absorbe, pero sí sus metabolitos activos. El miglitol se elimina por vía renal. Estarían contraindicadas en enfermedades intestinales e insuficiencia hepática. Respecto a la IRC, la acarbosa se contraindica en estadios 3 a 5 y el miglitol en cualquier estadio de la IRC.

Glitazonas (tiazolidindionas)

Rosiglitazona (Avandia[®]) y pioglitazona (Actos[®])

Tienen un efecto hipoglucemiante lento, alcanzando un máximo tras unas 8 semanas. Reducen la resistencia a la insulina mediado por la activación del receptor PPAR-gamma. Como efectos secundarios que deben destacarse, son hepatotóxicos con aumentos de transaminasas superiores a 2,5 veces y conllevan ganancia de peso, por lo que están contraindicadas en insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de grados III y IV de la New York Heart Association (NYHA); pueden provocar anemia. No se conocen interacciones con los ICN. Si se decide su uso, respecto a la rosiglitazona existen

datos limitados en IRC en estadios 4 y 5, por lo que debe utilizarse con precaución. La pioglitazona no precisa ajuste de dosis en IRC. En general, está contraindicada su asociación con insulina.

Respecto al uso de ADOs en el trasplante renal existen escasos datos sobre la seguridad del empleo de glipizida y gliburida; en cuanto a las glinidas, no existen estudios prospectivos en trasplantes. La glibenclamida eleva los niveles de ICN. Existen datos sobre la utilización de la glicazida en el trasplante, sin efectos adversos y con una creatinina media de 1,54 mg/dl. En cuanto a las glitazonas, existen pequeños estudios prospectivos con ambas, rosiglitazona y pioglitazona, sin efectos secundarios ni interacciones con anticalcineurínicos^{58,59}. Mannon lleva

a cabo una revisión sobre el tratamiento de la DMPT y menciona el uso de los incretín-miméticos como el péptido agonista similar al glucagón (*exenatide*) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (*sitagliptina*)⁶⁰. Lubowsky et al. revisan el tratamiento de la diabetes en la insuficiencia renal y respecto a los nuevos ADOs, la exenatida o la pramlintida no se recomiendan en estadios 3 y 4 de IRC. En el caso de la sitagliptina no se han establecido su eficacia y su seguridad en IRC, pero si se emplea, debe disminuirse la dosis en estadios 3 a 5^{61,62}.

En las tablas 10 y 11 se indican las conclusiones de nuestro grupo y se exponen los distintos tipos de ADOs, con su ajuste de dosis en relación con el grado de IRC.

Tabla 10. Antidiabéticos orales (ADO)

- **Metformina:** contraindicada en la IRC estadios 4-5 (nivel de recomendación B). Usar con precaución para FG estables de 45 a 60 ml/min (nivel de recomendación D). Indicada de inicio, asociada con un cambio de estilo de vida (nivel de recomendación B)
- **Sulfonilureas de segunda generación:** glimepirida, glicazida y glipizida, se pueden utilizar en IRC con FG >30 ml/min (nivel de recomendación B)
- **Glinidas:** repaglinida, de elección en IRC (nivel de recomendación B). Nateglinida con precaución en IRC (nivel de recomendación C)
- **Glitazonas (tiazolidindionas):** rosiglitazona y pioglitazona: efectos secundarios con edema e ICC. No se recomienda su uso (nivel de recomendación B)
- Resto: acarbosa poco útil. Incretín-miméticos sin evidencia suficiente
- No existe margen para asociar ADO (nivel de recomendación D)

Tabla 11. Farmacología de los antidiabéticos orales (ADO)

Grupo	Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis inicial	Dosis máxima	Ajuste con IRC
Biguanida	Metformina	DIANBEN®	850 mg	850 mg/8-12 h	3 g/24 h	No si CCr <45 ml/min
Sulfonilureas	Glicazida	DIAMICRON®	80 mg	40-80 mg/día	320 mg/24 h	No si CCr <30 ml/min
		UNIDIAMICRON®	30 mg (= 80 mg de DIAMICRON®)	30-120 mg/24 h	120 mg/24 h	No si CCr <30 ml/min
	Glimepirida	AMARYL®	De 1 a 6 mg	1 mg/24 h	6 mg/24 h	No si CCr <30 ml/min
		RONAME®	De 1 a 6 mg	1 mg/24 h	6 mg/24 h	No si CCr <30 ml/min
	Glipizida	MINODIAB®	5 mg	5 mg/24 h	40 mg/24 h	No si CCr <30 ml/min
	Gliquidona	GLURENOR®	30 mg	15 mg/24 h	120 mg/24 h	No precisa
Glinidas	Repaglinida	NOVONORM®	De 0,5, 1 y 2 mg	0,5 mg/8 h	16 mg/24 h	No precisa
		PRANDIN®	De 0,5, 1 y 2 mg	0,5 mg/8 h	16 mg/24 h	No precisa
	Nateglinida	STARLIX®	De 60, 120 y 180 mg	60 mg/8 h	540 mg/24 h	Con CCr >15 ml/min, no precisa

Tratamiento con insulina

En la tabla 12 se plantea el consenso general sobre los criterios de abordaje del paciente que debe recibir tratamiento insulínico y las consideraciones generales sobre el uso de la insulina en el paciente sometido a un trasplante.

Respecto al empleo de insulina sola o en combinación con ADO, resulta interesante una revisión de Wyne y Mora, sobre 155 artículos de un período comprendido entre 1975 y 2007 sobre las distintas opciones terapéuticas de la DM tipo 2 con insulina en distintas formulaciones o en combinación con ADO⁶³. En esta revisión destaca un análisis del uso temprano de la insulina en la DM tipo 2 basado en que en la intolerancia a la glucosa existe variabilidad en la secreción insulínica ante estímulos de sobrecarga (medidos mediante el índice de sensibilidad a la insulina), y se ha demostrado una resistencia periférica y una disfunción de las células beta (déficit relativo de insulina). En este sentido, en el estudio UKPDS realizado en casos con DM tipo 2 *de novo*, mediante el test de HOMA, se demuestra la necesidad de insulina con el tiempo para mantener los objetivos de HbA_{1c}. Algunos autores promueven un tratamiento combinado con agentes frente a la insulinoresistencia y secretagogos e incluso insulinización temprana para alcanzar un estado de normoglicemia que mejoraría la pendiente de disfunción de las células beta. Se ha especulado sobre el riesgo cardiovascular asociado con la insulinoresistencia y con la hiperinsulinemia, pero esto no se ha demostrado en estudios en los que se evalúa el ries-

go cardiovascular en la DM tipo 2 con tratamiento insulínico (UKPDS⁵⁰ y DIGAMI⁶⁴), aunque la insulinización intensiva en pacientes con IAM reducía el riesgo de mortalidad. En cuanto a la obesidad, los pacientes tratados con insulina en el estudio UKPDS ganan más peso, por lo que algunos investigadores recomiendan el uso combinado de metformina más insulina en pacientes con IMC elevados. Con las nuevas insulinas ultralentas como detemir (Levemir[®]) se ha demostrado una pérdida o una estabilización del peso, por la menor incidencia de hipoglucemia y la ingestión extra para su tratamiento. En esta revisión de Wyne y Mora, se analizan las características de las distintas preparaciones insulínicas. La insulina regular (Actrapid[®], Humulina[®]) puede ser usada 30 minutos antes de la comida, para controlar el pico posprandial, pero puede producir hipoglucemia si la ingestión no resulta adecuada y por la vida media, si se utilizan muchas unidades, lo que conllevaría hiperinsulinemia con una mayor ingestión fuera de las comidas y un aumento de peso. Los análogos de insulina de corta acción: insulina lispro (Humalog[®]), aspartica (Novorapid[®]) o glulisina (Apidra[®]), presentan menor agregabilidad y mayor rapidez de acción, con un pico a la hora y sin efecto a las 4 horas; se ajustan a los picos glucémicos postingestión con baja incidencia de hipoglucemia posprandial. Las insulinas intermedias, NPH (Insulatard[®]), y lentas poseen el máximo efecto a las 4-8 horas y una duración máxima de 10-16 horas. Las ultralentas tienen una duración inferior a las 24 horas, pero una variación interdías, lo que condiciona hipoglucemias imprevisibles; la insulina glargina (Lantus[®]) permite un mantenimiento de insulinización basal durante 24 horas por su liberación sostenida con una sola dosis, pero esto sólo se mantiene en dosis bajas; se logra un control similar que con el conseguido con NPH, con un menor riesgo de hipoglucemia nocturna; la insulina detemir (Levemir[®]), por la acetilación de la molécula y la unión reversible a la albúmina, permite una liberación lenta. El tiempo de acción es similar al de la glargina, lo que permite una inyección al día; en la DM tipo 2, comparada con NPH, las hipoglucemias y la ganancia de peso fueron menores. Las insulinas inhaladas presentan rapidez de acción mayor que lispro y regular y duración de acción intermedia entre lispro y regular, pero hoy día están en desuso. En la figura 2 se exponen los tipos de in-

Tabla 12. Insulinas

- Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser valorado por Endocrinología y el abordaje ha de ser multidisciplinar (nivel de recomendación B)
- Las insulinas pueden ser utilizadas como primer, segundo o tercer escalón (nivel de recomendación A)
- Los requerimientos iniciales de insulina son de 0,3 a 0,6 U/kg/día (nivel de recomendación A)
- Con insuficiencia renal la duración de la insulina se prolonga (nivel de recomendación A)

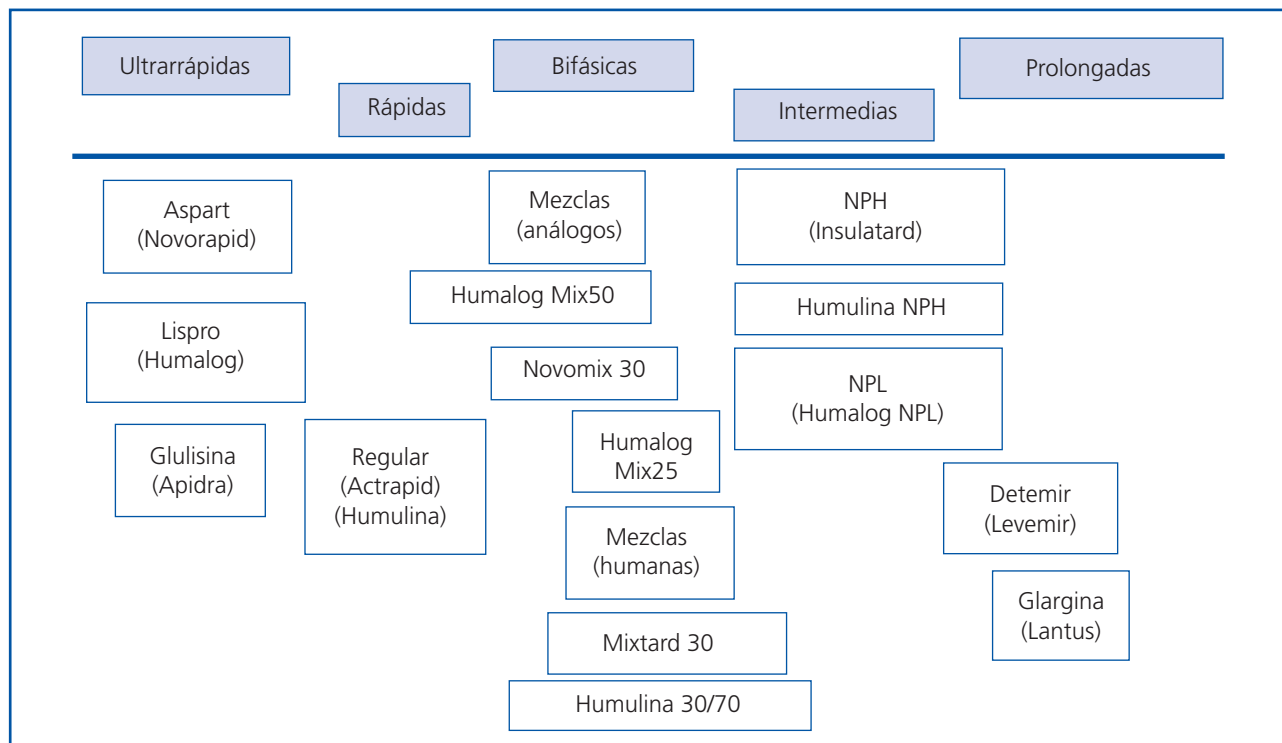


Figura 2. Farmacología de las insulinas. Preparaciones clasificadas en función de la duración del efecto.

insulina según su duración de acción.

Respecto a las estrategias de tratamiento, una pauta basada en la administración de insulina en una sola dosis de mantenimiento junto con insulina a demanda de corta duración o ADO para controlar los picos posprandiales sería la opción más razonable en la DMPT.

Estrategias en el uso de insulina

Concepto basal/bolo

Una regla general es que hay que adecuarse a la respuesta fisiológica durante 24 horas. Una insulínización basal (IB) debe adecuarse con las necesidades posprandiales; su función consiste en suprimir la producción hepática de glucosa posterior a la ingestión y en los períodos entre comidas. En pacientes con producción pancreática propia, la IB debe ser un 50-75% de las necesidades insulínicas. Los bolos de insulina tratarían los picos glucémicos posprandiales, y deberían constituir un 10-20%

de las necesidades totales de insulina. Las distintas posibilidades de tratamiento insulínico, solas o en combinación, son las siguientes: *a)* IB. Como ya se ha expuesto, hoy día se preconiza el uso precoz de insulina en la DM tipo 2. Las ventajas de añadir IB a un tratamiento previo con ADO (denominada «terapia puente») es que se realiza en un solo pinchazo y que el paciente debe familiarizarse con uso de insulina para cuando se precise terapia en bolo, lo que favorece el cumplimiento; *b)* sulfonilureas más insulínización basal en monodosis. La combinación de sulfonilureas con insulinas de duración intermedia o alta puede mejorar el perfil en aquellos pacientes en los que comienza a fallar el tratamiento con este ADO solo; *c)* insulínización con insulina en bolo. Más complejo y menos atractivo para un buen cumplimiento que una sola dosis, y *d)* insulínización con IB más bolo. Existía la tendencia a tratar la DM tipo 2 cuando el control con ADO era inadecuado, suspendiéndolo e iniciando mezclas estables de insulina NPH y regular en proporción 70/30, aunque generalmente los controles no eran óptimos, con hiperglucemias intermitentes y mayor tendencia a hipoglucemias nocturnas.

Otra situación de tratamiento sería la de añadir ADO a pacientes que ya reciben insulina: *a)* insulina más metformina. Consigue descensos de HbA_{1c} comprendidos entre el 1 y el 2,5%; *b)* insulina más glitazonas. Este ADO consigue mejorías de la sensibilidad periférica de la insulina. Varios estudios con rosiglitazonas (4-8 mg) y pioglitazonas (15-30 mg) han demostrado, en pacientes tratados con insulina y mal controlados, descensos del 1-1,5% de los valores de HbA_{1c}; el edema aparecía en el 15% de los pacientes con riesgo de ICC, por lo que, como ya se ha indicado, no debe utilizarse en esta situación; *c)* combinación de insulina en monodosis más ADO. En casos de DM tipo 2 previamente tratada con sulfonilureas y mal controlada, el ensayo FINFAT realiza cuatro combinaciones de insulina fija (NPH nocturna) con gliburida, metformina, gliburida más metformina o insulina NPH matutina. En el grupo tratado con metformina se obtenía un mejor control, con un menor riesgo de sobrepeso e hipoglucemia, aunque hubo una tasa de abandonos del 21%⁶⁵. En el ensayo Treat to Target han sido tratados pacientes con DM tipo 1 con distintas combinaciones de ADO. Se les ha suplementado NPH nocturna frente a Lantus; se obtuvieron descensos de HbA_{1c} (del 8,6 al 6,9%), con pocos efectos secundarios y dosis nocturnas de NPH de 10 U; con la insulina Lantus se demostró una reducción del riesgo de hipoglucemia mayor del 40%⁶⁶, y *d)* combinación de ADO más insulina premezclada en una, dos o tres dosis diarias. El ensayo INITIATE demostró que comenzar con dos dosis de 5-6 U de insulina bifásica 30/70 era superior que insulina glargina en monodosis de 12 U⁶⁷. El estudio 1-2-3 comienza con dosis bajas en monodosis de 30/70 y según controles aumenta cada 3 días el número de dosis hasta tres al día, con lo que se alcanza una HbA_{1c} inferior al 7% hasta en el 77%⁶⁸.

Guías prácticas para el tratamiento insulínico

Hoy día se aboga por el uso combinado de secretagogos con metformina y/o glitazonas, así como por un uso precoz de la insulina, sobre todo con preparaciones lentas o ultralentas de administración nocturna o vespertina, con varias ventajas, entre ellas, que se administran en

una sola inyección, con un control más cómodo y un efecto sinérgico con los preparados orales. Se recomienda: *a)* continuar con el tratamiento con ADO, y quizá descender la dosis de secretagogos; *b)* preparaciones de insulina con 5-10 U diarias (glargina, NPH o mezclas) de administración preferiblemente nocturna; *c)* ajuste de dosis semanalmente según 2-5 determinaciones en ayunas; *d)* aumento de dosis semanal según determinaciones capilares y siempre que las glucemias nocturnas no sean menores de 72 mg/dl, aumentando 2 U si los controles de glucemia capilar son de 100-120 mg/dl, 4 U si son de 121-140 mg/dl, 6 U si son de 141-180 mg/dl y 8 U si son superiores a 180 mg/dl; además, si los secretagogos son eliminados deben sustituirse por insulina preprandial; la metformina debe mantenerse para evitar el sobrepeso, siempre que no exista insuficiencia renal o cardíaca. Las glitazonas deben mantenerse para mejorar la sensibilidad insulínica, combinando la insulina antes de usar dosis altas para evitar el aumento de peso. Al aumentar las necesidades insulínicas se precisan estrategias más intensivas que requieren regímenes que combinen bolos con insulina basal. Para ello, si la glucemia en ayunas es de 80-120 mg/dl, pero la HbA_{1c} es superior al 7% y/o la glucemia antes de la cena es superior a 140-180 mg/dl, convendría añadir insulinas de acción rápida; si se usa de forma basal insulina glargina, hay que añadir insulinas rápidas (lispro o aspártica) en la comida principal o en todas; si hay un uso basal de insulina NPH nocturna, hay que añadir NPH por la mañana más insulina rápida en las comidas.

En una revisión no sistemática de la literatura se analizan las ventajas de un tratamiento precoz con insulina. En la DM tipo 2 la función de las células beta declina y la insulinización precoz del tratamiento exclusivamente con insulina aumenta la supervivencia y la función de las células beta, así como mejora la sensibilidad periférica a la insulina. Por el contrario, las sulfonilureas reducen la supervivencia de las células beta y, a largo plazo, poseen un efecto negativo directo sobre su capacidad secretora. Estos efectos no aparecen con las glitazonas pero, como ya hemos indicado, favorecen la retención de líquidos, por lo que uso se encuentra limitado si existen cardiopatías. Por otro lado, las hiperglucemias posprandiales, que se relacionan sobre todo con el de-

sarrollo de complicaciones macrovasculares, se controlan mucho mejor con insulina⁶⁹.

Lubowsky et al., en la revisión sobre el tratamiento de la diabetes en la insuficiencia renal, respecto a las insulinas, indican que la insulina de acción intermedia (NPH) sería la de elección en hiperglucemias en ayunas y en pacientes en tratamiento con corticoides y coincidiendo con la toma de éstos; en cuanto a las insulinas de acción lenta, la insulina detemir se une a la albúmina, por lo que en situaciones de hipoalbuminemia no se recomienda su uso⁶¹.

En la tabla 13 se resume el consenso sobre la aproximación al tratamiento con insulina en la DMPT, según los distintos escenarios posibles.

La National Kidney Foundation publicó en febrero de 2007 las Guías de Práctica Clínica y Recomendaciones sobre la Diabetes y la Enfermedad Renal Crónica, basadas en una revisión sistemática de la literatura sobre la diabetes y la enfermedad renal, que se consideran terminológicamente como nefropatía diabética¹³. En nuestra revisión analizamos las siguientes Guías y recomendaciones:

- Guía 1: cribado y diagnóstico.
- Guía 2: tratamiento de la hiperglucemia y cuidados generales de la diabetes en la insuficiencia renal crónica (estadios 1 a 4).
- Guía 3: tratamiento de la hipertensión en la diabetes e insuficiencia renal.
- Guía 4: tratamiento de la hiperlipidemia en la diabetes e insuficiencia renal.
- Guía 5: tratamiento nutricional en la diabetes e insuficiencia renal.

Recomendación 1: tratamiento de la albuminuria en pacientes normotensos con diabetes y albuminuria como marcador subrogado.

Recomendación 2: intervención multifactorial en la diabetes e insuficiencia renal.

Recomendación 3: diabetes e insuficiencia renal en poblaciones especiales.

Recomendación 4: cambio de comportamiento y autocuidado en la diabetes e insuficiencia renal.

Respecto al tratamiento, analizamos aquí las Guías 2 y 5. La Guía 3 se refiere al tratamiento de la HTA (tratado en la Reunión del año pasado de Prometeo y publicado recientemente⁷⁰); no difiere del consenso establecido, salvo la opinión del bloqueo de la angiotensina con normotensión y micro/macroalbuminuria. La Guía 4 trata acerca del tratamiento de la hiperlipidemia, indicando el tratamiento con estatinas y un objetivo de colesterol LDL en sujetos con diabetes e insuficiencia renal en estadios 1 a 4 de menos de 100 mg/dl, aunque una opción terapéutica es lograr el descenso hasta menos de 70 mg/dl.

En la Guía 2 se menciona una HbA_{1c} objetivo inferior al 7,0%, basándose en la evidencia de que así se logra una reducción en el desarrollo de microalbuminuria en la DM tipo 1, como se demuestra en un metaanálisis de Wang et al.⁷¹ y en el Estudio DCCT⁴⁸ y en la DM tipo 2 en el estudio Kumamoto⁴⁹ y de macroalbuminuria, en DM tipo 1 en el estudio DCCT⁴⁸ y en la extensión a 8 años de éste, el estudio EDIC⁷² y en DM tipo 2 hay tres estudios de interés: el de Kumamoto⁴⁹, en el UKPDS⁵⁰ y en el estudio Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial (VA)⁷³.

Tabla 13. Insulinas: pautas de tratamiento según escenarios

- Primer escenario: hiperglucemia grave de inicio (>200 mg/dl): insulina en mezcla 30/70 (MIXTARD 30/70® o Humulina 30/70®), dos tercios en el desayuno y un tercio en la merienda o en la cena
- Segundo escenario: difícil control con altas dosis de esteroides: insulina en mezcla 50/50 (Humalog®) en el desayuno y en la comida y NPH en la cena
- Tercer escenario: fallo de objetivos con ADO (HbA_{1c} aproximadamente del 8%), añadir insulina
 - Paciente entrenado: administración de insulina basal con insulina ultralenta nocturna (Lantus®) y si no se controla añadir insulina en bolos con insulina ultrarrápida (Novorapid®, Humalog®, Apidra®)
 - Para el resto, MIXTARD 30/70® en el desayuno y en la merienda o en la cena e incluso en el desayuno, en la comida y en la cena

Asimismo, con el objetivo de una HbA_{1c} inferior al 7,0%, se reduce la progresión de la IRC, como se demuestra en el estudio CSG⁷⁴ y en los estudios STENO⁵², DCCT⁴⁸, EDIC⁷² y UKPDS⁵⁰, aunque con evidencias más débiles. Se reconoce, no obstante, el riesgo de hipoglucemia, más en la DM tipo 1 que en la tipo 2, al mantener dichos niveles de HbA_{1c}, mayor en los estadios 3 a 5 de IRC debido a un aclaramiento disminuido de la insulina y de algunos ADOs y a una gluconeogénesis renal alterada. Respecto al uso de ADOs, mencionan lo ya referido en la revisión de Robles et al.⁵⁸. Es interesante la mención a las interacciones farmacológicas. Así, el gemfibrozilo aumenta la vida media de repaglinida y rosiglitazona; la nateglinida puede incrementar los efectos de la amiodarona, fluoxetina, warfarina y fenitoína. Hay que estar alerta sobre la presencia de falsos valores menores de HbA_{1c} en la deficiencia de hierro y aumentados en la acidosis. Los autores recomiendan el autocontrol de la glucemia al menos tres veces al día con tratamiento intensivo con insulina para evitar las hipoglucemias. En la Guía 5 se recomienda una ingestión de proteínas diarias en la DM con IRC en estadios 1 a 4 de 0,8 g/kg/día, ya que con esta medida se logra una reducción en la albuminuria y una estabilización en la función renal, como han demostrado en sendos metaanálisis Kasiske⁷⁵ y Pedrini⁷⁶.

Como se ha mencionado al principio, existe una Guía internacional de consenso sobre el tratamiento de la DMPT, que se basa en revisión sistemática de la literatura y que fue validada en el Encuentro Internacional de Expertos realizado el 19 de febrero de 2003¹⁰. Nos limitaremos aquí a comentar los aspectos del tratamiento de la DMPT, que se basan en las Guías de la ADA para el tratamiento de la DM tipo 2. No debemos olvidar llevar a cabo un cribado anual de las posibles complicaciones: retinopatía y neuropatía. La microalbuminuria se deberá monitorizar, teniendo en cuenta que su valor es relativo dado que muchos pacientes sometidos a trasplante pueden tener microalbuminuria e insuficiencia renal, sin DM debido a la nefropatía crónica del injerto.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, deben realizarse modificaciones del estilo de vida, como: *a*) pérdida de peso (principal medida en el paciente sometido

a trasplante con IOG, para evitar el desarrollo de DM); *b*) actividad física, que reduce la resistencia a la insulina, el nivel de triglicéridos y de VLDL; *c*) abstención del tabaco, *d*) educación, con realización de autocontroles de glucemia capilar. Habrá que realizar tratamiento con ADO en monoterapia si con las medidas anteriores el control no es suficiente. El ADO deberá escogerse según su seguridad, potencia, duración de su acción y efectos secundarios, así como por factores específicos del paciente (edad, peso o valores de glucemia). Una revisión de estas Guías se publicó en 2005⁷⁷.

En la figura 3 se expone un diagrama de flujo que resume el abordaje terapéutico escalonado con ADO y/o insulina para tratar la DMPT.

Tratamientos coadyuvantes

Para analizar si el tratamiento de la hepatitis C previo al trasplante es eficaz y reduce la incidencia de DMPT se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 55 pacientes en hemodiálisis con anticuerpos anti-HCV positivos y RNA positivo para el virus de la hepatitis C, tratados con interferón alfa; 21 pacientes (38%) lograron una respuesta virológica mantenida y, de ellos, 16 (78%) fueron sometidos a trasplante, todos con PCR para el virus C negativa. Estos pacientes fueron seguidos una media de 22,5 meses; 14 pacientes recibieron terapia de inducción, 12 con anticuerpos policlonales y dos con anti-IL-2. El tratamiento inmunosupresor fue con esteroides y anticalcineurínicos, 13 con CsA y tres con Tac, y 13 con MMF y tres con AZA. Ninguno de ellos desarrolló DMPT, por lo que se ha llegado a la conclusión de que el tratamiento en hemodiálisis de los enfermos VHC positivos con interferón alfa, aparte de inducir remisiones completas y mantenidas en, al menos, el 29 % de los pacientes, sin recidivas tras el trasplante renal a pesar del tratamiento inmunosupresor, puede evitar el desarrollo posterior de DMPT, por lo que se recomienda tratar a los enfermos VHC positivos en lista de espera de trasplante renal⁷⁸.

Se ha estudiado si el tratamiento con estatinas reduce la incidencia de DMPT. Se realizó un estudio de co-

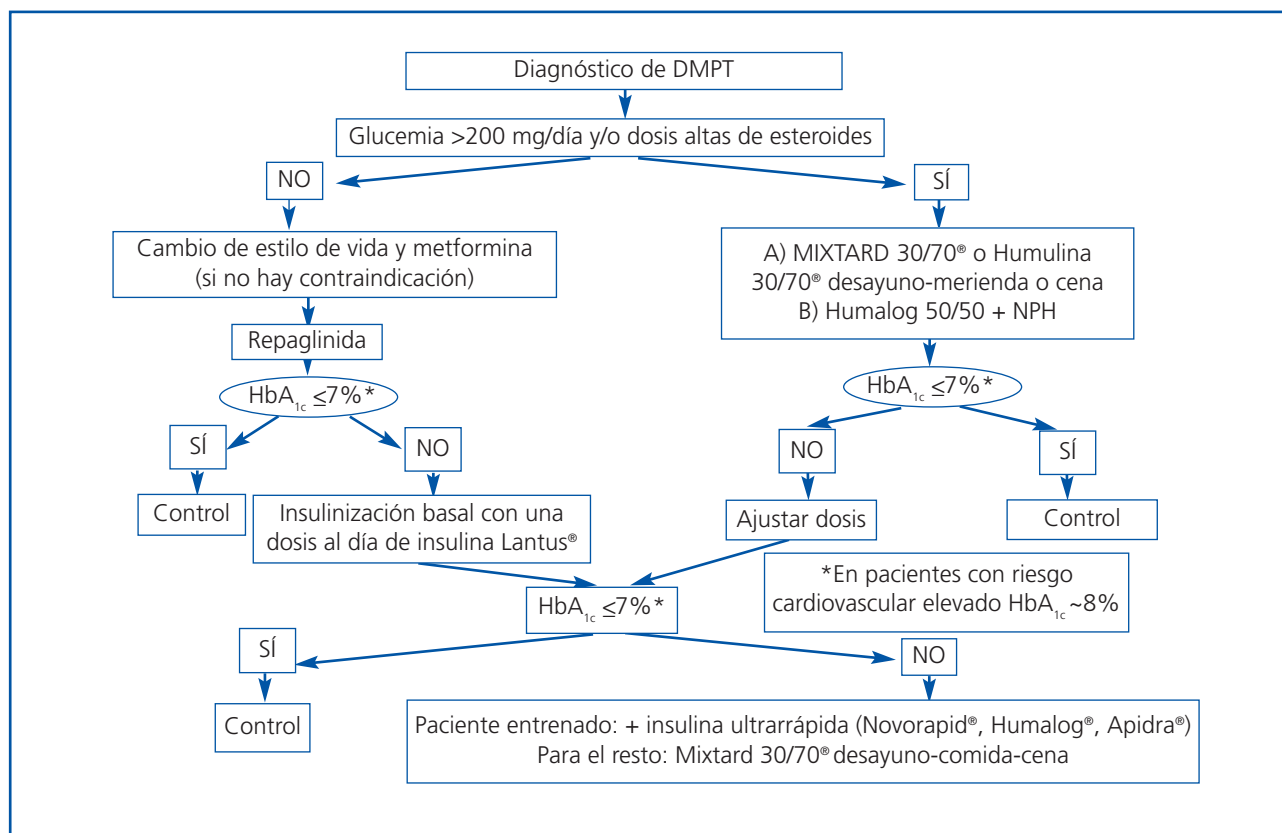


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la DMPT (recomendada la valoración endocrinológica).

hortes retrospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron 314 pacientes sometidos a trasplante renal no diabéticos ni con intolerancia a la glucosa; 129 fueron tratados con estatinas y 185 pacientes no lo fueron. La frecuencia de DMPT fue del 16% (n = 49). En el estudio multivariante se demostró un menor riesgo independiente de desarrollar DMPT con el uso de estatinas independiente del descenso de los lípidos (OR = 0,23; p <0,001)⁷⁹.

CONCLUSIONES

La DMPT, considerada como factor independiente de riesgo para la supervivencia del paciente y del injerto, debe ser abordada tanto en la faceta preventiva tanto en la fase pretrasplante, como una vez sometido el paciente al trasplante, evitando la obesidad y el sedentarismo y planteándose un régimen inmunosupresor que equilibre el riesgo inmunológico con el riesgo de desarrollar DMPT,

con una retirada precoz de esteroides como factor primordial. Una vez desarrollada la DMPT, el abordaje del tratamiento inmunosupresor debe ir encaminado a tratar de evitar los fármacos más diabéticos e iniciar precozmente el tratamiento antidiabético adecuado, usando los ADOs en relación con el grado de insuficiencia renal del paciente y tener presente la administración precoz de insulina si no se consigue una HbA_{1c} adecuada del 7%. Para conseguir estos objetivos, el abordaje del paciente debe ser multidisciplinar, junto con un endocrinólogo y su equipo de orientación de la diabetes mellitus.

PERSPECTIVAS

Tras la revisión sistemática, no hemos encontrado información concreta sobre el grado de control de la DMPT y su repercusión en cuanto a la mejoría de la supervivencia del paciente o del injerto, por lo que consideramos necesario el planteamiento de estudios prospectivos para aclarar este punto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
2. Cosío FG, Kudva Y, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67(6):2415-21.
3. Fernández Fresnedo G, Rodrigo E, Escallada R, Cotorruelo JG, Ruiz JC, Zubimendi JA, et al. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal: marcadores clínicos. *Nefrología* 2002;22(Supl 4):27-34.
4. González-Posada JM, Hernández D, Bayés Genís B, Pérez Tamajón L, García Pérez J, Maceira B, et al., for the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant* 2006;20:650-8.
5. Phuong-Thu T Pham, Phuong-Chi T Pham, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:873-90.
6. Salifu MO, Tedla F, Murty PV, Aytug S, McFarlane SI. Challenges in the diagnosis and management of new-onset diabetes after transplantation. *Curr Diabet Rep* 2005;5:194-9.
7. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 2):S38-S48.
8. Moureau K. Le diabète après greffe d'organes. Posttransplantation diabetes mellitus. *Néphrologie et Thérapeutique* 2006;S71-S76.
9. Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22:519-30.
10. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003;75:SS3-SS24.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al., American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
13. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-S154.
14. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25(3):583-92.
15. Bloom RD, Crutchlow MF. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplant Rev* 2008;22:39-51.
16. Gunnarsson R, Lundgren G, Magnusson G, et al. Steroid diabetes: A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980;54:135-8.
17. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979-83.
18. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrøm J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(4):829-35.
19. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D. Steroid withdrawal in renal transplant recipients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004;78:1548-56.
20. Anil Kumar MS, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, Khan SM, Fyfe B, et al. Safety and efficacy of steroid

- withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years. *Transplantation* 2006;81:832-9.
21. Vitko S, Klinger M, Salmela K. Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the Atlas Study. *Transplantation* 2005;80:1734-41.
 22. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, Mchugh L, Ibrahim H, Kasiske B, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005;5:2473-8.
 23. Woodle ES, First R, Pirsch J, Shihab F, Osama Gaber A, Van Veldhuisen P, for the Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248:564-77.
 24. Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, Swindle J, Machnicki G, Hardinger K, et al. Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:517-23.
 25. Vincenti F, Schenab FP, Paraskevas S, Hauserd IA, Walker RG, Grinyo J, on behalf of the FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:307-16.
 26. Walker JK, Alloway RR, Roy-Chaudhury P, Mogilishetty G, Cardi MA, Weimert NA, et al. A prospective trial of a steroid-free/calcineurin inhibitor minimization regimen in human leukocyte antigen (HLA)-identical live donor renal transplantation. *Transplantation* 2009;87(3):408-14.
 27. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005632.
 28. Matas AJ. Minimization of steroids in kidney transplantation. *Transplant Int* 2009;22:38-48.
 29. Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004;43:953-65.
 30. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1027-34.
 31. Marcén R, Morales JM, Del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, et al., for the Spanish Renal Forum. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients. A prospective multicenter study at 2 years. *Transpl Proc* 2006;38:3530-2.
 32. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810-21.
 33. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al., on behalf of the DIRECT. Diabetes incidence after renal transplantation: Neoral® C2 monitoring results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus Investigators. *Am J Transplant* 2007;7:1506-14.
 34. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, et al. posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 2006;81:335-41.
 35. Rodrigo E, Piñera C, De Cos MA, Sánchez B, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, et al. Evolution of tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in patients who develop new onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplant Intern* 2005;18:1152-7.
 36. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001;72:1655-61.
 37. Luan FL, Zhangb H, Schaubel DE, Miles CD, Cibrik D, Norman S, et al. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transplant* 2008;8:1871-7.
 38. Van Hooff JP, Christiaans MHL, Van Duijnhoven EM. Tacrolimus and postransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:1465-9.
 39. Balcazar N, Sathyamurthy A, Elghazi L, Gould A, Weiss A, Shiojima I, et al. mTORC1 activation regulates beta-cell mass and proliferation by modulation of cyclin D2

- synthesis and stability. *J Biol Chem* 2009;284:7832-42.
40. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2236-44.
 41. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3128-35.
 42. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411-8.
 43. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004290. DOI:10.1002/14651858.CD004290.pub2.
 44. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-S78.
 45. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:943-52.
 46. Sancho A, Ávila A, Gavela E, Beltrán S, Fernández-Nájera JE, Molina P, et al. Effect of overweight on kidney transplantation outcome. *Transpl Proc* 2007;39:2202-4.
 47. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008;85:353-8.
 48. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
 49. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabet Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
 50. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
 51. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
 52. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving, HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
 53. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
 54. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 55. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2008. *Diabetes Care* 2008;31:S12-S54.
 56. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
 57. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
 58. Robles NR, Alcázar R, González Albarrán O, Honorato J, Acha J, De Álvaro F, et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. *Nefrología* 2006;26:538-58.
 59. Pietruck F, Kribben A, Van TN, Patschan D, Herget-Rosenthal S, Janssen O, et al. Rosiglitazone is a safe and effective treatment option of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transpl Int* 2005;18:483-6.
 60. Mannon RB. Therapeutic management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Rev* 2008;22:116-24.
 61. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:865-79.
 62. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how?

- Nephrol Dial Transplant 2009;24:338-41.
63. Wyne KL, Mora P. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocr Res* 2007;32(3-4):71-107.
64. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:56-65.
65. Yki-Jarvinen H, Ryysky L, Nikkila K. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.
66. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-62.
67. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260-5.
68. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabet Obes Metabol* 2006;8:58-66.
69. Massi-Benedetti M, Orsini-Federici M. Treatment of type 2 diabetes with combined therapy. What are the pros and cons? *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S131-S135.
70. Hipertensión arterial postrasplante renal. *Nefrología* 2009;29(Supl 3):1-23.
71. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
72. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003;290:2159-67.
73. Levin SR, Coburn JW, Abaira C, et al. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators. *Diabetes Care* 2000;23:1478-85.
74. Breyer JA, Bain RP, Evans JK, et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1996;50:1651-8.
75. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31:954-61.
76. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-32.
77. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
78. Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2092-8.
79. Ramesh Prasad GV, Joseph King S, Huang M, Nash MM, Zaltzman JS, Fenton SSA, et al. Reduced incidence of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors (statins). *Am J Transplant* 2004;4:1897-903.

La solidez de la experiencia

Confianza en la experiencia

CellCept[®]
micofenolato mofetilo

