



Original/*Síndrome metabólico; Diabetes*

Estudio y prevalencia de la diabetes mellitus postrasplante; análisis en un grupo de pacientes trasplantados renales

Rafael Fernández Castillo¹, Ruth Fernández Gallegos², José Luis Gómez Urquiza², Guillermo A. Cañadas de la Fuente¹, Rafael Jose Esteban de la Rosa² y María Pilar Peña Amaro³

¹Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Enfermería. ²Servicio de Nefrología Unidad de Hemodiálisis. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ³Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento Enfermería. España.

Resumen

Introducción: La aparición de la diabetes mellitus postrasplante (DMPT) entre los receptores renales se asocia con un mayor riesgo de fracaso del injerto y altas tasas de morbimortalidad. Minimizar el riesgo de DMPT es una prioridad para la mejora a largo plazo de las tasas de supervivencia.

Objetivos: Este estudio tiene como objetivo evaluar la prevalencia de DMPT en una población de paciente trasplantados renales, para identificar los factores de riesgo y evaluar el injerto y supervivencia de los pacientes.

Métodos: La muestras estuvo formada por 112 pacientes trasplantados renales, 69 hombres y 43 mujeres, trasplantados renales, que asistieron durante cinco años a la consulta postrasplante. Se analizaron como posibles factores de riesgo para DMPT: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), sobrepeso, hepatitis C, hipertensión, dislipemia, colesterol total (CT), triglicéridos en suero y terapia inmunosupresora (Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil y sirolimus), también se evaluó la prevalencia de episodios de rechazo agudo.

Resultados: La prevalencia de PTDM fue del 24,2%, frente a 85 pacientes (75,8%) con glucosa normalizada (PGN). Los pacientes con DMPT mostraron un IMC mayor, un porcentaje mayor de sobrepeso, dislipemias, niveles colesterol total, triglicéridos y se presento un mayor porcentaje de pacientes con PDMPT entre los que se administraron Micofenolato mofetil.

Conclusiones: Existe una alta incidencia de DMPT en receptores renales, la importancia del control de peso y de un seguimiento estricto para todos los factores de riesgo identificados, así como una minimización en las dosis de tratamientos inmunosupresores para prevenir la aparición de DMPT.

(Nutr Hosp. 2014;30:813-817)

DOI:10.3305/nh.2014.30.4.7652

Palabras clave: *Trasplante renal, Obesidad, Grado de Obesidad, Diabetes, Índice de Masa Corporal.*

Correspondencia: Dr. Rafael Fernández Castillo.
Universidad de Granada.
Facultad de Ciencias de la Salud, Campus de Ceuta.
C/ Cortadura del Valle SN. C.P. 51001. Ceuta, Spain.
E-mail: rafaelfernandez@ugr.es

Recibido: 1-VI-2014.
Aceptado: 21-VII-2014.

STUDY AND PREVALENCE OF POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS; ANALYSIS ON A GROUP OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Abstract

Introduction: The onset of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) among kidney recipients is associated with an increased risk of graft failure and high rates of morbidity and mortality. Minimize the risk of PTDM is a priority for improving long-term survival rates. Aims. This study aims to assess the prevalence of PTDM in a renal transplant patient population, to identify risk factors and assess the graft and patient survival.

Methods: The sample consisted of 112 renal transplant patients, 69 men and 43 women, renal transplant, who attended for five years post-transplant consultation. Were analyzed as potential risk factors for PTDM: age, sex, body mass index (BMI), obesity, VHC, hypertension, dyslipidemia, total cholesterol (TC), serum triglyceride and immunosuppressive therapy (cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus), also the prevalence of acute rejection episodes was evaluated.

Results: The prevalence of PTDM was 24.2%, compared with 85 patients (75.8%) with standard glucose (PGN). PTDM patients showed a higher BMI, a higher percentage of overweight, dyslipidemia, total cholesterol levels, triglycerides and performed a greater percentage of patients with PDMPT including Mycophenolate mofetil was administered.

Conclusions: There is a high incidence of PTDM in kidney recipients, the importance of weight control and strict adherence to all identified risk factors, as well as in minimizing the doses of immunosuppressive therapies to prevent the onset of PTDM.

(Nutr Hosp. 2014;30:813-817)

DOI:10.3305/nh.2014.30.4.7652

Key words: *Renal Transplantation, Obesity, Obesity Degree, Diabetes, Body Mass Index.*

Introducción

La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) es una complicación metabólica frecuente en los pacientes trasplantados renales, se asocia con una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular además de contribuir a reducir la supervivencia del injerto y del paciente^{1,2}. Sin embargo, la incidencia y la prevalencia de DMPT varía en los estudios según los criterios que se utilizan para diagnosticar la diabetes: uso o tipo de inmunosupresores, características del sujeto, edad, origen étnico, hepatitis C (VHC), infección y duración del tratamiento^{3,4}. Los principales factores de riesgo modificables son el tipo de tratamiento inmunosupresor y el sobrepeso⁵.

La diabetes mellitus postrasplante es un efecto adverso asociado al uso de corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus etc, así mismo inmunosupresores como el tacrolimus se asocia con el desarrollo DMPT durante el primer año postrasplante⁶. Los tratamientos con corticosteroides y azatioprina se han asociado con una incidencia de DMPT de un 46 %, actualmente, la incidencia de DMPT relacionada con los regímenes de corticosteroides y ciclosporina esta en un 20 % entre los receptores de trasplante renal⁷.

De acuerdo con algunos estudios, la supervivencia del injerto entre los pacientes diabéticos y no diabéticos después del trasplante fue del 71% y el 86% el primer año tras el trasplante, y del 54% y del 82 % durante el cuarto año tras el trasplante⁸. En otros estudios se menciona que el mecanismo dominante para el desarrollo de PTDM es la secreción deteriorada de insulina⁹. Otros estudios previos han incidido en las acciones diabetogénicas de ciclosporina y tacrolimus ya que ambos fármacos alteran la secreción de insulina, disminuye el contenido de insulina de las células β , y menoscaba la transcripción de la insulina¹⁰.

Este estudio tiene como objetivo evaluar la prevalencia de DMPT en una población de paciente trasplantados renales, para identificar los factores de riesgo y evaluar el injerto y supervivencia de los pacientes.

Material y método

Sujetos

Se recogieron datos de 119 pacientes trasplantados renales de ambos sexos que acuden de forma periódica a la consulta de Trasplante Renal en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorio y su participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta para su seguimiento y control. Definimos diabetes según los criterios de la OMS como: dos o más glucemias en ayunas ≥ 126 mg/dl, o una glucemia ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día. O Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa.

Se descartaron 7 pacientes diagnosticados de diabetes en la etapa pretrasplante; 112 pacientes trasplantados renales no diabéticos se incluyeron en el análisis. Las edades estaban comprendidas entre 18 y 74 años, 69 hombres y 43 mujeres que fueron seguidos durante 5 años. La tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y de laboratorio de la población de pacientes.

Metodos

Se analizaron como posibles factores de riesgo para DMPT: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), sobrepeso, hepatitis C, hipertensión, dislipemia, colesterol total (CT), triglicéridos en suero y terapia inmunosupresora (Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil y sirolimus), también se evaluó la prevalencia de episodios de rechazo agudo. La dosis de CsA, dividida en dos, se ajustó para obtener niveles valle entre 150-250 ng/mL en los primeros 6 meses de trasplante y posteriormente entre 100-150 ng/mL. La dosis de Tacrolimus, dividida en dos, fue ajustada para mantener niveles de 10-15 ng/mL en los primeros 3 meses tras el trasplante, y posteriormente entre 5-8 ng/ml. La dosis de MMF, repartida en dos dosis, osciló entre 1-2 gr/día. La dosis de sirolimus fue de 2mg/día

A todos los pacientes se realizaron mediciones coincidiendo con los controles analíticos establecidos en nuestra unidad (desde el 1º año hasta el 5º año) de: colesterol total y niveles de triglicéridos. Se analizaron valores por encima de 250mg/dL de Co-

Tabla I
Características de la muestra

	Valor
n	112
Edad	55,18 \pm 11,20
Sexo: Hombre/Mujer	70/49
IMC Kg/m ²	28,11 \pm 4,64
VHC (%)	15,7
Hipertensión (%)	92,4
Dislipemia (%)	57,1
Colesterol Total (>250 mg/dL) %	56,4
Triglicéridos (>200 mg/dL) %	41,1
Ciclosporina (%)	15,4
Tacrolimus (%)	24,6
Micofenolato Mofetil (%)	77
Sirolimus (%)	7
Rechazo (%)	32
Supervivencia del injerto (meses)	49

lesterol total y valores por encima de 200 mg/dL de triglicéridos

Se efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura. El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula: peso/talla², (Kg) / (m)² y se consideró sobrepeso un IMC ≥ 25 . A todos los pacientes se les recomendó antes del alta hospitalaria consumir 1.4 a 1.5 g / kg por día de proteína dieta de 30 a 35 calorías (kcal) / kg / día durante los primeros 3 meses después del trasplante renal así mismo los lípidos no debían representar más del 30% de la ingesta total de la dieta evitando el consumo de azúcares simples. Después de 3 meses, se les recomienda a los pacientes reducir el consumo de proteínas a 1 g / kg por día.

Analisis estadístico

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statics 20. Para comparar los grupos por edad peso e IMC se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney. Para valorar las diferencias entre grupos por género, VHC, hipertensión, dislipemia, colesterol total y tipo de inmunosupresión (Ciclosporina, tacrolimus, Micofenolato Mofetil y Sirolimus), rechazo agudo y supervivencia del injerto, se utilizó el estadístico X². Los resultados se expresan como frecuencias, porcentajes y media + desviación estándar (X \pm DS),

considerándose significación estadística con valores de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio se diagnosticó PTDM en 27 de 112 sujetos (24,2%), frente a 85 pacientes (75,8%) con glucosa normalizada (PGN).

Comparados con los pacientes que mostraron niveles normalizados de glucosa (PGN) (tabla 2), los pacientes con DMPT (PDMPT) mostraron un IMC mayor (30,22 \pm 4.03 y 27,54 \pm 4.60 $P=0.01$) y un porcentaje mayor de sobrepeso (95,5% frente y 72,5% $P=0.02$).

No hubo diferencias de edad, sexo, VHC ni prevalencia de hipertensión entre los PDMPT y aquellos con normalidad de glucosa. En cambio si se produce un mayor porcentaje de dislipemias en PDMPT (81,8% frente a 49,3% $P=0.002$), un mayor porcentaje de pacientes con niveles de colesterol total por encima de 250 mg/dL (65% frente a 55,4% $P=0.002$), y un mayor porcentaje de pacientes con niveles de triglicéridos por encima de 200 mg/dL (46,5% frente a 37% $P=0.002$). En cuanto al tratamiento inmunosupresor no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al uso de Ciclosporina, Tacrolimus o Sirolimus, si lo hubo en cambio en el uso de Micofenolato Mofetil, donde hubo un mayor porcentaje de pacientes con PDMPT (84,2% frente a 75,7% $P=0.001$). No hubo

Tabla II
Comparación entre pacientes trasplantados con Glucosa Normalizada (PGN), y pacientes que presentaron Diabetes Mellitus Postrasplante (DMPT).

	P.G N.	PDMPT	P
n	85	27	NA
Prevalencia	75,8	24,2	NA
Edad	53,38	43,10	NS
Sexo: Hombre/Mujer	52/33	17/10	NS
IMC Kg/m ²	27,54 \pm 4.60	30,22 \pm 4.03	$P=0.01$
VHC (%)	14,8	11,4	NS
Hipertensión (%)	91,3	95,5	NS
Dislipemia (%)	49,3	81,8	$P=0.007$
Colesterol Total (>250 mg/dL) %	55,4	65	0,002
Triglicéridos (>200 mg/dL) %	37	46,5	0,002
Ciclosporina (%)	13,1	22,2	NS
Tacrolimus (%)	24	26,5	NS
Micofenolato Mofetil (%)	75,7	84,2	0,001
Sirolimus (%)	3,6	4,1	NS
Rechazo (%)	18,6	18,2	NS
Media de Supervivencia del injerto (meses)	67	42	NS

diferencias significativas entre los grupos en cuanto al rechazo agudo o supervivencia del injerto

Discusión

En este estudio se observó una alteración de metabolismo de la glucosa en 24% de los pacientes, este resultado concuerda con otros estudio donde la prevalencia osciló del 20% al 53,6% dependiendo de la definición de diabetes y antecedentes de la población de estudio (edad, etnia)¹¹⁻¹³, aunque en nuestro estudio la edad no fue un factor determinante para el desarrollo de DMPT.

Se han identificado varios factores de riesgo modificables para el desarrollo de DMPT como son el sobrepeso (IMC ≥ 25 Kg/m²), el aumento del colesterol ≥ 250 mg/dL, Este hecho concuerda con estudios anteriores¹⁴⁻¹⁷ pero no concuerda con otros estudios¹⁸ donde no se encontraba relación directa con los niveles de triglicéridos ≥ 200 mg/dL .

En cuanto al sobrepeso algunos estudios¹¹ lo definieron como IMC ≥ 30 Kg/m², nosotros fijamos un punto de corte mas bajo (IMC ≥ 25 Kg/m²) según criterios de la OMS, como se describió anteriormente, hubo un aumento significativo en riesgo de desarrollar DMPT permanente en pacientes con sobrepeso, por lo que el sobrepeso puede llevar a una efecto negativo a largo plazo en el metabolismo de la glucosa. Lo ideal es lograr un índice de masa corporal < 25 , sin embargo, un objetivo más realista que ha demostrado ser beneficioso en el trasplante es una reducción de 5% – 10% del peso corporal durante un período de 6 meses con el consiguiente mantenimiento de pérdida de peso en años sucesivos^{19,20}. Numerosos informes han puesto de relieve el papel de tacrolimus en la aparición de DMPT²¹⁻²³, nosotros no hemos encontrado relación directa con su uso. Pero si con el uso de mofenolato mofetil lo que puede sugerir que este inmunosupresor también tiene efecto negativo en metabolismo de la glucosa y un diabetogénico.

Aunque no ha habido diferencias en la prevalencia de rechazo entre los dos grupos, hemos observado que la media de supervivencia en meses fue menor en el grupo sin alteraciones en la glucosa que PDMPT y aquene no tenga significación estadística si es de destacar debido a la menor duración del injerto.

En conclusión, nuestro estudio muestra una alta incidencia acumulada de DMPT en receptores renales, además se confirma la importancia del control de peso adecuado y de un seguimiento estricto para todos los factores de riesgo asociados con el desarrollo del metabolismo de la glucosa como son el colesterol y los triglicéridos, así como una minimización en las dosis de tratamientos inmunosupresores especialmente de Micofenolato mofetil para prevenir la aparición de DMPT.

Referencias

1. Demirci MS, Toz H, Yilmaz F, Ertlav M, Asci G, Ozkahya M, et al. Risk factors and consequences of posttransplant diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2010;24:E170–7.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178–85.
3. Gonzalez-Posada JM, Hernandez D, Bayes GB, Garcia PJ, Rivero SM. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl. 3):i57–61.
4. Gonzalez-Posada JM, Hernandez D, Genis BB, Tamajon LP, Perez JG, Maceira B, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant* 2006;20:650–8.
5. Hekmat R, Eshraghi H. Correlation of pretransplant hyperglycemia and delayed graft function in kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:147–52.
6. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, 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.
7. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:2019–24.
8. Mollar-Puchades MA, Malek-Marin T, Merino-Torres JF, Ramos-Escorihuela D, Sanchez-Plumed J, Pinon-Selles F. Diabetes mellitus after kidney transplantation: role of the impaired fasting glucose in the outcome of kidney transplantation. *J Endocrinol Invest* 2009;32:263–6.
9. Ossareh S, Naseem S, Faraji MA, Bahrami AM, Yousefnejad . Frequency and risk factors for posttransplant diabetes mellitus in Iranian renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009;41:2814–6.
10. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, et al. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40:1888–90.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178–85.
12. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Grogg GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 2005;80:945–52.
13. Ossareh S, Naseem S, Faraji MA, Bahrami AM, Yousefnejad A. Frequency and risk factors for posttransplant diabetes mellitus in Iranian renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009;41:2814–6.
14. Gonzalez-Posada JM, Hernandez D, Bayes GB, Garcia PJ, Rivero SM. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl. 3):i57–61.
15. Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, Jacob CK. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:164–71.
16. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Midtvedt K, Aakhus S, Stenstrom J, Morkrid L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1047–52.
17. Kang ES, Kim MS, Kim CH, et al. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation* 2009;88:693–698.
18. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005;79(1):108–115.
19. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Associations of pre-transplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1463–1473.

20. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:898-905.
21. Demir E, Paydas S, Erken U. Comparison between spousal donor transplantation treated with anti-thymocyte globulin induction therapy and, living related donor transplantation treated with standard immunosuppression. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014 May-Jun;25(3):520-3.
22. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008:1776-1781.
23. Thoma B, Grover VK, Shoker A. Prevalence of weight gain in patients with better renal transplant function. *Clin Nephrol* 2006;65:408-14.