

**DIABETES EN PACIENTES QUE RECIBEN TRASPLANTES DE
ÓRGANOS**

DIVA CRISTINA CASTRO MARTINEZ

**UNIVERSIDAD NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA CLÍNICA**

**BOGOTÁ D. C.
JULIO DE 2010**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por la investigadora en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos a:

Universidad del Rosario
Fundación Cardio-Infantil de Bogotá
Dr. Alex Valenzuela Rincón
Dr. Alberto Francisco Vélez Van Meerbeke

Guía de Contenido

Introducción	8
Marco teórico	9
Justificación	21
Descripción del problema	22
Objetivos	23
Aspectos metodológicos	
Tipo de estudio	24
Población de referencia	24
Criterios de inclusión y exclusión	25
Variables	25
Técnica de recolección de la información	26
Materiales y métodos	27
Aspectos estadísticos	27
Aspectos éticos	28
Resultados	29
Discusión	35
Recomendaciones	45
Conclusiones	46
Referencias bibliográficas	48
Anexos	58

Lista de Tablas y Figuras

Tabla 1. Características demográficas generales	29
Tabla 2. Comparación de variables continuas entre diabetes y grupo control	31
Tabla 3. Razón de disparidad de los factores de riesgo en Diabetes post-trasplante	33
Figura 1. Factores de riesgo para diabetes post-trasplante	45

Resumen

Introducción: La diabetes post-trasplante es una complicación común luego de trasplantes y se considera asociada con factores que varían en cada población.

Metodología: con un estudio de casos y controles retrospectivo, se evaluó los pacientes trasplantados en la Fundación Cardio-infantil, con seguimiento hasta 3 años, para analizar la asociación de diabetes post-trasplante con edad, sexo, raza, índice de masa corporal, tiempo de evolución, tipo de trasplante, tipo de donante, diagnóstico previo, antecedente de diabetes familiar, hepatitis C, glucosa previa, colesterol, triglicéridos y esquema de inmunosupresión.

Resultados: en 53 pacientes, se reportó una frecuencia de diabetes post-trasplante de 11.3%, solo se encontró asociación con la glucemia pre-trasplante anormal OR 1.79 y el uso de ciclosporina A OR 0.84. **Conclusión:** el comportamiento observado en estos pacientes difiere de otras poblaciones con trasplante, debe confirmarse con estudios posteriores.

Claves: Trasplante, diabetes post-trasplante, inmunosupresión, factores de riesgo.

Abstract

New-onset diabetes after transplantation is a common complication of solid-organ transplantation. The associations between age, gender, body weight, transplant type, diagnosis, family history of diabetes, triglycerides, cholesterol, glucose, hepatitis C virus infection, and immunosuppressive therapies and NODT should be evaluated in each population. The aim of this study was to evaluate the risk factors for post transplantation diabetes. Methods: I retrospectively studied 53 patients who had received a transplant. The follow-up period was 3 months to 3 years. Results: 11.3% patients developed diabetes. The risk factor significantly associated with the development of diabetes were glucose pretransplant OR 1.79 and cyclosporin A 0.84. Conclusions: glucose pretransplante and cyclosporin A were associated with the greatest risk for developing new-onset diabetes after transplantation. The behavior observed in these patients with transplant should be confirmed with later studies.

Keywords: Transplant, diabetes, immunosuppression, factors risk

Introducción

El trasplante de órganos representa un valioso recurso médico, que permite salvar la vida o recobrar el estado de salud a pacientes con enfermedades irreversibles potencialmente letales. No obstante, la preservación del órgano trasplantado requiere de diversos tratamientos que impiden el rechazo por el sistema inmunológico del paciente, y favorecen la recuperación de la funcionalidad perdida. El seguimiento del curso clínico en estos casos, ha demostrado complicaciones asociadas tanto a la respuesta sistémica natural del individuo receptor, como a los medicamentos empleados para preservar el trasplante. Las alteraciones endocrinológicas son las segundas más frecuentes, luego de las inherentes a la intervención quirúrgica en sí.

Luego de la implementación de programas de trasplantes de órganos en nuestro país, el número de pacientes sometidos a estos y su sobrevivencia ha crecido en forma notable. Según informes de la Red Nacional de Trasplantes, en Colombia, se están realizando en promedio 200 trasplantes anuales y cerca de 3000 personas esperan recibir un órgano próximamente. Esto constituye un reto cada vez mayor para el gremio médico responsable de la atención de estos pacientes, puesto que las entidades endocrinológicas presentan prevalencias hasta de 50% en estudios como el de Montori (1). Las alteraciones más reportadas son: diabetes secundaria, dislipidemia, osteoporosis, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo.

Los factores asociados con estas complicaciones deben ser caracterizados en cada país, debido a la variabilidad poblacional. En Colombia, no existe aún una descripción de estos aspectos, que sirva de referente para los diferentes grupos dedicados al manejo de pacientes con trasplantes de órganos. Un estudio de índole observacional retrospectivo realizado por Kasiske durante 2003 (2) inició la descripción de estos factores y permitió realizar evaluaciones analíticas que contribuyeron al diseño del Consenso sobre diabetes post-trasplante actualmente vigente.

La realización de un estudio específico sobre diabetes como complicación endocrinológica secundaria al trasplante de órganos, desarrollado inicialmente en un centro hospitalario de relevancia en el contexto nacional como la Fundación Cardio-Infantil de Bogotá pretende aportar al conocimiento actual de esta patología en nuestro país.

Marco Teórico

Históricamente se describe el trasplante de tejidos desde el año 35000 AC, en civilizaciones como la egipcia y la hindú (3), pero sólo se habla de trasplante de órganos viable a partir de la segunda mitad del siglo XX, gracias a avances científicos como el desarrollo de técnicas quirúrgicas depuradas y los medicamentos moduladores de la respuesta inmunológica, tales como corticoesteroides y ciclosporina. El primer trasplante reportado fue de riñón y se realizó en el Meter Bent Brigham Hospital de Boston en 1951, a ese, siguió un gran número de ensayos para trasplante de: diente, córnea, hígado y glándulas endocrinas. Históricamente es de especial interés el primer trasplante cardíaco humano, realizado por Christian Barnard en Ciudad del Cabo en 1967.

En Colombia, el primer informe corresponde a cinco trasplantes renales realizados en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá por los doctores Carvajal, Revollo y Gómez en 1964. Posteriormente se realiza el primer trasplante renal de donante vivo en Medellín en 1973, por los doctores Borrero, Velásquez, Escobar y Arango del grupo del Hospital San Vicente de Paúl y la Universidad de Antioquia. En el país, al igual que en el ámbito mundial, el número de grupos de trasplantes y pacientes es cada vez mayor y los trasplantes más frecuentemente realizados son los de: riñón, córnea, hígado, médula ósea, corazón y pulmón; y con menor frecuencia: hueso, riñón-páncreas, intestino delgado por informe de la Red Nacional de Trasplantes (4).

La principal complicación post-trasplante es el rechazo del trasplante, cuando este es superado, la supervivencia a dos años es del 80% y la supervivencia total esperada supera los 10 años (Scientific Registry of Transplant Recipients Nacional Transplant Statistics, USA 2006). Sin embargo, cada tipo de trasplante tiene diferencias en morbilidad y mortalidad, por ejemplo, la supervivencia al año luego de trasplantes de riñón, hígado, corazón y pulmón es de 95, 86, 87 y 84% respectivamente (5). Los mecanismos mediante los cuales se produce el rechazo y los efectos de los medicamentos empleados para su control, son tratados previamente en revisiones específicas publicadas por Halloran en 2004 y Mannon en 2008.

En el periodo post-trasplante, las complicaciones de mayor prevalencia son en orden descendente: osteoporosis, dislipidemia, diabetes y obesidad (6).

Las complicaciones endocrinológicas luego del trasplante de médula ósea son distintas a las de órganos sólidos, porque se relacionan básicamente con la irradiación corporal total administrada antes del trasplante, las mas informadas en los pacientes son: falla gonadal primaria: ovárica en 95% y testicular en 47%, disfunción tiroidea en 47% incluyendo: tiroiditis crónica, síndrome de T3 bajo, hipertiroidismo transitorio e hipotiroidismo subclínico, deficiencia de hormona del crecimiento en 27% y finalmente insuficiencia suprarrenal en 10%. Adicionalmente, se encuentra diferencia estadísticamente significativa cuando se presenta rechazo crónico, pero tanto los cambios inmunológicos, como los inmunosupresores empleados son similares que en otros trasplantes, por eso, el comportamiento diferente se atribuye a la radio-ablación previa al trasplante y a mayor susceptibilidad en edades tempranas (7, 8, 9, 10, 11, 12). Un carácter reversible se presenta en algunas complicaciones, como hipogonadismo central (90%) e hiperprolactinemia (40%) en pacientes con cirrosis y falla renal, los cuales se corrigen en un periodo relativamente corto después del trasplante de hígado y riñón, sin que medie deferencia en las terapias inmuno-moduladoras (13, 14, 15).

Por otra parte, el trasplante de córnea y hueso es diferente al de los otros órganos, esto ha sido relacionado con la característica de estructura avascular de la córnea, que le confiere un comportamiento inmune especial sin riesgo de rechazo. De igual manera, el tejido óseo se diferencia en la respuesta inmunológica de los órganos sólidos.

La revisión específica de diabetes post-trasplante que se realiza a continuación, permite centrar la atención en la entidad de mayor relevancia en los pacientes que se evaluarán en el presente estudio.

1. Diabetes Mellitus de inicio Post-trasplante

La diabetes mellitus de inicio post-trasplante (DMPT) se define según la recomendación del Consenso Internacional (16) como la presencia de hiperglucemia mayor a 200 mg/dl con descompensación clínica ó el reporte repetido de glicemia basal mayor a 126 mg/dl, una

hemoglobina glucosilada mayor a 6.5 % ó el requerimiento de insulina y/o hipoglucemiante oral por mas de 3 meses, durante los 6 primeros meses luego del trasplante. La incidencia de la diabetes post-trasplante se reporta en rangos entre 2 y 53%, básicamente por la falta de unanimidad en la definición antes del consenso de 2003 y la variación en el tiempo de seguimiento post-trasplante. Se conoce actualmente que la presentación de esta entidad se incrementa con el tiempo de seguimiento, tal como lo demuestra el reporte de Medicare de Estados Unidos, luego de seguimiento a 11.659 pacientes trasplantados hasta el año 2003, con prevalencia de 9.1, 16 y 24% a los 3, 6 y 36 meses respectivamente (2).

La diabetes post-trasplante, resulta del imbalance entre la producción de insulina por las células β pancreáticas, la producción de glucosa en condición basal y su disponibilidad post-ingesta, estos aspectos son condicionados por factores individuales propios y adquiridos, así como por condiciones específicas del trasplante. Entre estos aspectos se detallan los siguientes: alteración del metabolismo insulínico, ganancia de peso y obesidad, inmunosupresión y la infección por VHC (17).

La insulina secretada es metabolizada tanto en el hígado (50% de la producción en el primer paso hepático de la circulación entero-hepática) como en el riñón (metabolismo en lecho vascular renal importante), la disfunción de estos órganos, se caracteriza por una reducción en el metabolismo insulínico propio y probablemente periférico, además de la reducción consecuente de los requerimientos de insulina, por lo tanto, la restauración funcional de estos órganos determina un potencial incremento en la demanda de producción insulínica independiente de la modulación en la sensibilidad tisular a la insulina (18, 19).

La ganancia de peso es muy frecuente luego de trasplantes de órganos, se relaciona con el efecto de glucocorticoides, cambios en la respuesta inflamatoria sistémica y mejoría en el estado general de salud que incrementa el apetito y la ingesta. Durante la ganancia de peso se empeora la sensibilidad tisular a la insulina, fenómeno que mejora con la reducción de peso.

Los medicamentos empleados en la inmunosupresión post-trasplante producen hiperglucemia por diversos mecanismos, los inhibidores de calcineurina: tacrolimus y ciclosporina reducen el

crecimiento y función de las células beta lo que resulta en una reducción en la secreción de insulina (20, 21). Los glucocorticoides incrementan la producción hepática de glucosa y reducen la sensibilidad periférica a la insulina, eventos que mejoran con la reducción de las dosis suprafisiológicas empleadas, se cuestiona el papel de las dosis ≤ 5 mg de prednisolona por no demostrarse reducción en diabetes post-trasplante, ganancia de peso, dislipidemia e hipertensión arterial con el retiro temprano de este medicamento (22, 23, 24). Por último, los inhibidores de señales de proliferación tales como sirulimus y everolimus presentan similares efectos a los de ciclosporina A: toxicidad de célula beta, resistencia hepática a la insulina y resistencia periférica, favoreciendo el depósito ectópico de triglicéridos; acciones todas diabetogénicas, con expresión clínica representada en los estudios clínicos sobre los fenómenos metabólicos de estos medicamentos (25, 26, 27).

Los mecanismos mediante los cuales la infección por virus de la hepatitis C se relaciona con el desarrollo de diabetes en la población general, incluyen: la alteración de la señalización post-receptor de insulina y el efecto citopático de la célula β pancreática. La exposición a tacrolimus, representa un riesgo mayor de desarrollo de diabetes post-trasplante en presencia de VHC (28, 29, 30).

La presentación de diabetes post-trasplante varía según el tipo de trasplante, se ha informado en 10.32% al año en 15.309 pacientes con trasplante renal (17), 13.9% transitoria y 36.9% persistente en 778 pacientes con trasplante hepático (31) y 10.85% al año con trasplante cardíaco (32, 33). Se reconocen varios mecanismos en el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes post-trasplante, entre ellos: reducida oxidación de ácidos grasos, acumulación lipídica intracelular y disfunción mitocondrial; estos usualmente se han relacionado con el uso de inmunosupresores, pero puede asociarse también con condiciones genéticas predisponentes y mediadores inflamatorios como las citocinas (34). No obstante, se ha informado que hasta el 74% de la variabilidad en la incidencia de diabetes post-trasplante, se debe al esquema inmunosupresor post-trasplante empleado (35).

La diabetes post-trasplante tiene vital importancia en la evolución de los pacientes, debido a que su presencia incrementa riesgos como los de: rechazo y pérdida del trasplante, deterioro funcional

a largo plazo, infección, reducción de la supervivencia del receptor por enfermedad cardiovascular, documentada tanto en hombres (riesgo relativo 2.8) como en mujeres (riesgo relativo 5.4). El riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en esta población es de 20.8 (36, 37).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de diabetes post-trasplante, adicionales al uso de inmunosupresores (38) e infección por virus de hepatitis C (39, 40) incluyen: historia familiar de diabetes mellitus, raza afroamericana o latina, edad mayor a 40 años, otros componentes del síndrome metabólico y obesidad.

La historia natural de la diabetes post-trasplante, muestra similitud con la diabetes mellitus tipo 2 en aspectos como su inicio insidioso, un período preclínico que puede ser prolongado, la reversibilidad de la hiperglucemia durante semanas a meses para luego reaparecer, las manifestaciones clínicas y la asociación con mayor riesgo para enfermedad cardiovascular. Estas condiciones justifican la búsqueda activa precoz de diabetes post-trasplante para brindar un manejo oportuno (41).

Complicaciones Mayores relacionadas con hiperglucemia post-trasplante

Complicación	Condición Asociada
Disfunción/ pérdida del trasplante	Rechazo (inmunosupresión insuficiente por reducción de terapias) Injuria hepática acelerada (receptores de hígado con infección por VHC) Nefropatía diabética (receptores de riñón) Vasculopatía del injerto cardiaco (receptores de corazón) Muerte Obesidad
Enfermedad Cardiovascular	Hipertensión Ganancia de peso - obesidad Síndrome metabólico Vasculopatía del injerto cardiaco (receptores de corazón)
Infección	Infecciones oportunistas (receptores de hígado infectados VHC?) Incremento del rechazo debido a pérdida del control de inmunosupresión

Modificado de Bloom en Transplantation Reviews 22 (2008) 39–51

Los criterios diagnósticos de la diabetes post-trasplante se ajustan a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Diabetes (IDFA) y el Colegio Americano de Endocrinólogos Clínicos (AAEC), en los cuales se emplea la hiperglucemia significativa (>200 mg/dl) con descompensación clínica aguda ó el valor de glucemia preprandial (>126 mg/dl) y prueba de tolerancia a la glucosa oral positiva (> 200 mg/dl a las 2 horas) en dos mediciones, para diagnosticar tanto diabetes como intolerancia a la glucosa. Actualmente se reconoce una mayor sensibilidad de la prueba de tolerancia a la glucosa para detección riesgo cardiovascular que la de la glucosa en ayunas.

El seguimiento recomendado (42) incluye los siguientes puntos:

1. Durante la evaluación pre-trasplante:
 - Historia clínica completa en busca de factores de riesgo conocidos, antecedentes de diabetes familiar y obesidad
 - Medición de glucemia basal y considerar test de tolerancia a la glucosa con valores inferiores a 126 mg/dl
 - Perfil lipídico basal
 - En el caso de pacientes con falla hepática o renal, tener en cuenta la presencia de resistencia a la insulina propia de estas patologías
2. Individualización de la terapia inmunosupresora según el riesgo detectado
3. Monitorización inicial post-trasplante:
 - Glucemia semanal durante el primer mes
 - Glucemia a los 3, 6 y 12 meses
 - Glucemia anual posteriormente
4. Monitoreo para pacientes que desarrollan diabetes post-trasplante:
 - Glucemia basal
 - Automonitoreo con glucometría regularmente
 - Hemoglobina glucosilada cada 3 meses
 - Perfil lipídico, microalbuminuria anual
 - Evaluación para complicaciones diabéticas: neuropatía, retinopatía, enfermedad arterial periférica anual, pie diabético

El manejo de la diabetes post-trasplante se ajusta a las recomendaciones de la ADA para manejo de pacientes con diabetes tipo 2, con objetivo en glucosa preprandial de 100 mg/dl, 2 horas postprandial menor a 140 mg/dl y HbA1c \leq 6.5% (43, 44). En presencia de hiperglucemia aguda (>360 mg/dl), que usualmente se presenta durante el primer mes, con la administración de dosis altas de corticoesteroides, se recomienda el empleo de insulina y el manejo en cuidado crítico hasta su estabilización, procurando metas de glucemia entre 90 y 110 mg/dl, para evitar complicaciones agudas por hipoglucemia.

El manejo de la hiperglucemia crónica siempre debe incluir el manejo no farmacológico, con modificaciones dietarias, reducción de peso en caso de sobrepeso (objetivo mínimo de 5 a 10% del peso) implementando programas de ejercicio supervisado, y la suspensión del tabaquismo. Las medidas farmacológicas incluyen la reducción de corticoesteroides cuando sea posible, incluso, el reemplazo de los inhibidores de calcineurina tipo tacrolimus debido a su relación con el desarrollo de diabetes post-trasplante (RR 1.53), (45). Para los valores de glucemia que superan los 250 mg/dl, se recomienda el inicio de medicamentos hipoglucemiantes orales: biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinedionas y netiglinidas, con dosis bajas y ajustes periódicos cada 1 a 2 semanas, hasta lograr una meta de HbA1c de 6.5%.

La elección del medicamento debe corresponder a la condición específica e individual del paciente, por eso, la metformina considerada el principal fármaco por sus efectos metabólicos hepáticos, en perfil lipídico y fenómenos protromboticos, debe ser reemplazada en presencia o riesgo significativo de: acidosis metabólica, disfunción renal (creatinina mayor a 1.5) o hepática, hipoglucemia o en adultos mayores; debido al riesgo de acidosis láctica (46). La droga de primera línea debería ser una netiglinida, secretagogo, con efecto en la primera fase de secreción de insulina y en el control de hiperglucemia post-prandial, eficiente en reducción en HbA1c y con menor riesgo de hipoglucemia (47). Con las sulfonilureas hay riesgo de hipoglucemia por falla del injerto, falla renal y cardiaca; su papel en el manejo de diabetes tipo 2, se limita a los casos en los que hay conservación de mínimo 20% en el funcionamiento de las células β pancreáticas (48). Finalmente, el uso de tiazolidinedionas ha sido estudiado en pacientes con trasplante de órganos sólidos con buena respuesta (reducción 1 a 1.5% en HbA1c) y seguridad

clínica, que incluye modificaciones en el metabolismo lipídico en pacientes sin falla cardiaca avanzada (49), no obstante, luego de los cuestionamientos a la seguridad de su empleo realizados por Nissen en 2007 al relatar incremento del 43% en la presentación de infarto agudo del miocardio entre los pacientes que empleaban rosiglitazona, se recomienda no administrar estos fármacos en presencia de antecedente de enfermedad cardiovascular (50).

Cuando la monoterapia no alcanza el control adecuado, se recomiendan las combinaciones de fármacos, considerando siempre las posibles interacciones. Se pueden emplear dos fármacos orales con mecanismos de acción diferentes, hipoglucemiante oral mas insulina o insulina como monoterapia, recordando que ninguno de estos esquemas tiene aún evaluación específica en pacientes trasplantados. Los inhibidores de la α -glucosidasa no han sido evaluados en pacientes con trasplantes pero pueden representar una alternativa en la terapia combinada (51).

Se informa necesidad de manejo con insulina (como la más potente opción para el control de la hiperglucemia) en el 40% de los pacientes, especialmente en el periodo post-trasplante temprano (52). Para el mantenimiento, se recomienda la aplicación de los esquemas con monodosis de insulinas intermedias y de larga acción (NPH, glargina y detemir) que permite el control de la producción hepática de glucosa y la resistencia periférica a la insulina cuando no hay respuesta a hipoglucemiantes orales, al igual que la implementación de insulinas de rápida acción (regular, lispro, glulisina y aspart) para el manejo de las hiperglucemias post-prandiales (53, 54).

Las terapias basadas en incretinas (inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV y análogos de péptido 1 similar a glucagón GLP 1), emergentes en el control de la diabetes, no se han evaluado en pacientes con trasplantes, pero se presentan con altas expectativas por beneficios tanto en regeneración, como preservación de islotes pancreáticos (especialmente exenatide) y beneficio en la reducción de peso (55).

La evaluación para dislipidemia concomitante, se recomienda por el Programa Nacional de Educación y Control del Colesterol en Norteamérica, e incluye manejo nutricional respectivo y medicación con estatinas para valores superiores a 130 mg/dl de colesterol LDL (56). Aún no se han identificado los valores de presión arterial seguros en pacientes trasplantados con diabetes post-trasplante, actualmente se sigue la recomendación del último Joint Committee para control

de la hipertensión que establece un valor menor o igual a 130/80 mmHg en pacientes diabéticos (57).

2. Drogas Inmuno-moduladoras

Las drogas empleadas en la inmunomodulación post-trasplante se dividen clásicamente en tres grupos: los glucocorticoides, los medicamentos de molécula pequeña y las moléculas proteicas. En el grupo de molécula pequeña, están los de unión a inmunofilinas: anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus), inhibidores del receptor rapamicina (sirolimus y everolimus), inhibidores de síntesis de nucleótidos (micofenolato, mizoribine, leflunomide) y antimetabolitos como azatioprina. Entre las moléculas proteicas están: anticuerpos depletantes (anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales anti CD3: muromonab, CD52: alemtuzumab y CD20: rituximab), los anticuerpos no depletantes: anticuerpos monoclonales anti CD25 (daclizumab y basiliximab), las proteínas de fusión: CTLA-4 y la globulina inmune intravenosa. De este grupo de sustancias, se revisan en detalle las empleadas actualmente en los protocolos de inmunosupresión en el país. Los anticuerpos monoclonales tanto depletantes como no depletantes, no se asocian con cambios endocrinológicos excepto muromonab excluido de los protocolos por precipitar diabetes post-trasplante (58).

Corticoesteroides

Son el grupo de fármacos inmunosupresores de mayor uso a nivel mundial. Su mecanismo de acción es la unión a receptores citosólicos y proteínas de respuesta aguda, que bloquea la transcripción de citocinas como: Interleukinas 1, 2, 3, 6, factor de necrosis tisular α , interferón γ , activador de proteína 1 y factor nuclear κB (58); así interfieren con la activación del sistema monocito-macrófago, encargado de la presentación de antígenos y la respuesta inmunitaria. Con dosis altas, también se presentan efectos independientes de receptor.

Los cambios resultantes en los diferentes tejidos son dependientes de dosis, e incluyen: depresión de la formación ósea, alteración en el metabolismo del calcio e hiperparatiroidismo secundario, disminución en la secreción de insulina por efecto tóxico directo en la célula β pancreática e incremento en la resistencia periférica a la insulina, con lo cual producen hiperglucemia, alteración del metabolismo lipídico, elevación de las resistencias vasculares

periféricas y aterosclerosis acelerada, inhibición de los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal y gonadal, retención hidrosalina, mayor susceptibilidad a infecciones, deficiente reparación de tejidos y desarrollo de cataratas, entre los efectos mas frecuentes (59).

En el manejo de pacientes trasplantados se emplean grandes dosis de prednisolona (≥ 1 mg/kg/día) y metilprednisolona en las etapas agudas, con sostenimiento prolongado de dosis que oscilan entre 5 y 30 mg diarios, dependiendo del tipo de trasplante y la respuesta individual del paciente.

Azatioprina

Derivado de 6-mercaptopurina, fue uno de los primeros medicamentos empleados en trasplantes, desarrollado por Gertrude Elion y George Hitchings (58). Mediante la liberación de 6-mercaptopurina, es convertido en 6-tioinosina-5'-monofostato y luego en nucleótido tioguanina, que altera la producción de purinas, bloqueando la síntesis de RNA y DNA, necesaria en la división y proliferación celular involucradas en la respuesta inmune. Un posible mecanismo adicional incluye la co-estimulación en las señales apoptóticas. Su acción ocasiona freno medular, macrocitos, toxicidad hepática (ictericia), anemia y alopecia. Las dosis usualmente suministradas son 1.5 a 2.0 mg/kg/día, generalmente en asociación con otros medicamentos inmunosupresores (60).

Ciclosporina

El péptido de origen fúngico: 11-aminoácido cíclico del *Tolypocladium inflatum*, se liga a ciclofilina (proteína inmunofilina) que inhibe la vía de la calcineurina-fosfatasa por la formación de un complejo heterodímero con un receptor citoplasmático y calcineurina A y B, calmodulina y calcio; este complejo bloquea la transcripción de mRNA para interleukina 2 y otras citocinas proinflamatorias, inhibe la proliferación de linfocitos T que intervienen en la respuesta inmune junto con los monocitos-macrófagos (61). Por su acción en las vías intracelulares de señalización produce también: interferencia en las concentraciones de calcio celular, la secreción de insulina, desarrollo de hipertensión, dislipidemia, nefrotoxicidad, síndrome hemolítico-urémico, neurotoxicidad, hirsutismo e hipertrofia gingival. Adicionalmente, ocasiona inhibición de la actividad osteoclástica inducida por parathormona, 1-25-dihidroxi-vitamina D y prostaglandina

E, produciendo osteopenia de recambio alto, con osteocalcina elevada (62). Los efectos son dosis dependiente y revierten con la suspensión del medicamento.

Tacrolimus

Macrólido fúngico (*Streptomyces tsukubaensis*) que se une a la inmunofilina FKBP12, complejo que inhibe la vía calcineurina-fosfatasa, produciendo los efectos detallados para la ciclosporina, con mayor capacidad inmunosupresora y diabetogénica, pero menor incidencia de hipertensión, dislipidemia, hirsutismo y dermatopatías (63, 64). Los cambios producidos en el metabolismo óseo, de un modelo animal de casos y controles fueron: supresión de la osteocalcina sérica (marcador de formación ósea), elevación de piridolina y deoxipiridolina en orina (marcadores de resorción ósea), incremento en calciuria con nivel normal de calcio sérico, incremento en PTH y finalmente adelgazamiento trabecular óseo, cavidades medulares mas anchas y volumen tisular óseo disminuido (65).

Micofenolato mofetil

Pro-droga derivada de hongos *Penicillium*, libera ácido micofenólico, este inhibe la deshidrogenasa inosina monofosfato, enzima clave en la síntesis de purinas (66, 67). Su desarrollo se basó en la inmunodeficiencia aislada encontrada en los errores congénitos de la vía enzimática. Tiene mayor potencia para evitar el rechazo del trasplante y un menor riesgo cardiovascular. Produce otros efectos en menor proporción: supresión de la médula ósea (anemia y leucopenia), gastrointestinales (principalmente diarrea), incremento de enfermedad por citomegalovirus y al parecer actividad anti-pneumocystis (68).

Sirulimus

Macrólido fúngico (*S. hygroscopicus* de Rapa Nui), junto con everolimus se une a FKBP12 formando un complejo, que inhibe al receptor de rapamicina bloqueando la respuesta a citokinas y la activación del ciclo celular (58, 69). Sus principales efectos tóxicos no inmunes incluyen: hiperlipidemia, trombocitopenia y alteración en la cicatrización; menos frecuentemente necrosis tubular aguda renal, reducción de testosterona, proteinuria, úlceras orales, lesiones cutáneas, neumonitis y enfermedad intersticial pulmonar. Sirulimus se ha combinado con ciclosporina, con incremento de nefrotoxicidad, síndrome hemolítico urémico e hipertensión, reversible con el retiro del segundo inmunosupresor y mínimo incremento del porcentaje de rechazo (70). En el

manejo de trasplantes de islotes pancreáticos, se ha combinado con tacrolimus (protocolo de Edmonton) logrando reducir la toxicidad en los islotes, pero al parecer se preserva y potencializa el potencial nefrotóxico (71). Sirolimus y everolimus pueden tener efectos antineoplásicos y protectores vasculares (72, 73), por eso, actualmente representa una de las alternativas más eficientes para preservar la viabilidad de los trasplantes, especialmente de riñón y corazón (74).

Justificación

Los pacientes con enfermedades terminales a quienes no es posible realizar el trasplante del órgano afectado, presentan una mortalidad general que alcanza el 11.4% anual. Por esta razón, en el mundo se realizan más de 40.000 trasplantes al año y cerca de 150.000 personas se encuentran en lista de espera para recibir un órgano que les salve la vida, este número, crece hasta un 15% cada año (36).

En Colombia la situación es similar, hasta el año 2005, se habían realizado más de 3000 trasplantes renales y 400 trasplantes cardiacos. Durante la última década, en Bogotá se practicaron cerca de 1000 trasplantes, y en Medellín 50 trasplantes/año de hígado y 25 trasplantes/año de médula ósea. Para febrero de 2007, cerca de 3000 personas permanecía en lista de espera, y el 50% mueren antes de lograr ser trasplantadas. Esta situación, justifica plenamente los crecientes esfuerzos por mejorar las posibilidades de manejo para dichos pacientes; pero, con el aumento de personas sometidas a trasplantes, se incrementa el número de complicaciones endocrinológicas asociadas. El mejoramiento de la sobrevida en esta población, se ve impactado negativamente, por incremento del riesgo cardiovascular atribuible a diabetes y dislipidemia secundarias.

Solo con el adecuado conocimiento epidemiológico de los factores propios a la población colombiana se espera mejorar el manejo de estas patologías e implementar un sistema de prevención, diagnóstico precoz y medidas terapéuticas específicas para cada patología, procurando un mejor uso de las ayudas clínicas y paraclínicas actualmente disponibles en el medio.

La motivación para adelantar el estudio de incidencia de complicaciones endocrinológicas en una población de pacientes trasplantados tiene por finalidad contribuir en este campo.

Descripción del Problema

Diabetes es una complicación endocrinológica frecuente en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos, esta entidad se asocia con factores tales como edad, tipo de trasplante, índice de masa corporal, glucemia previa y tipo de inmunosupresión empleada. Disponer de información específica en estos aspectos, facilita los procesos de selección de pacientes así como la posibilidad de explorar alternativas terapéuticas, que representen un mejor control clínico de los pacientes que sufren esta patología altamente incapacitante, en quienes, un incremento en su sobrevida debe ir de la mano con el mejoramiento de sus condiciones de salud posteriores.

La necesidad de utilizar protocolos de inmunosupresión para evitar el rechazo del trasplante y mejorar así la sobrevida del receptor, presenta efectos secundarios que se superponen a los cambios subyacentes por enfermedades crónicas, por eso, es necesario caracterizar el comportamiento de los efectos en los diferentes fármacos inmunosupresores, así como de las condiciones previas, que determinan la presentación o progresión de las complicaciones endocrinológicas.

Actualmente se cuenta con un protocolo de manejo para la diabetes de inicio post-trasplante de aceptación internacional, que requiere ser evaluado en los pacientes colombianos, para consolidar pautas de manejo propiamente dichas. La diabetes post-trasplante es considerada responsable de por lo menos el 60% de las potenciales complicaciones médicas del paciente trasplantado, por eso sobre ella se enfoca inicialmente la investigación en el campo (2, 3).

El interés del presente estudio es responder los interrogantes: ¿Cuál es la frecuencia de presentación de diabetes en la Fundación Cardio-Infantil de Bogotá, durante el periodo 2005 y 2007?, ¿Hay asociación entre la presentación de diabetes post-trasplante con los factores edad, sexo, índice de masa corporal, tipo de trasplante, diagnóstico pre-trasplante, tiempo de evolución del trasplante, antecedente familiar de diabetes, anticuerpos contra HVC, glucosa, colesterol, triglicéridos, o tipo de inmunosupresión empleada?.

Objetivos

Objetivo General

Analizar la relación entre diabetes y algunos de los factores de riesgo para su desarrollo, en los pacientes que reciben trasplantes de órganos en la Fundación Cardio-Infantil de Bogotá.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes sometidos a trasplantes.
- Describir la frecuencia de diabetes en los pacientes sometidos a trasplantes, en el periodo evaluado.
- Analizar la asociación entre la presentación de diabetes post-trasplante con edad, sexo, raza, índice de masa corporal, tipo de trasplante, tiempo de realizado el trasplante, tipo de donante, diagnostico pre-trasplante, esquema de inmunosupresión, antecedente de diabetes familiar, exposición al virus de hepatitis C, glucosa sérica pre-trasplante, colesterol total sérico, triglicéridos séricos y esquema inmunosupresor empleado.

Aspectos Metodológicos

1. Tipo de estudio

Se realiza un estudio de casos y controles, para evaluar la asociación de diabetes post-trasplante con los factores: edad, sexo, índice de masa corporal, tipo de trasplante, tiempo de evolución, diagnóstico pre-trasplante, tipo de donante, antecedente familiar de diabetes, glucosa pre-trasplante, colesterol y triglicéridos, anticuerpos contra HVC y esquema de inmunosupresión empleado, con base en la información clínica de los pacientes sometidos a trasplante de órganos en la Fundación Cardio-Infantil de Bogotá.

1.1 Hipótesis nula: El desarrollo de diabetes post-trasplante no se asocia con los factores de riesgo evaluados.

1.2 Hipótesis alternativa: El desarrollo de diabetes post-trasplante se asocia con los factores de riesgo evaluados.

2. Población de referencia

La población corresponde a la totalidad de los pacientes que fueron sometidos a trasplante de órganos en la Institución durante el periodo de estudio. Los datos son obtenidos de la historia clínica conservada en la Institución.

2.1 Tamaño de muestra:

Considerando una población nacional para el periodo de 600 pacientes trasplantados, probabilidad prevista del 5%, precisión relativa de 5% y nivel de confianza de 90%, la muestra calculada es 116 pacientes.

2.2 Criterio de inclusión para casos:

- Haber recibido un trasplante de órgano sólido en la Institución y desarrollar diabetes durante el periodo evaluado.

2.3 Criterios de exclusión para casos:

- Presentar previo al trasplante diabetes mellitus de cualquier tipo, incluyendo antecedente de diabetes gestacional y criterios de síndrome metabólico pre-trasplante.

2.4 Criterio de inclusión para controles:

- Haber recibido un trasplante de órgano sólido en la Institución y no desarrollar diabetes durante el periodo evaluado.

2.4 Control de sesgos:

Por tratarse de un estudio de casos y controles, se considero el control del sesgo de selección mediante la evaluación de casos incidentes, en un grupo de pacientes que compartía la realización de un trasplante, evitando que posibles variables asociadas determinaran la participación en el estudio, tanto de casos como de controles. Adicionalmente, por tratarse de una población hospitalaria con riesgo de sesgo de selección por asociación de factores de otras patologías con variables relacionadas con diabetes en los controles, se considero el control de este sesgo mediante la selección de controles de características similares entre los pacientes sometidos a trasplante que no desarrollaron diabetes. Por esta misma condición de diseño, se considera exento de sesgo de no respuesta, porque al obtener la información de un grupo sometido a procedimientos similares no se presenta favorecimiento de participación.

Los sesgos de información por causalidad inversa y por afección del resultado en la calidad de la medición, se controlaron mediante el empleo de los registros médicos para obtener la información, con categorías y criterios predeterminados que reducen los sesgos de recordación.

3. Variables

Nombre	Tipo	Indicador	Escala
Edad	Cuantitativa continua	Número de años	14 a 75
Sexo	Cualitativa categórica	Femenino/Masculino	1/2
Raza	Cualitativa categórica	Blanca/Negra/Mestiza/Indígena	1/2/3/4
Peso	Cuantitativa	Medición en kilogramos	0 a 150

	categórica		
Talla	Cuantitativa continua	Medición en metros	0 a 2.0
Tipo Trasplante	Cualitativa categórica	Renal/Hepático/Cardiaco	1 / 2 / 3
Tiempo de evolución del Trasplante	Cuantitativa continua	Meses	0 a 36
Tipo de donante	Cualitativa categórica	Vivo/Cadavérico	1/2
Antecedente familiar de diabetes	Cualitativa categórica	Antecedente previo de diabetes en familiares	Si/No
Diagnostico pre-trasplante	Cualitativa categórica	Diagnostico que origino el trasplante	1 a 9
Glucemia Pre-trasplante	Cuantitativa continua	Miligramos de glucosa por mililitro de plasma	0 a 1000
Colesterol total sérico	Cuantitativa continua	Miligramos por decilitro de plasma	0 a 1000
Triglicéridos séricos	Cuantitativa continua	Miligramos por decilitro de plasma	0 a 1000
Anticuerpos anti hepatitis viral C	Cuantitativa continua	Valor en mg/dl	0 a 500
Corticoesteroides	Cualitativa categórica	Empleo de dosis ≥ 7.5 mg/día en la fase mantenimiento	Si/No
Tacrolimus	Cualitativa categórica	Empleo de dosis ≥ 4 mg/día en la fase mantenimiento	Si/No
Micofenolato mofetil	Cualitativa categórica	Empleo de dosis ≥ 1 gramo/día en la fase mantenimiento	Si/No
Ciclosporina	Cualitativa categórica	Empleo de dosis ≥ 250 mg/día en la fase mantenimiento	Si/No

4. Técnica de recolección de la información

La recolección de la información se llevo a cabo por la investigadora directamente, mediante la utilización de una plantilla prediseñada en formato Excel, que incluyo los datos de identificación de cada paciente registrado por el número de historia clínica asignado en la Institución, sexo, edad y los correspondientes a la variables a evaluar con sus respectivas unidades de evaluación y escala. Las variables cualitativas se presentaron con las categorías predeterminadas y las variables numéricas se presentaron en dígitos de acuerdo con la escala pre-estipulada.

Para las variables pre-trasplante que presentaron más de un valor disponible en la historia clínica (como en el caso de la glucemia) se tomo el más cercano a la intervención como parámetro basal. Igualmente, la inconsistencia en datos se resolvió mediante consulta de aclaración de la historia clínica fuente. Formulario en anexo 1.

5. Materiales y métodos

Se realizo la consulta en el Servicio de Estadística de la Fundación Cardio-Infantil de Bogotá sobre los pacientes con intervención correspondiente a: trasplante de órgano, en cualquiera de sus variedades, realizado durante el periodo comprendido entre 1 enero de 2005 y 1 de diciembre de 2007.

Con la identificación del total de pacientes mediante los números de historia clínica, se evaluó individualmente cada historia, verificando en primer lugar su correspondencia con el diagnostico y procedimiento, posteriormente se detectaron los registros correspondientes a las variables en estudio enumeradas previamente y se consignaron en el formato correspondiente.

Los pacientes que presentaron más de una hospitalización, se informaron en una sola oportunidad con el primer ingreso realizado en el periodo evaluado. Se incluyeron todos los pacientes trasplantados durante el periodo evaluado, sin excluir los fallecidos luego de un periodo superior a los 6 meses de evolución.

Una vez recolectada la totalidad de los datos, se procedió a codificar la información en cada variable para su posterior análisis estadístico.

6. Aspectos estadísticos

Con los datos adquiridos se diseño la base de datos mediante una hoja electrónica tipo EXCEL. Se determino el arreglo de la base de datos presentando los casos en las filas y las variables en las columnas.

El análisis de los datos se realizó de la siguiente manera:

- Las variables cuantitativas continuas fueron descritas mediante el número, porcentaje, promedio, desviación estándar y rango. Las variables cualitativas fueron descritas usando frecuencias y porcentajes.
- La evaluación para variables cualitativas se realizó mediante la prueba exacta de Freeman-Halton en el software estadístico StatXact 6.2 (Cytex Software Corporation, Cambridge, MA, USA) y las variables cuantitativas con t de Student con el software estadístico STATISTICA 7.0 (Statsoft, Inc. OK, USA).
- El cálculo de las razones de disparidad y sus correspondientes intervalos de confianza se realizó mediante el software SPSS, para lo cual la base fue convertida a ese formato.

7. Aspectos Éticos

Este protocolo se sometió a la evaluación del Comité de Ética de la Fundación Cardio-infantil y fue aprobado por el mismo en la reunión y Acta del mes de diciembre de 2007. Por la metodología adoptada, se considero como un estudio sin riesgo ético, según lo estipulado en la resolución 8430 de octubre 4 de 1993 que rige en el territorio colombiano, ajustado a recomendaciones internacionales de investigación clínica.

Resultados

Durante los 35 meses evaluados, aplicados los criterios de inclusión y exclusión se tomaron 53 pacientes sometidos a trasplante de órganos en los registros médicos de la Fundación Cardio-Infantil, el consolidado de los aspectos demográficos relevantes se presentaron en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas generales de los pacientes sometidos a trasplante de órganos en la Fundación Cardio-Infantil

Variable	Total	Error Estándar
Edad (promedio años)	42.60	1.87
Sexo F/M	26/27	
Raza mestiza	53	
IMC	24.09	0.62
Tipo de trasplante:		
Renal	24	
Hepático	22	
Cardiaco	7	
Tiempo post-trasplante	14.9	1.05
Glucosa pre-trasplante	102	8.50
Glucosa post-trasplante	104	3.76
Antecedente diabetes familiar	8	

El grupo de pacientes presento un rango de edad entre los 14 y 74 años, siendo la media de 42.6 ± 1.87 años y el grupo etario más frecuente fue el de 45 a 54 años (29%). La composición por sexos fue de 26 (49%) mujeres y 27 (51%) hombres, en su totalidad pertenecientes a la raza mestiza.

Las variables de peso y talla se utilizaron para obtener el índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula: peso en kilogramos / talla en metros al cuadrado. Así se encontró el IMC con un promedio de 24 ± 0.62 , y una agrupación por categorías en: bajo peso (IMC < 19) 7.5%, peso normal (IMC 19 a 24) 64.2%, sobrepeso (IMC 25 a 29) 17%, obesidad (IMC ≥ 30) 11.3%.

Por tipo de trasplante los pacientes se distribuían así: con trasplante renal 24 (45%), trasplante hepático 22 (42%) y trasplante cardiaco 7 (13%). En una ocasión se realizó trasplante concomitante hepático y renal, este trasplante fue codificado como trasplante hepático en razón a que este fue el procedimiento originalmente programado. Igualmente se presentaron dos casos de retrasplante renal y dos de retrasplante hepático, estos fueron contabilizados en una sola oportunidad, con el procedimiento realizado en el intervalo de tiempo analizado. El tiempo transcurrido entre el trasplante y la recolección de los datos se determinó como tiempo de seguimiento y fue de 3 a 34 meses, con media de 14.9 ± 1 meses.

La glucemia pre-trasplante presentó un rango de 53 a 492 mg/dl con un promedio de 102 ± 8.5 mg/dl. Este parámetro, junto con el antecedente personal de diabetes permitió la exclusión de pacientes con diabetes pre-trasplante (cinco pacientes con diagnóstico previo y uno más fue detectado al iniciar el proceso de selección para trasplante). Los pacientes incluidos en el estudio se clasificaron con glucosa normal y anormal. Se identificó que los pacientes que desarrollaron diabetes post-trasplante presentaron glucosa pre-trasplante anormal en el 33% de los casos, mientras que en los controles el porcentaje fue 13%. En total seis pacientes (11%) presentaron antecedente familiar de diabetes, todos pertenecientes al grupo de controles.

La glucemia post-trasplante fue obtenida de los registros del tercer mes de seguimiento post-quirúrgico, excluyendo así la fase aguda del procedimiento (primeras 4 semanas) en la cual la totalidad de los pacientes presenta incrementos en la glucosa, secundarios probablemente a medicamentos y stress, sin que esto determine necesariamente su evolución a diabetes. La glucemia post-trasplante se incrementó en la cual la totalidad de los pacientes, con un rango entre 104 y 189 mg/dl, para un promedio de 104 ± 3.7 mg/dl. Con estos valores se determinó un número de seis pacientes con diabetes post-trasplante (11%) y 47 pacientes sin diabetes post-trasplante que constituyeron los controles (89%). No se reportó síntomas de diabetes tipo polidipsia, polifagia y poliuria, en los grupos.

Los parámetros de laboratorio incluyeron: hemoglobina glucosilada (HbA1c) determinada en el seguimiento de pacientes con diabetes post-trasplante, con promedio de 5.9%, anticuerpos antivirales para hepatitis C (AcVHC) con promedio de 4.38 ± 2.58 , 5 registros de AcVHC

positivos, 2 de ellos en pacientes con reporte de cirrosis por VHC y 3 en pacientes sin este diagnóstico. Otros parámetros presentaron valores promedio en rangos normales al momento del trasplante tales como colesterol total 182 mg/dl (ES 11.6), HDL 38 mg/dl (ES 3.6), LDL 129 mg/dl (ES 20.4) y triglicéridos 144 mg/dl (ES 11.5).

El diagnóstico previo al trasplante presenta como primera causa la enfermedad autoinmune hepática (18%): hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y los síndromes de sobreposición. En segundo lugar, con porcentaje similar (13.5%) se encontraron tres grupos de entidades: cirrosis de etiología no aclarada y de origen tóxico (específicamente alcohólico), falla renal de origen no aclarado y nefropatías autoinmunes: glomerulonefritis, nefropatía por inmunoglobulina A. Otras causas fueron: cirrosis post-infecciosa (11.9%), falla renal por hipertensión (10.2%), riñones poliquísticos y agenesia renal (6.8%), cardiopatía post-parto y tóxica (6.8%) e insuficiencia cardíaca isquémica (5.1%).

La comparación entre el grupo con diabetes post-trasplante y el grupo control mostró diferencias no significativas para edad, IMC, tiempo de trasplante, glucemia pre-trasplante y nivel de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. La variable con mayor diferencia entre los grupos fue la glucemia post-trasplante, con promedio de 141.0 mg/dl en diabéticos y 94.0 mg/dl en el grupo control ($p=0.07$).

Tabla 2. Comparación de variables continuas entre pacientes con DMPT y grupo control

Variable	Diabetes	SD	Control	SD	P
Edad	50.2	13.4	40.4	14.4	0.12
Índice de masa corporal	28.5	8.1	23.6	4.3	0.20
Tiempo (meses) post-trasplante	15.6	10.1	15.3	7.9	0.92
Glucosa (mg/dl) pre-trasplante	91.0	13.2	87.0	12.6	0.47
Glucosa (mg/dl) post-trasplante	141.0	49.5	94.0	14.5	0.07
Anti HVC	2.8	6.5	5.1	22.1	0.59
Triglicéridos	145.8	46.1	144	83.43	0.28
Colesterol total	208.6	156.6	176.0	65.6	0.67
Total	6	-	47	-	-

Se destacó el reporte de glucemia anormal en el 100% de los pacientes durante las dos primeras semanas post-trasplante, con un rango entre 104 y 373 mg/dl. La glucemia post-trasplante presentó un incremento de 50 mg/dl (54.9%) en el grupo que desarrollo diabetes y de solo 9 mg/dl (10.6%) en el grupo control.

Asociación entre Diabetes post-trasplante y variables nominales:

El desarrollo de diabetes post-trasplante no presentó asociación con sexo ($p=0.84$), antecedente familiar de diabetes ($p=0.77$), diagnostico pre-trasplante ($p=0.39$) y tipo de trasplante ($p=0.24$).

La asociación entre esquema inmunosupresor y diabetes post-trasplante se analizó por separado para cada medicamento, teniendo en cuenta las diferentes dosis empleadas. El grupo de los glucocorticoides fue el mas empleado (90.6%), la prednisolona se suministro en dosis de 2.5 a 60 mg diarios en 46 pacientes (86.8%) no se encontró asociación con la presentación de diabetes post-trasplante en las diferentes dosis ($p=0.54$). Micofenolato fue administrado en 47 pacientes (88.7%) a dosis de 0.75 a 2 gramos diarios, no presentó asociación con diabetes ($p=0.15$). Ciclosporina A fue empleada en 31 pacientes (58.5%) a dosis de 150 a 500 mg diarios, no presentó asociación con diabetes ($p=0.98$). En 18 pacientes (34%), se administró tacrolimus en dosis de 2 a 12 mg diarios, no presentó asociación estadísticamente significativa con diabetes ($p=0.60$).

Los esquemas de inmunosupresión mas usados fueron: prednisolona + micofenolato + ciclosporina A en 33 pacientes, 56% (3 con diabetes post-trasplante), prednisolona + micofenolato + tacrolimus en 16 pacientes, 27.1% (1 con diabetes post-trasplante), prednisolona + micofenolato en 4 pacientes, 6.8% (1 con diabetes post-trasplante) y otros esquemas en 6 pacientes, 10.1% (1 con diabetes post-trasplante).

Tabla 3. Razón de disparidad de los factores de riesgo en Diabetes post-trasplante

Factor de Riesgo	OR Valor	Intervalo de Confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Edad > 40 años	1.1	0.872	1.381
Sexo masculino	1.16	0.962	1.395
IMC > 24	1.84	0.235	14.42
Trasplante hepático	1.14	0.920	1.421
Tiempo trasplante > 12 meses	0.51	0.115	2.296
Diagnostico de cirrosis	3.22	0.535	19.42
Antecedente familiar diabetes	0.82	0.546	1.241
Glucosa pre-trasplante anormal	1,79	1.041	3.076
Esteroides dosis > 7.5 mg	0.98	0.790	1.218
Tacrolimus dosis > 4 mg	0.92	0.771	1.104
Micofenolato > 1 gr	0.96	0.699	1.323
Ciclosporina > 250 mg	0.84	0.727	0.965
VHC	0.21	0.023	1.925
Colesterol > 200 mg/dl	0.98	0.837	1.165
Triglicéridos > 150 mg/dl	0.94	0.869	1.023

Se encuentra OR > 1 (mayor riesgo) para edad mayor de 50 años, sexo masculino, IMC>24, trasplante hepático, diagnostico de cirrosis y glucemia pre-trasplante anormal, pero al analizar los intervalos de confianza, solo la glucemia pre-trasplante anormal con rango entre 1.04 y 3.7, representa un mayor riesgo para la presentación de diabetes post-trasplante. Adicionalmente, entre los inmunosupresores empleados ciclosporina mostró un OR de 0.84 con rango de 0.72 a 0.96, representando un riesgo menor para el desarrollo de diabetes post-trasplante.

Durante el tiempo evaluado murieron cinco pacientes, 2 de ellos con diagnostico de diabetes mellitus previo al trasplante, por lo que se excluyeron del análisis estadístico de factores asociados con el desarrollo de diabetes post-trasplante, en los tres pacientes restantes, uno presentó diabetes post-trasplante. Los diagnósticos en los pacientes fallecidos fueron: cuatro

presentaron cirrosis de diferentes etiologías (tres recibieron trasplante hepático y uno trasplante hepato-renal) y uno falla renal de etiología no aclarada.

Discusión

El comportamiento de la glucemia en los pacientes del presente estudio determina una frecuencia de DMPT acorde con la frecuencia reportada en estudios de prevalencia (8 a 50%), considerando que la DMPT tiene dos fases en su presentación: la primera en los 6 meses post-trasplante iniciales y la segunda es progresivamente a largo plazo, el tiempo de seguimiento en el trabajo permitió reconocer esta tendencia en su primera fase, no se encontró asociación del tiempo transcurrido luego del trasplante y la presentación de DMPT.

Un aspecto fundamental a considerar en la presentación de DMPT es que la glucosa sanguínea como determinante único del diagnóstico de diabetes post-trasplante, es inapropiada por ser un método de baja sensibilidad, por reportes como el de Sharif (75), que destacó la inadecuada regulación de la glucosa conocida como intolerancia a la glucosa, como un factor de riesgo para desarrollar diabetes y factor de riesgo cardiovascular independiente en pacientes no trasplantados. Considerando que la diabetes post-trasplante es fisiopatológicamente similar a la diabetes tipo 2, la detección temprana de la intolerancia a la glucosa como estado pre diabético, ocupa un papel relevante en el manejo del paciente con trasplante, para la prevención de su progresión a diabetes post-trasplante y el mayor riesgo cardiovascular. En un estudio cross-sectional, que evaluó el riesgo de desarrollar diabetes post-trasplante con la prueba de tolerancia a la glucosa oral, incluyendo 122 pacientes trasplantados de riñón en Gales, con glucosa en ayuno anormal y luego de la prueba de tolerancia oral se encontró 10% con diabetes post-trasplante y 41% con glucosa alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa, o las dos. Además mostró relación con: mayor edad, peso, colesterol total y triglicéridos, pero no asociación independiente en el análisis multivariado. Los pacientes con DMPT por la prueba, tenían glucosa en ayuno normal en 25%, porcentaje que varía si se usan los parámetros de OMS o de ADA.

Se argumenta que la prueba de tolerancia a la glucosa constituye la mejor ayuda para estratificar el riesgo de diabetes post-trasplante y enfermedad cardiovascular, tal como se estableció en el DECODE (76), meta-análisis de datos epidemiológicos de 29.108 personas de la población general en 20 países europeos, que analizó la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos para detectar diabetes y describir el riesgo cardiovascular de la prediabetes; encontrando

que las personas con criterios diagnósticos de diabetes durante la prueba de tolerancia a la glucosa, tenían glucemia preprandial inferior a 126 mg/dl en 50% y menor a 100 mg/dl en 31%. En este estudio, también se evaluó el impacto en la sensibilidad y especificidad del punto de corte para glucemia preprandial anormal entre los criterios de OMS y ADA, demostrando mejor resultado con el empleo de estos últimos, porque la aplicación de la prueba de tolerancia a la glucosa, en todos los pacientes con glucosa en ayunas entre 100 y 126 mg/dl, identifica 93% de los diabéticos y 69% de las personas con intolerancia a la glucosa o prediabéticos. En principio, se considera igualmente aplicable a la población de pacientes trasplantados.

Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes post-trasplante varían según los diferentes estudios, se reportan con frecuencia las razas afroamericanas e hispana, obesidad, edad mayor a 40 años, historia familiar de diabetes en primer grado, intolerancia a la glucosa pre-trasplante y otros componentes del síndrome metabólico como hipertrigliceridemia, HDL bajo (<40 en hombres y <50 en mujeres), hipertensión e hiperuricemia (77). A continuación, se analiza lo encontrado en el presente estudio para cada uno de estos aspectos.

Para los casos evaluados, el 100% de los pacientes trasplantados fue catalogado de raza mestiza lo que impide determinar diferencias estadísticas relacionadas con el desarrollo de diabetes post-trasplante y raza.

El IMC fue mayor en el grupo con diabetes post-trasplante que en los demás pacientes, sin embargo, no se encontró un mayor riesgo estimado para desarrollar diabetes post-trasplante. La no determinación de intolerancia a la glucosa entre los pacientes del estudio puede influir en el resultado esperado sobre el peso y los trastornos del metabolismo de la glucosa. En contraste, el estudio de Bonato (78) demostró que el sobrepeso representa un factor de riesgo mayor para el desarrollo de diabetes post-trasplante y riesgo de rechazo agudo del trasplante, con el seguimiento de 250 pacientes trasplantados renales durante 32 meses, se encontró una prevalencia de 12.2% para diabetes post-trasplante y 4.8% para intolerancia a la glucosa, con IMC de 26.4 ± 3.4 y 28.1 ± 3.4 , mientras los pacientes que no desarrollaron alteración en la glucosa presentaron 23.8 ± 3.5 ($p=0.002$) y ($p=0.004$) respectivamente. También se encontró un mayor número de rechazo agudo entre pacientes con diabetes post-trasplante e intolerancia a la glucosa,

con 63.6% y 32.1% ($p=0.006$) y ($p<0.04$), pero sin diferencias en términos de supervivencia del trasplante y el receptor.

El 56% de los pacientes presentó edad > 40 años (promedios de 50.2 y 40.4 años), no se encontró diferencia significativa o mayor riesgo estimado, pero es importante mencionar la variabilidad de los datos (errores estándar de 13.4 y 14.4 respectivamente) y la limitación por número de pacientes evaluados, si se recuerda que estudios como el de Benhamou (41) y meta-análisis como el DECODE establecieron la mayor edad como factor relacionado con el desarrollo de DMPT.

El antecedente de diabetes familiar no presentó diferencia significativa entre diabéticos post-trasplante y controles ni determinó mayor riesgo de desarrollo de DMPT. Aquí también el no establecimiento de estados prediabéticos: intolerancia a los carbohidratos y glucosa anormal en ayuno puede ser un determinante de importancia en el resultado, para un factor de riesgo de diabetes reconocido previamente en diversos estudios.

Otros componentes de síndrome metabólico presentaron el siguiente comportamiento: glucosa anormal en ayuno en 6% de los pacientes que no desarrollaron DMPT. Se reportó hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en 17 de 46 pacientes y colesterol HDL bajo en 20 de 27 pacientes. La alteración en perfil lipídico es reportado en la literatura como asociado fisiopatológicamente al desarrollo de diabetes, aterosclerosis acelerada, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y al uso de inmunomoduladores por enfermedad autoinmune activa. No se reportó en los pacientes trasplantados hipertensión arterial o valores de ácido úrico rutinariamente.

El síndrome metabólico describe un grupo de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular modificable, que en pacientes trasplantados renales incluyen adicionalmente ganancia de peso, hipertensión e hiperglucemia, dislipidemia y obesidad; a su vez la diabetes post-trasplante se asocia con disfunción del injerto y riesgo adicional de enfermedad cardiovascular y menor supervivencia de injerto y receptor (79). En trasplantados cardiacos, el reporte de síndrome metabólico es $>40\%$ al séptimo año post-trasplante, ampliamente asociado a obesidad abdominal, hiperinsulinemia, hiperglucemia e hipertrigliceridemia ligados a vasculopatía de injerto cardiaco,

eventos cardiacos no fatal y muerte (80). El síndrome metabólico se asocia con esteato-hepatitis no alcohólica en pacientes con insuficiencia hepática y riesgo de incrementar la injuria hepática asociada a VHC, por lo que se interroga su papel en la presentación de fibrosis de trasplante hepático (81). La información sobre estos fenómenos es escasa, pero el potencial de progresión de enfermedad cardiovascular en presencia de síndrome metabólico determina una gran necesidad de detectar y manejar tempranamente este grupo de factores de riesgo.

Otros factores relacionados con la presentación de DMPT incluyen: tipo de trasplante, donante cadavérico, infección por VHC y terapia inmunosupresora (corticoesteroides, tacrolimus y ciclosporina son considerados diabetogénicos), por el contrario, el uso de micofenolato mofetil ha sido considerado reductor del riesgo de DMPT por tacrolimus (82).

En el presente estudio, no se presentó diferencia en tipo de trasplante, no obstante, cuatro de los seis pacientes con DMPT recibieron trasplante hepático, esta condición deberá ser revisada con un seguimiento mas extenso, un mayor número de pacientes y estudios prospectivos para determinar la significancia de este hallazgo. Se destaca en la literatura que la incidencia acumulada a 3 años de DMPT en trasplantados renales se aumenta de 24% (2) hasta 46% al año si se consideran los estados prediabeticos, demostrado en los estudios de Cosio y Nam (83 y 84). Para el trasplante hepático los reportes de incidencia al año son de 9 a 38% (51), en trasplante cardíaco de 20 a 30% (85) y en trasplante pulmonar de 23 a 35% (86) esta evidencia apunta a que la presentación de DMPT es igual en trasplantes de riñón, hígado y corazón con los parámetro diagnósticos actuales. Un factor asociado con el tipo de trasplante es el diagnostico previo, los diagnósticos mas frecuentes fueron cirrosis de diversas etiologías y falla renal de etiología variable, pero ninguno presento significancia estadística.

Respecto del tipo de donante como factor para desarrollo de DMPT en este estudio 52 pacientes fueron trasplantados con órganos procedentes de donante cadavérico y solo uno recibió un riñón por donación intrafamiliar, esta situación impide realizar un análisis estadístico entre los grupos.

Para el diagnostico de infección por virus de la hepatitis C, el empleo del diagnostico pre-trasplante de infección como origen de la falla hepática y el nivel de anticuerpos contra el virus

de la hepatitis C elevado condujo a dos valores, el primero informó sobre siete pacientes entre los cuales no se presentó DMPT y en segundo lugar, cuatro pacientes presentaron niveles de anticuerpos anti HVC por encima del corte de positividad (87) pero no se encontró asociación con el desarrollo de DMPT. La asociación de la infección VHC con el desarrollo de diabetes en la población general fue descrito por Lacube (88) como otro aspecto de la disfunción del tejido hepático. John y Sanchez-Perez (89 y 90) informan relación entre infección por HVC y DMPT, incremento en la tasa de rechazo agudo, complicaciones infecciosas y cardiovasculares como determinantes de empeoramiento en el resultado final del trasplante hepático (51). El mecanismo postulado para el rechazo agudo es el incremento en 3 veces de la fibrosis hepática, como fue observado en 200 pacientes con diabetes preexistente y con DMPT por Foxtan (91). En estudios clínicos, como el de Baid (51) se ha relacionado la presentación de infección activa por HVC (mayores cargas virales) con 62% en el incremento de resistencia a insulina y mejor control metabólico cuando hay respuesta al tratamiento antiviral, con reducción a 0% la incidencia de diabetes en 22.5 meses, post-trasplante renal con respuesta al tratamiento con interferón (106).

Los resultados sobre el esquema inmunosupresor muestran falta de asociación con el desarrollo de DMPT, para corticoesteroides, micofenolato y tacrolimus, probablemente en relación con el número de pacientes evaluados. No obstante, se destaca el incremento de la glucosa en los pacientes que no desarrollaron DMPT en 11% sobre la basal, atribuible fundamentalmente al uso de inmunosupresores a dosis altas. En contraste, se encuentran los estudios de Baltar (82) y Numakura (92) que reportan asociación. El primero, evalúa la prevalencia y los factores de riesgo asociados a diabetes post-trasplante en Asturias, con 437 pacientes con trasplante renal y seguimiento hasta 15 años, encontrando diabetes post-trasplante en 22% a largo plazo, y asociación con edad >50 años (RR 3.68), IMC >30 (RR 3.01), uso de tacrolimus (RR 1.68), hipertensión y eventos cardiovasculares.

El estudio de Numakura evaluó la incidencia y factores de riesgo clínicos, farmacocinética y polimorfismos genómicos asociados con el desarrollo de diabetes post-trasplante cuando se emplea tacrolimus (se ha descrito relación con el genotipo *VDR TaqI tt* o *Tt* y no con genotipo *TT*), revisó 71 pacientes, con trasplante renal y régimen inmunosupresor: tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides o tacrolimus, azatioprina y esteroides; el análisis multivariado

mostró la edad >50 años y la presencia del alelo *VDR TaqI tt* como factores independientes relacionados con desarrollo de diabetes.

La asociación diabetes y corticoesteroides fue descrita desde 1964 (93) en trasplantados renales, desde entonces, se ha encontrado el mismo efecto en otros trasplantes de órganos sólidos. El efecto diabetogénico es dosis dependiente, los posibles mecanismos incluyen incremento en la producción hepática de glucosa, reducción en la producción de insulina y sensibilidad periférica a esta. Diferentes estudios de bases moleculares orientan hacia la disminución de número y afinidad del receptor de insulina, empeoramiento en la captación de glucosa muscular, alteración en la supresión endógena de la producción de insulina, activación del ciclo de ácidos grasos independiente de glucosa y la reducción en la síntesis de glucógeno (94, 95). Se ha descrito la asociación entre un incremento de prednisolona en 0.01 mg/kg/día y mayor riesgo de desarrollar diabetes 5% (96), así como la mejoría en la resistencia a la insulina con la reducción en la dosis de prednisolona a 5 mg/día o menos.

Los inhibidores de calcineurina: ciclosporina y tacrolimus, han sido comparados en estudios clínicos demostrando mayor capacidad diabetogénica de tacrolimus, con diabetes en 18 y 30% respectivamente (incremento de 17.7% en dos años) en los pacientes tratados con estos medicamentos, mediante los datos del Sistema de Datos Renal de los Estados Unidos. Igual que los corticoesteroides, los inhibidores de calcineurina muestran mayor relación con la presentación de diabetes en todo tipo de trasplante de órgano sólido (97). Bloom (98) mostró diabetes en un grupo de pacientes HVC positivos y manejo con tacrolimus vs ciclosporina, con frecuencia de 57.8 y 7.7% respectivamente, los mecanismos sugeridos involucran la disminución en la secreción de insulina por inhibición en la expresión génica por toxicidad relacionada con los picos en niveles de tacrolimus, reversible con la suspensión del medicamento (99).

Los resultados para ciclosporina A, representan una tendencia reconocida de menor riesgo asociado para el desarrollo de DMPT con este inmunosupresor, evaluado respecto del efecto diabetogénico del tacrolimus en el estudio DIRECT (100) durante 6 meses, en un grupo de 682 pacientes trasplantados renales, 567 no diabéticos inicialmente, donde se informó menor alteración en la glucemia con ciclosporina, pero con incremento de riesgo para enfermedad

cardiovascular y pérdida del trasplante por diabetes post-trasplante con los dos medicamentos (101).

Para sirulimus se informa efecto diabetogénico, por resistencia a la insulina y disfunción de célula beta nativas y en trasplante de islotes pancreáticos (77). En el estudio, solo un paciente recibió sirulimus y no se presentó entre quienes desarrollaron diabetes, por lo tanto el número de pacientes no permite desarrollar un análisis formal.

Otros factores de riesgo potenciales para el desarrollo de diabetes post-trasplante evaluados en el estudio incluyen: receptor o donante masculino, y enfermedad renal poliquística (102). El género masculino del receptor no se relacionó con el desarrollo de diabetes.

El diagnóstico de enfermedad renal poliquística se presentó en tres pacientes, ninguno desarrolló diabetes. Similar hallazgo fue reportado por Pietrzak-Nowacka (103), quien observó 98 pacientes con trasplante renal y encontró una incidencia de diabetes de 19.4% en el grupo con enfermedad poliquística y 18.4% en el grupo sin esta, el análisis multivariado mostró como factores de riesgo para diabetes post-trasplante: edad, género, IMC y tiempo de diálisis; sugiriendo que la enfermedad poliquística renal no representa mayor riesgo para desarrollar diabetes post-trasplante.

Björn (104) describió relación entre rechazo agudo del trasplante y desarrollo de diabetes y Schiel (105) informa diabetes post-trasplante en 17%, asociado a rechazo con edad > 55 años, IMC>24 y glucemia en ayunas alterada, al estudiar un grupo de 253 pacientes con trasplante renal. El presente estudio no seleccionó el rechazo agudo como indicador relacionado con la ocurrencia de diabetes post-trasplante.

Los estudios que evalúan el impacto de la diabetes post-trasplante en la sobrevida, tanto de injerto como de receptor, informan incremento 2 a 3 veces en la frecuencia de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal, incremento en rechazo del trasplante, complicaciones infecciosas y disminución de la sobrevida (77). En los reportes del United Renal Data System, aproximadamente 11.000 beneficiarios de Medicare con trasplante renal, el desarrollo de diabetes

post-trasplante se asocia con incremento de 63% en el riesgo de fallo del injerto, 46% en riesgo de muerte por fallo del injerto y 87% en el riesgo de mortalidad general (2).

Luego de trasplante hepático, el desarrollo de diabetes se asocia con incremento de morbi-mortalidad con OR 3.67 en estudios retrospectivos (51). En el estudio de John (107) la diabetes post-trasplante se asoció con complicaciones cardiovasculares e infecciosas 48% y 24%. A su vez, los estudios en pacientes con trasplante cardiaco, han informado predisposición para el desarrollo de obstrucción coronaria y muerte en los primeros 5 años de evolución, con probabilidad de permanecer libre de enfermedad coronaria en $70\pm 10\%$ de los pacientes con hiperglucemia y $91\pm 11\%$ sin hiperglucemia.

La grafica resume los diferentes factores asociados con el desarrollo de DMPT, en modificables, potencialmente modificables y no modificables.

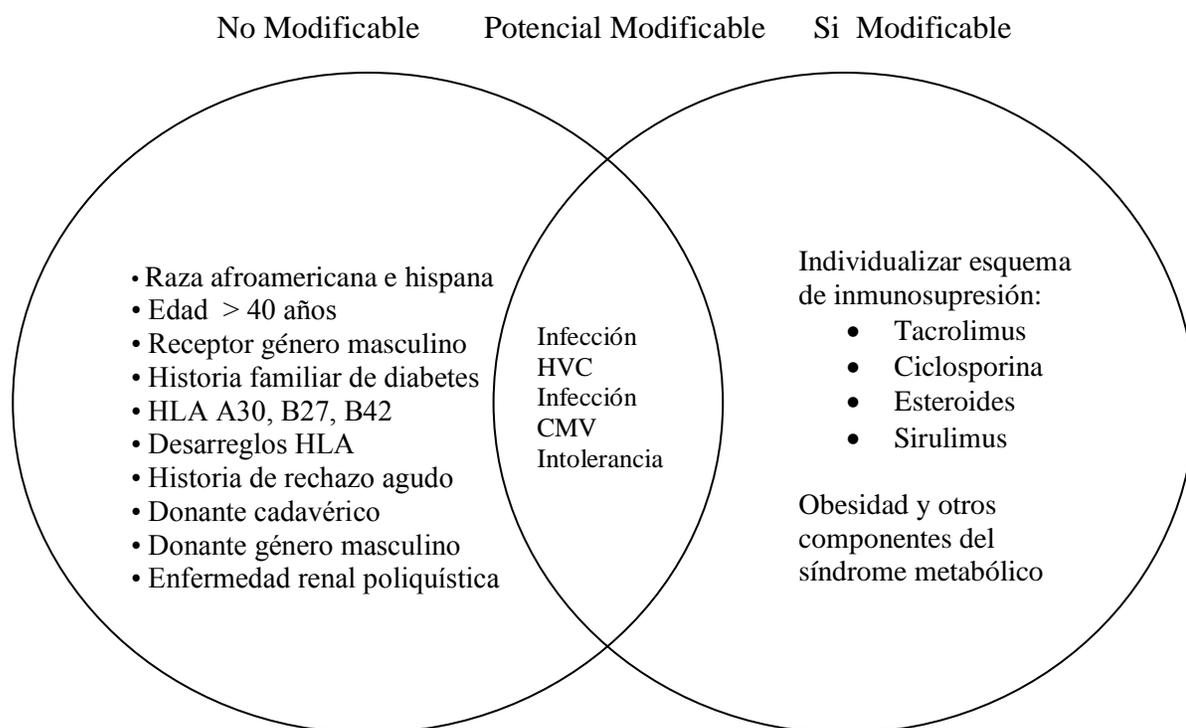


Figura 1. Factores de riesgo para diabetes post-trasplante. Modificado de Endocrinol Metab Clin N Am 36 (2007) 873–890.

La sobrevida luego de trasplante cardiaco ha mejorado gracias a la reducción del rechazo agudo del injerto y la prevención de enfermedades oportunistas. El régimen inmunosupresor usual se basa en la combinación de antagonistas de interleukina-2 (IL-2) en la terapia de inducción como anticuerpos monoclonales OKT3 o anticuerpos policlonales anti linfocito/timocito (ALG/ATG) y terapia de mantenimiento con esteroides, inhibidores de calcineurina: ciclosporina (CPA) o tacrolimus, antiproliferativo azatioprina (AZA) o micofenolato mofetil (MMF). Agüero (108) comparó diversos esquemas de inmunosupresión respecto de morbilidad y mortalidad a un año, en 351 pacientes, mostró asociación entre mortalidad y desarrollo de diabetes y entre sobrevida y MMF. En ese estudio se presentó diabetes post-trasplante en el 20% de los casos, sin diferencias entre regímenes inmunosupresores, se identificó como factores predisponentes para diabetes: mayor edad, intolerancia a la glucosa previa, dislipidemia, tipo de inhibidor de calcineurina y dosis de esteroides.

La diabetes post-trasplante ha sido asociada con mayor incidencia de eventos cardiovasculares y posible cofactor en el desarrollo de enfermedad vascular del trasplante cardiaco (109). Prasad (110) describe la reducción en la sobrevida para el receptor y el injerto en presencia de diabetes post-trasplante renal, en un estudio retrospectivo con 314 pacientes, donde evaluó el uso de medidas no farmacológicas y estatinas, encontrando una reducción del 76% en la incidencia de diabetes durante 3 años de seguimiento e independiente de la reducción en lípidos. Basado en los hallazgos en otros tipos de trasplante, se propone un efecto favorable en los lechos vasculares de los receptores de trasplante cardiaco, la conservación de la función renal y reducción en la frecuencia de rechazo asociado con las estatinas.

También se describe asociación entre el uso de IECAs y bloqueadores del receptor de angiotensina con menor incidencia de diabetes post-trasplante, pero son necesarios estudios controlados aleatorios para evaluar la prevención de la diabetes post-trasplante. Similares hallazgos son reportados por Holdass (111) y Merha (112).

Otros estudios disponibles en la literatura que informan evaluación de riesgo para algunos de los factores relacionados con el desarrollo de diabetes post-trasplante incluyen el de Shah (17), que revisó el Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database con

15.309 pacientes trasplantados renales, informando: edad del receptor RR 1.29 por cada 10 años, obesidad RR 1.85, uso de tacrolimus RR 1.5, infección por VHC RR 1.42 y raza afroamericana RR 1.32. Bayés (113) evaluó en 199 pacientes con trasplante renal, los factores asociados con diabetes post-trasplante y reportó OR 1.13 para obesidad, 3.16 para uso de tacrolimus y 0.86 para niveles menores de adiponectina, sin riesgo significativo para factores epidemiológicos o antropométricos, así como para otros marcadores inflamatorios conocidos.

El estudio de Parolin (114) evaluó 85 pacientes con trasplante hepático en Brasil, encontrando como único factor significativo para desarrollo de diabetes post-trasplante la infección por VHC OR 4.31. Datos similares son reportados por Mirabella (115) en el estudio de 899 pacientes con trasplante hepático, OR 2.2 para infección por VHC y OR 2.4 para edad del receptor > 45 años.

Para la evaluación del uso de ciclosporina A comparada con sirolimus-tacrolimus se encuentra el reporte de Zucker (116) quien reportó 56 pacientes con trasplante cardiaco, con mayor riesgo para desarrollo de diabetes post-trasplante por el uso de estos últimos medicamentos con RR 10.97.

Los resultados del presente estudio tienen relación directa con el diseño del estudio y el número de pacientes que se encontró en el periodo evaluado, limitando la posibilidad de encontrar asociación entre los factores predisponentes especificados en la literatura y la presentación de diabetes post-trasplante, en primer lugar por el número de pacientes evaluados (53 pacientes respecto de una muestra calculada de 116 pacientes) y el tiempo de seguimiento. Por eso, los resultados deberían considerarse como preliminares, siendo ideal tener un seguimiento total entre 36 y 60 meses.

Recomendaciones

- Continuar el análisis de pacientes trasplantados en la Fundación Cardio Infantil, para contar con un número mayor de registros que permitan un análisis estadístico mas profundo y en lo posible cumpla con el tamaño de muestra deseable y el tiempo de seguimiento promedio superior a 36 meses.
- Implementar en el seguimiento de los pacientes un registro periódico de todos los parámetros de seguimiento metabólico incluidos en los protocolos pre-trasplante actuales, para permitir a futuro realizar investigaciones de otros aspectos relacionados con diabetes post-trasplante y los factores de riesgo para su presentación.
- Incluir en el protocolo de evaluación pre-trasplante la realización de la prueba de glucemia pre y post-carga de glucosa y/o hemoglobina glucosilada, actualmente aceptadas para la evaluación de estados prediabéticos.
- Iniciar la evaluación de los factores posiblemente asociados al desarrollo de diabetes post-trasplante en otros grupos de pacientes trasplantados tanto en la ciudad de Bogotá como en otras regiones del país.

Conclusiones

- Se encontró 59 pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos: riñón, hígado y corazón, con rango de edad entre los 14 y 74 años, el 54% hombres y 46% mujeres.
- El tiempo promedio de seguimiento fue 15 meses (3 a 34 meses). Durante este periodo, 6 pacientes (14.1%) presentaron DMPT.
- La glucemia pre-trasplante presentó un promedio de 102 ± 8.5 mg/dl, 6 pacientes (10%) presentaron diabetes previa, 10 (17%) pre-diabetes y 43 (73%) glucosa normal.
- El 100% de los pacientes presentó hiperglucemia transitoria en el periodo post-operatorio inmediato, pero ninguno presentó síntomas de hiperglucemia previo o posterior al trasplante.
- El desarrollo de DMPT no presentó asociación con edad, sexo, IMC, diagnóstico pre-trasplante, tipo de trasplante, tiempo de trasplante, antecedente familiar de diabetes y nivel de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, triglicéridos y colesterol total.
- La presentación de DMPT no presentó asociación con el uso de diferentes inmunosupresores, excepto con ciclosporina A, donde se encontró un riesgo menor.
- El valor de glucemia inicial fue el único parámetro que demostró asociación con el desarrollo de diabetes post-trasplante y el evento de muerte post-trasplante ($p=0.029$).
- Se requiere ampliar el espectro de evaluación a los estados hiperglucémicos porque los cambios de disregulación de la glucosa se inician antes de alcanzar criterios de diabetes y representan aumento en el riesgo cardiovascular al igual que la hipertensión arterial y la dislipidemia.
- Es necesario continuar evaluando los diferentes parámetros involucrados en el desarrollo de la diabetes post-trasplante por periodos mayores de tiempo y en poblaciones más grandes, representativas de las diferentes regiones y grupos de trasplantes del país, para lograr un

conocimiento mas profundo de las características y el comportamiento de los pacientes en cuanto al desarrollo de DMPT.

- Son numerosas las limitaciones en los estudios de casos y controles para el estudio de enfermedades poco frecuentes, pero su desarrollo aporta las primeras aproximaciones al conocimiento de la patología y establece posibles puntos de partida para estudios exploratorios en asociación de factores y causalidad futuros.

Referencias Bibliográficas

1. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Post transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25:583-592.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after Kidney transplantation in the United States. *Organ transplantation. Am J Transplant* 2003; 3 (2):178-185.
3. Stanley WJ, Growing D, Dumpy E. Transplantation of tissues. *Am J of Surge* 1959; 98: 55-91
4. <http://www.ins.gov.co>
5. Arbour Research Collaborative for Health with the University of Michigan. Scientific registry of transplant recipients. *National Transplant Statistics*. 2006.
6. Reich D, Rothstein K, Manzarbeitia C, Munoz S. Common medical diseases after liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis*1998; 9(3): 110-25
7. Tauchmanova L, Selleri C, Rosa GC, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors alters allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002; 95(5): 1076-84
8. Maver EI, Dopfer RE, Kimgebiel T, et al. Longitudinal gonadal function after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia during childhood. *Pediatr Transplant* 1999; 1:38-44
9. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, et al. Effects of various antireabsorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women alter allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37 (1):81-88
10. Ghavamzadeh A, Larijani B, Jahani M, et al. Thyroid, parathyroid, gonadal, and pancreatic beta-cell function alter bone marrow transplantation with chemotherapy-only conditioning. *Transplant Proc* 2003; 35 (8): 3101-4
11. Matsumoto M, Ishiguro H, Tomita Y, et al. Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. *Pediatr Int* 2004; 46 (3):291-5
12. Katsanis E, Shapiro RS, Robinson LL, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 paediatrics patients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5 (5): 335-40

13. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, et al. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron* 2002; 92 (3): 735-7
14. Madersbacher S, Ludvik G, Stulnig T, et al. The impact of liver transplantation on endocrine status in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44 (4): 461-6
15. Seehofer D, Steinmueller T, Graef KJ, et al. Pituitary function test and endocrine status in patient with cirrhosis of the liver before and after hepatic transplantation. *Ann Transplant* 2002; 7 (2):32-7
16. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2005; 19(3): 291-8
17. Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 82(12): 1673-6
18. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27: 351-357.
19. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365-370.
20. Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, et al. Calcineurin/NFAT signaling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 2006; 443:345-9.
21. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, et al. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 2786-2793.
22. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, et al. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985; 5: 196-202.
23. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3233-3239.
24. Rike A, Mogilishetty G, Alloway R, et al. Metabolic Syndrome in Renal Transplantation: Comparison of Early Corticosteroid Withdrawal versus Chronic Corticosteroid Therapy. Abstract: 2006 World Transplant Congress; 2006.
25. Mittelman SD, Bergman RN. Inhibition of lipolysis causes suppression of endogenous glucose production independent of changes in insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E630-637.

26. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201-229.
27. Kwon G, Marshall CA, Pappan KL, et al. Signaling elements involved in the metabolic regulation of mTOR by nutrients, incretins, and growth factors in islets. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 3): S225-S232.
28. Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* (2006) 6: 2232-2237.
29. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-9.
30. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499-1508.
31. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, et al. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up. *Transplantation* 2006; 82 (12): 1625-8
32. Villegas A, Jaramillo JC, Franco G. Transplante de corazón. *Rev. Col Cardiol* 2001; 9:23-39.
33. Mogollón MV, Sobrino JM, Arizón JM, et al. Incidence and Importance of the Novo Diabetes Mellitus after Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 3053-3055.
34. Midtvedt K, Hjelmsaeth J. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3233-8
35. Montori MV, Basu A. New-onset diabetes after transplantation. *Diabetes care* 2002; 25: 583
36. Davison JA, Wilkinson A. Post-transplant diabetes mellitus. *Diabetes care* 2004; 27(3).
37. Bloom RD, Michael F, Crutchlow MF. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplantation Reviews* 2008; 22: 39–51.
38. Veroux M, Corona D, Giuffrida G, et al. New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation: The Role of Immunosuppression. *Transplantation Proceedings* 2008, 40: 764–766.

39. Mazali FC, Lalli CA, Alves-Filho G, Mazzali M. Posttransplant Diabetes Mellitus: Incidence and Risk Factors. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 764–766.
40. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2008; 49: 831–844.
41. Benhamou PY, Penformis A: Natural history, prognosis and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28: 166.
42. Moor R, Boucher J, Carter SJ, et al. Diabetes mellitus in transplantation: 2002 consensus guidelines. *Transplantation proceedings* 2003; 35: 1265-70
43. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: S42-7.
44. Lebovitz HE, Austin MM, Blonde L, et al. ACE/AACE consensus conference on the implementation of outpatient management of diabetes mellitus: consensus conference recommendations. *Endocr Pract* 2006; 12 (Suppl 1): 6-12.
45. Mannon Roslyn B. Therapeutic management of Posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation Reviews* 2008; 22: 116-124.
46. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 654-665.
47. Turk T, Pietruck F, Dolff S, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 842-846.
48. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55: S20-S27.
49. Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of Posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005; 80: 1402-1405.
50. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
51. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* (2001) 72: 1066-1072.
52. Jindal RM, Hjelmesaeth J. Impact and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000; 70 (Suppl 11): ss58-63.

53. Cefalu WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 636-649.
54. Standl E, Fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl 1): M30-M36.
55. Brubaker PL. Incretin-based therapies: mimetics versus protease inhibitors. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 240-245.
56. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health NIH Publication No. 01-3670 May 2001.
57. The National Heart, Lung, and Blood Institute. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
58. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
59. Vidhyn JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in paediatric renal transplantation: can it be achieved? *Paediatric Drugs* 2004; 6 (5): 273-287.
60. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-1145.
61. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. *Am J Transplant* 2002; 2: 789-795.
62. Negri AL, Plantalch LC, Russo MF, et al. Osteoporosis post-trasplante. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59:777-786
63. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344:423-428.
64. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001; 72: 245-250.

65. Kirino S, Fukunaga J, Ikegami S, et al. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 554-560.
66. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1029-1037.
67. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 68-73.
68. Oz HS, Hughes WT. Novel anti-Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. *J Infect Dis* 1997; 175: 901-904.
69. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001; 71: 271-280.
70. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, et al. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72: 777-786.
71. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, et al. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000; 355: 376-377.
72. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8: 128-135.
73. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773- 1780.
74. Chien YS, Chen YT, Chuang CH et al. Incidence and Risk Factors of New-Onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2008, 40, 2409–2411.
75. Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The Use of Oral Glucose Tolerance Tests to Risk Stratify for New-Onset Diabetes after Transplantation: An Under diagnosed Phenomenon. *Transplantation*. Vol. 82 No. 12 Dec 27, 2006.

76. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. *Diabetologia* 1999; 42(6): 647.
77. Phuong-Thu T, Phuong-Chi T, Lipshytz GS, Wilkinson AH. New Onset Diabetes Mellitus after Solid Organ Transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 (2007) 873-890.
78. Bonato V, Barni R, Cataldo D, et al. Analysis of Post transplant Diabetes Mellitus Prevalence in a Population of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 40 (2008) 1888-1890.
79. 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: 134-142.
80. Cordero FA, Gaviria JJ, Alegría-Barrero E, et al. Prevalence of metabolic syndrome in heart transplant patients: role of previous cardiopathy and years since the procedure—the TRACA study. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1192-1198.
81. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427.
82. Baltar J, Ortega T, Ortega F, et al. Post transplantation Diabetes Mellitus: Prevalence and Risk Factors. *Transplantation Proceedings* (2005) 37: 3817-3818.
83. 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: 2415-2421.
84. Nam JH, Mun JI, Kim SI, et al. Beta-cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of post renal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 2001; 71:1417-1423.
85. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentythird official adult heart transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:869-879.
86. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008; 33: 844-848.

87. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements 2002; 19: 1-46.
88. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: epidemiology and pathogenesis. Diabetes Care 2006; 29:1140-1149.
89. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. Hepatology 2001; 34: 889-895.
90. Sánchez-Pérez B, Aranda JM, Santoyo J, et al. Influence of Immunosuppression and Effect of Hepatitis C Virus on New Onset of Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients. Transplantation Proceedings 2008; 40: 2994-2996.
91. Foxton MR, Quaglia A, Muiesan P, et al. The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. Am J Transplant 2006; 6:1922-1929.
92. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Incidence and Risk Factors of Clinical Characteristics, Tacrolimus Pharmacokinetics, and Related Genomic Polymorphisms for Post transplant Diabetes Mellitus in the Early Stage of Renal Transplant Recipients. Transplantation Proceedings (2005) 37: 1865-1867.
93. Jindal RM, Revanur VK, Jardine AG. Immunosuppression and diabetogenicity. In: Hakim N, Stratta R, Gray D, editors. Pancreas and islet transplantation, 1st edition. New York: Oxford University Press (2002). P. 247-275.
94. Van Hooff JP, Christiaans MHL, Van Duijhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (Suppl6): VI 8-12.
95. Venkatesan N, Davidson MB, Huchinson A. Possible role of the glucose-fatty acid cycle in dexamethasone-induced insulin antagonism in rats. Metabolism 1987; 36: 886-891.
96. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 839-835.
97. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. New-onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant 2004; 4 (4): 583-595.
98. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with post-transplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. J Am Soc Nephrol (2002) 13: 1374-1380.

99. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, et al. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest* (1996) 98: 2786-2793.
100. 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: 1506-1514.
101. Chadban S, Morris R, Hirsch HH, et al. Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for the modern era. *Transplantation Reviews* 2008; 22: 241–251.
102. Pham PT, Danovitch GM, Pham PC. The medical management of the renal transplant recipient. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 3rd edition. Philadelphia: Mosby; 2007. p. 1085–101.
103. Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Rozanski J, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Is Not a Risk Factor for Post-transplant Diabetes Mellitus. *Archives of Medical Research* 2008; 39: 312-319.
104. Björn Nashan. Is acute rejection the key predictor for long-term outcomes after renal transplantation when comparing calcineurin inhibitors? *Transplantation Reviews* 2009; 23: 47–52.
105. Shiel R, Heinrich S, Steiner T, Stein G. Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant Rejections and long-term prognosis. *Clin Exp Nephrol* (2005) 9: 164-169.
106. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after a-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* (2003) 14: 2092-2098.
107. John PR, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002; 8 (8): 708-713.
108. Agüero J, Almenar L, Martínez-Dolz L, et al. Influence of immunosuppressive regimens on short-term morbidity and mortality in heart transplantation. Influence of immunosuppressive regimens on short-term morbidity and mortality in heart transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22: 98–106.

109. Valantine H, Richenbaker P, Kemna M, et al. Metabolic abnormalities characteristic or dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2144-2152.
110. Prasad GV, Kim SJ, Huang M, 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; 4:1897-1903.
111. Holdaas H, Fellström G, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-2031.
112. Mehra MR, Raval NY. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1539-41.
113. 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; 7:416-422.
114. Parolin MB, Zaina FE, Araujo MV, et al. Prevalence of New-Onset diabetes mellitus in Brazilian liver transplant recipients: association with HCV infection. *Transplantation Proceedings* 2004; 36, 2776-2777.
115. Mirabella S, Runanti A, Ricchiuti A, et al. New-Onset diabetes after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 2636-2637.
116. Zucker MJ, Baran DA, Arroyo LH, et al. De novo immunosuppression with sirolimus and tacrolimus in heart transplant recipients compared with cyclosporine and mycophenolate mofetil: a one-year follow-up analysis. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 2231-2239.

