

INFLAMACIÓN COMO PREDICTOR DE PREDIABETES Y DIABETES MELLITUS POST-TRASPLANTE RENAL

Trabajo Fin de Grado

Junio 2022

Autora: Silvia Bermúdez Padrón

Tutor: Dr. Esteban Porrini

*Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Unidad de Ensayos Clínicos
Hospital Universitario de Canarias*

Tabla de contenido

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
Diagnóstico:	4
Patogenia:.....	5
Síndrome Metabólico (SM) y riesgo de DMPT:	6
Síndrome Metabólico y DMPT:	6
¿Por qué estudiar la inflamación como factor de riesgo de DMPT?.....	7
Inflamación y SM en población general:	7
Inflamación y diabetes en la población general:	9
Inflamación, SM y DMPT:	11
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Alteraciones del metabolismo de glucosa, prediabetes y DMPT:	13
Procedimientos:	13
Terapia de inmunosupresión:	14
Otras variables:	14
Análisis estadístico:	14
RESULTADOS	15
Evolución del metabolismo de glucosa desde el pretrasplante hasta los 12 meses post-trasplante:	18
Relación entre la obesidad, alteraciones del metabolismo de glucosa y la inflamación: 19	
Pacientes sin alteraciones en el metabolismo de glucosa en la lista de espera:	20
Análisis de regresión logística: factores de riesgo de las alteraciones del metabolismo de glucosa a los 12 meses después del trasplante en pacientes sin prediabetes o DM oculta en la lista de espera	21
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	25
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	25
BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

Introducción y objetivos: la diabetes mellitus post-trasplante (DMPT) es una complicación frecuente y grave que afecta al 20-30% de los trasplantes renales, y está asociada a un mayor riesgo de comorbilidades cardiovasculares y desarrollo de infecciones. Esta entidad está relacionada con el uso de inmunosupresores y una serie de factores predisponentes, como la obesidad, la prediabetes o el factor inflamatorio. Existen pocos estudios que relacionen la inflamación con el desarrollo de DMPT, pero su estudio puede contribuir al entendimiento de la patogenia de la DMPT. Este es un estudio prospectivo en 110 pacientes trasplantados donde se ha analizado el impacto que tiene el proceso inflamatorio en la evolución del metabolismo de glucosa, prediabetes y DMPT. **Material y métodos:** se analizaron 110 pacientes en lista de espera. Se realizó una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) en la lista de espera para trasplante y 12 meses post-trasplante, así como otras determinaciones séricas como algunos biomarcadores inflamatorios o niveles de inmunosupresores post-trasplante. La relación entre la inflamación y la prediabetes/DMPT fue analizada mediante un modelo de regresión logística, y las diferencias de concentraciones entre grupos fueron comparadas usando una distribución de T Student o por ANOVA con una posterior corrección de Bonferroni. **Resultados:** en el análisis general que incluyó a todos los pacientes no se encontró una asociación entre la inflamación pretrasplante y el riesgo de desarrollar prediabetes o DMPT al año del trasplante. En un análisis más detallado se vio una importante interrelación entre la obesidad, la prediabetes y la inflamación pretrasplante: aproximadamente el 60-70% de los pacientes obesos tenían prediabetes o inflamación. Por eso se decidió realizar un subanálisis excluyendo a los pacientes con prediabetes, y en esta población la inflamación fue un factor de riesgo independiente de prediabetes y DMPT al año del trasplante. **Conclusión:** la inflamación es un factor predictor y de riesgo independiente de prediabetes y DMPT.

Palabras clave: diabetes mellitus post-trasplante (DMPT), $\text{TNF}\alpha$, prueba oral de tolerancia a la glucosa (SOG), prediabetes, obesidad.

ABSTRACT

Introduction and objectives: post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a frequent and serious complication that affects 20-30% of kidney transplants, and is associated with a higher risk of cardiovascular comorbidities and the development of infections. This entity is related to the use of immunosuppressants and a series of predisposing factors, such as obesity, prediabetes or the inflammatory factor. There are few studies that relate inflammation to the development of DMPT, but their study can contribute to the understanding of the pathogenesis of DMPT. This is a prospective study in 110 transplanted patients where the impact of the inflammatory process on the evolution of glucose metabolism, prediabetes and DMPT has been analyzed. **Material and methods:** 110 patients on the waiting list were analyzed. An oral glucose stress test (OGTT) was performed on the transplant waiting list and 12 months post-transplant, as well as other serum determinations such as some inflammatory biomarkers or post-transplant immunosuppressant levels. The relationship between inflammation and prediabetes/PTDM was analyzed using a logistic regression model, and the differences in concentrations between groups were compared using a T Student distribution or ANOVA with a subsequent Bonferroni correction. **Results:** in the general analysis that included all patients, no association was found between pre-transplant inflammation and the risk of developing prediabetes or DMPT one year after transplant. Further analysis revealed a significant interrelationship between obesity, prediabetes, and pre-transplant inflammation: approximately 60-70% of obese patients had prediabetes or inflammation. For this reason, it was decided to perform a subanalysis excluding patients with prediabetes, and in this population inflammation was an independent risk factor for prediabetes and DMPT one year after transplantation.

Conclusion: Inflammation is an independent predictor and risk factor for prediabetes and DMPT.

Keywords: post-transplant diabetes mellitus (PTDM), $\text{TNF}\alpha$, oral glucose tolerance test (OGTT), prediabetes, obesity.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus post-trasplante (DMPT) es una complicación frecuente y grave que afecta al 20-30% de los trasplantes renales en pacientes no diabéticos antes del trasplante. Está asociada a un mayor riesgo de comorbilidades cardiovasculares y al desarrollo de infecciones. Por lo tanto, estudiar la DMPT puede prevenir o reducir las consecuencias de esta complicación.

Diagnóstico:

La DMPT se diagnostica según los siguientes criterios: glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL, prueba de la tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL o estar en tratamiento con antidiabéticos. Se ha de realizar en pacientes que se encuentren clínicamente estables, consiguiendo así unos resultados no artefactados por hiperglucemias asociadas al estrés. En la población trasplantada, la determinación de la HbA1c como método diagnóstico no es fiable ya que está influida por la anemia que suelen tener estos pacientes.

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus y prediabetes según la ADA	
Diabetes	
Glucosa al azar	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Glucosa en ayuno	≥ 126 mg/dL (7 mmol/L)
Glucosa plasmática a las 2 horas en prueba oral de tolerancia a la glucosa	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
HbA1c	$\geq 6.5\%$
Prediabetes	
Glucosa en ayuno	100-126 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
Glucosa plasmática a las 2 horas en prueba oral de tolerancia a la glucosa	140-200 mg/dL (7.8-11 mmol/L)
HbA1c	$< 5.7-6.4\%$

Tabla 1: criterios diagnósticos de diabetes mellitus y prediabetes según la ADA (1).

Patogenia:

La patogenia de la DMPT es compleja y multifactorial. El desarrollo de la DMPT está condicionado por dos grupos de factores de riesgo: (a) el uso de inmunosupresores y (b) una serie de factores predisponentes.

Fármacos: los inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus y Ciclosporina A) y corticoesteroides con el fin de prevenir el rechazo del trasplante producen un daño a las células β pancreáticas, dado que aumenta la demanda metabólica de estas de forma crónica a partir de la disminución de la sensibilidad a la insulina periférica, la disminución de la secreción de insulina o la alteración de la respuesta de las células β pancreáticas, entre otros.

Factores predisponentes: pueden clasificarse en base a si son pretrasplante o post-trasplante. Los factores de riesgo pretrasplante son la edad, la raza o etnia, los antecedentes familiares de diabetes, la obesidad, la prediabetes, la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina. Los factores de riesgo post-trasplante son el uso de inmunosupresores y nuevamente obesidad, la prediabetes, la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina. Muchos de estos elementos, como son la obesidad o la prediabetes, tienen una fisiopatología común y se interrelacionan entre sí, potenciándose entre ellos y comprendiendo el denominado síndrome metabólico (SM). De esta forma, el SM es un factor de riesgo pre y post-trasplante.

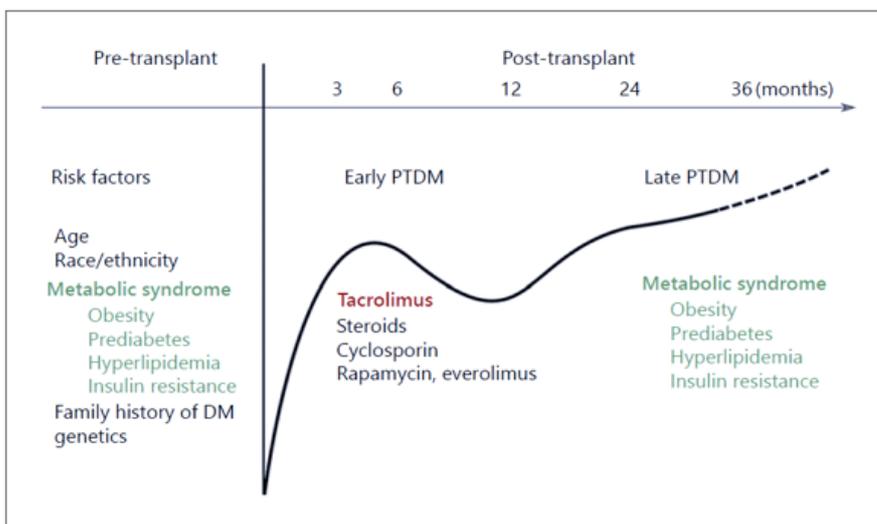


Figura 1: cronología de factores de riesgo para DMPT (2).

Síndrome Metabólico (SM) y riesgo de DMPT:

El SM es la coexistencia de distintas enfermedades con un núcleo metabólico en común, que comprende una serie de anomalías bioquímicas y clínicas y que se asocian a un riesgo de enfermedades metabólicas (como la diabetes) y cardiovasculares. El SM comprende la obesidad, la dislipemia, la prediabetes, la resistencia a la insulina y la situación de inflamación crónica que el metabolismo genera.



Figura 2: elementos que condicionan el SM.

Síndrome Metabólico y DMPT:

En el trasplante renal, se ha demostrado que el SM es un factor predisponente para el desarrollo de DMPT, así como de pérdida del injerto renal. La DMPT parece ser una consecuencia final de un perfil metabólico cuyo componente en común es la resistencia a la insulina. Bayer et al. observaron en 640 pacientes no diabéticos pretrasplante un aumento del riesgo de DMPT en aquellos pacientes con SM frente a aquellos sin SM (3). Bonet et al. observaron en 383 pacientes que aquellos con SM en hemodiálisis tenían 2,6 veces más incidencia de DMPT que aquellos que no presentaban SM (4). De la misma manera existen estudios que demuestran que los componentes individuales que conforman el SM también son factores de riesgo para el desarrollo de DMPT.

Obesidad: la relación de la obesidad y la DMPT se ha estudiado en 16 estudios (5,6,9,10,13,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27), con un total de 38534 pacientes se demuestra que el IMC es un factor condicionante para el desarrollo de DMPT. L.

Kasike demostraron en un estudio de la DMPT en EEUU con 15787 pacientes que aquellos con un IMC > 30 tienen 1,73 veces más incidencia de DMPT que los pacientes con IMC < 30 ($p < 0,0001$) (5). En otro estudio con 15309 pacientes sobre los factores de riesgo relacionados con la DMPT, Tariq Shah et al. demostraron que la obesidad es un factor de riesgo independiente relacionado con la DMPT (RR = 1,39 para IMC 25-30 y RR = 1,85 para IMC > 30) (6).

Hiperlipidemia: la hiperlipidemia y el aumento de triglicéridos también se ha demostrado en 2 estudios (7,8), con un total de 2125 pacientes y estableciendo una relación con la DMPT. F. G. Cosio et al. analizaron 1811 pacientes y observaron que la hipertrigliceridemia está relacionada con el desarrollo de DMPT (7). Porrini et al. estudiaron en 314 pacientes el efecto combinado de los niveles de triglicéridos pretrasplante y el tipo de inhibidor de la calcineurina como factor de riesgo para DMPT, analizando que la hipertrigliceridemia pretrasplante es un factor de riesgo para DMPT en pacientes tratados con Tacrolimus (8).

Prediabetes y resistencia a la insulina: S. Caillard et al. en 243 pacientes estudiando la incidencia y factores de riesgo del metabolismo de la glucosa en los pacientes trasplantados renales demostraron que una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) previa al trasplante es un factor de riesgo para el desarrollo de DMPT (RR = 2,4) (9). Porrini et al. demostraron que tanto la prediabetes como la resistencia a la insulina predisponen al desarrollo de la DMPT (10).

¿Por qué estudiar la inflamación como factor de riesgo de DMPT?

Inflamación y SM en población general:

El SM es una alteración causada por el el estilo de vida, por lo que está relacionado con el consumo en exceso de calorías y el sedentarismo.

La inflamación es fundamental en la patogénesis de este síndrome, y varios estudios han demostrado la posibilidad de correlacionarlo con marcadores inflamatorios, estableciendo que se puede predecir el SM a partir del estado inflamatorio y sus correspondientes marcadores proinflamatorios, como son el TNF α , la IL6 o la PCR.

Esto es debido a que los ácidos grasos saturados activan al TLR2 y TLR4. Así, la activación de los TLR produce una síntesis de factores proinflamatorios, como los anteriormente citados. La inflamación crónica de bajo grado tiene que ver con un desbalance entre una situación proinflamatoria frente a otra antiinflamatoria, ya que si la respuesta inflamatoria está descontrolada y además se produce de forma crónica, es perjudicial.

Debido a que el tejido adiposo no solo se encarga de la reserva lipídica del organismo sino que está implicado en procesos endocrinos e inmunes, es lógico que sea un tejido muy heterogéneo compuesto no solo por adipocitos, sino por otro tipo de células que contribuyen al sistema estromal, que es altamente sensible a estímulos y que crearán procesos tanto antiinflamatorios como proinflamatorios. Esta situación desequilibrada da lugar de formar neta a un estado proinflamatorio y prooxidativo. De esta manera, el SM es causante de la inflamación del tejido adiposo, afectando a la funcionalidad de los adipocitos en términos de reserva lipídica, sensibilidad a insulina, metabolismo sistémico de glucosa y homeostasis metabólica generalizada.

Los macrófagos son considerados células clave para estos mecanismos inflamatorios tisulares. El número de macrófagos se correlaciona con el IMC, tamaño de los adipocitos y grasa corporal total, y es que en el SM tiene lugar un cambio del fenotipo de estos macrófagos, que habitualmente son M2-like (un fenotipo antiinflamatorio secretor de citoquinas antiinflamatorias como IL10), a M1-like, que es un fenotipo proinflamatorio secretor de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL1B, IL6, IL12, MCP1).

Todos estos eventos proinflamatorios convergen entre sí dando lugar a un mayor reclutamiento de macrófagos y la producción de una mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias, causando así un aumento de la inflamación en el tejido adiposo que eventualmente llegará a dar lugar a una inflamación sistémica. Se cree que la causa de comorbilidades relacionadas con el SM, como son la resistencia a la insulina y la DMII tiene lugar por esta disfunción inflamatoria.

El estrés metabólico que se produce en este síndrome tiene en particular la alteración de determinadas organelas, en concreto la mitocondria y el retículo endoplasmático. El

aumento de los lípidos y carbohidratos aumenta la demanda energética de las mitocondrias, haciendo que esta aumente también la demanda de utilización de la cadena transportadora de electrones. Al incrementarse la hipoxia y la necesidad de oxidación de los sustratos, se produce un aumento de las especies reactivas de oxígeno, que son contribuyentes a la situación inflamatoria.

Además, el SM es conocido por ser un factor que aumenta la resistencia a la insulina. Esta produce un aumento de la viscosidad plasmática y la inducción de un estado protrombótico, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo. Todo esto contribuye a una serie de vías proinflamatorias que darán lugar a las manifestaciones clínicas del SM.

Es concluyente que la condición inflamatoria que acompaña al SM juega un papel importante en su etiología, patogénesis y desarrollo de complicaciones.

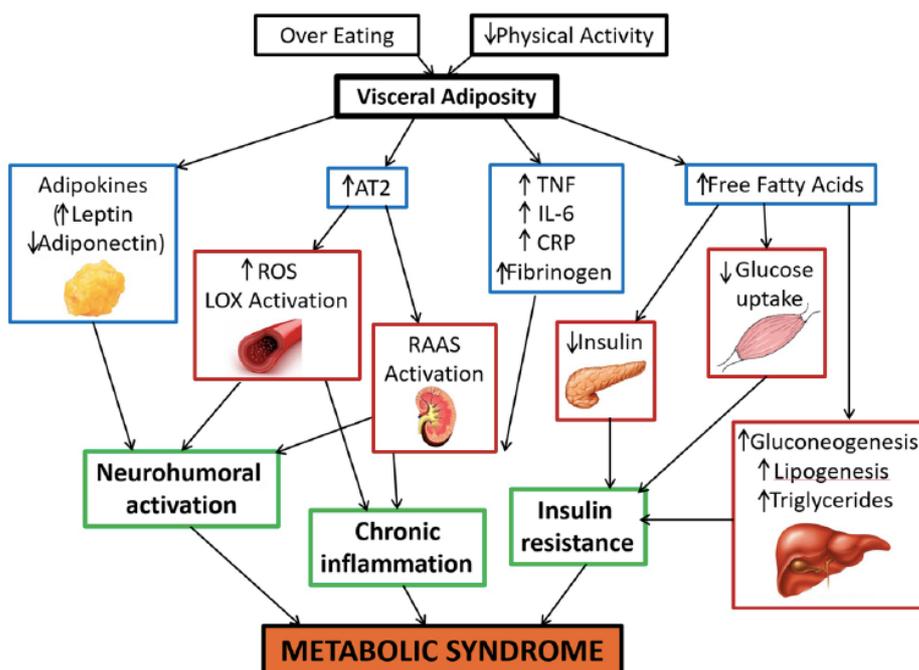


Figura 3: patofisiología del síndrome metabólico (11).

Inflamación y diabetes en la población general:

Acerca de la diabetes mellitus tipo 2 (DMII), existen estudios que demuestran su relación con las vías inflamatorias. La inflamación crónica a nivel subclínico y muchos de los biomarcadores relacionados con la inflamación, secretados por los adipocitos, se

han correlacionado con la prevalencia así como la incidencia de la DMII. Esto es debido a que la inflamación contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, que eventualmente dará lugar a la aparición de DMII.

En la DMII existe una inflamación crónica sistémica de bajo grado. El tejido adiposo, fundamentalmente el tejido adiposo blanco, se localiza a nivel subcutáneo y abdominal. Este último está altamente relacionado con la situación inflamatoria. Una de las funciones de este tejido es la liberación de citoquinas y sustancias bioactivas relacionadas con el proceso inflamatorio (TNF α , IL1, IL6, IL10, leptina...).

Los factores inflamatorios que influyen en la DMII son diversos, y entre ellos destacan:

- (a) **Obesidad:** se cree que la inflamación crónica y su relación con la DMII tiene que ver con una respuesta a la hipoxia, la alteración de la lipólisis y la remodelación y necrosis del compartimento adiposo. El aumento de la grasa corporal influye de forma directamente proporcional con la hipoxia del tejido adiposo, que se ve infiltrado por células inflamatorias y macrófagos, que son factores determinantes en la inflamación de bajo grado.
- (b) **Dieta:** el patrón dietético también se ha demostrado que es un factor determinante en el proceso inflamatorio. Una dieta alta en grasas induce a alteraciones en la microbiota intestinal, lo que facilita el sobrecrecimiento de bacterias Gram negativas. Estas causan inflamación por el aumento de producción de lipopolisacáridos. Además, se sabe que los ácidos grasos saturados se relacionan con propiedades proinflamatorias.

Existen estudios que confirman que se puede predecir el riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes en base a estos marcadores. De esta manera, la DMII guarda una relación estrecha con las vías que tienen que ver con el proceso inflamatorio, así como los marcadores bioactivos relacionados con el estado de inflamación.

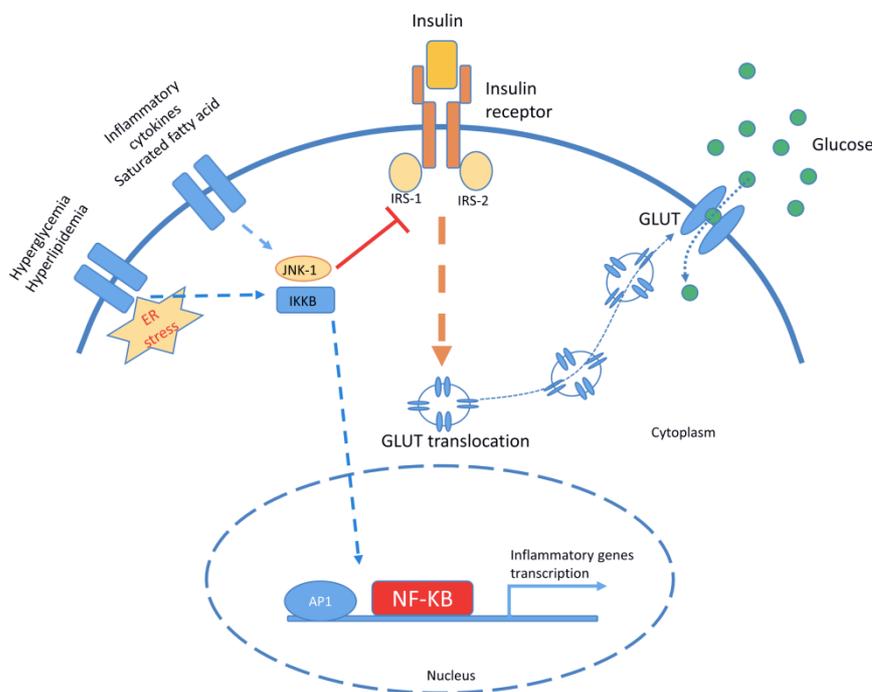


Figura 4: mecanismo molecular de la resistencia a la insulina asociada al proceso inflamatorio (12).

Inflamación, SM y DMPT:

Existen muy pocos estudios que relacionan la inflamación con el desarrollo de DMPT. B. Bayés et al. evaluaron la asociación entre la obesidad, la adiponectina y el proceso inflamatorio como predictores de la DMPT, demostrando que los marcadores inflamatorios, y entre estos sobre todo la adiponectina, predicen la incidencia esta entidad (13). M. P. Martínez et al. estudiaron la asociación del proceso inflamatorio y la DMPT, estableciendo que los niveles de $TNF\alpha$ están significativamente asociados con la aparición de DMPT (14). T. F. Haldal et al. evaluaron en 852 pacientes una variedad de biomarcadores inflamatorios para su posible correlación con la DMPT, concluyendo en que existe una asociación significativa entre muchos biomarcadores, concretamente sTNFR1 (receptor 1 del factor de necrosis tumoral soluble), EPCR (receptor de PCR endotelial), PTX3 (Pentraxina 3) y MIF (Factor inhibidor del macrófago). M. L. Griffith et al. evaluaron en 84 pacientes la capacidad de los niveles de péptido C como predictores de la DMPT temprana, encontrando que un nivel elevado de este péptido está asociado a un riesgo aumentado de DMPT (15).

Como se puede concluir, existe una relación significativa en el desarrollo de DMPT y son predictores de esta entidad muchos biomarcadores inflamatorios. Aun así, el estudio

en este ámbito es limitado, no solo por el pequeño número artículos que abordan la temática, sino también a que las muestras de los estudios son reducidas.

De la misma manera, es conveniente su investigación a través de estudios prospectivos, dado que el entendimiento de la patogenia de la DMPT en base a el proceso inflamatorio y su posible detección a partir de biomarcadores séricos pueden ser contribuyentes a su prevención y disminución de incidencia. Así se podría reducir la prevalencia de DMPT y por lo tanto las complicaciones que esta patología acarrea.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La inflamación es un proceso asociado al desarrollo de diabetes tipo 2 en la población general. Considerando las muchas vías comunes entre la diabetes de la población general y la DMPT, es plausible que la inflamación tenga también un rol en la patogenia de la diabetes tras el trasplante renal.

Objetivos: a evaluar:

- (a) si existe relación entre la prediabetes/DMPT y el proceso inflamatorio.
- (b) qué biomarcador es más útil para analizar la relación entre la inflamación y las alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante: prediabetes y DMPT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo en 110 pacientes trasplantados, en donde se ha analizado el impacto que tiene el proceso inflamatorio en lista de espera de trasplante en la evolución del metabolismo de glucosa, la prediabetes y la DMPT al año del trasplante.

Criterios de inclusión: a) pacientes en lista de espera de un trasplante renal; b) > 18 años, b) ausencia de DM tipo I y II, c) capacidad para entender el protocolo, d)

estabilidad clínica establecida como la ausencia de cáncer, enfermedades cardiovasculares o procesos infecciosos.

Criterios de exclusión: un seguimiento inferior a 12 meses tras el trasplante asociado al rechazo del injerto, fallecimiento o pérdida del seguimiento del paciente.

Alteraciones del metabolismo de glucosa, prediabetes y DMPT:

Tanto las alteraciones del metabolismo de glucosa como la prediabetes en lista de espera del trasplante se definirán en base a los criterios diagnósticos de diabetes mellitus y prediabetes según la ADA (1). La prediabetes y la DMPT se diagnosticarán tras 12 meses post-trasplante en base al Consenso Internacional de DMPT.

Definiciones:

Se consideran pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa a aquellos con glucosa en ayunas < 100 mg/dL y glucosa plasmática a las 2 horas en prueba oral de tolerancia a la glucosa < 140 mg/dL en ausencia de tratamiento con antidiabéticos; se consideran pacientes con prediabetes aquellos con glucemia anómala en ayunas (100-126 mg/dL) y alteración de la glucosa plasmática a las 2 horas en prueba oral de tolerancia a la glucosa (140-200 mg/dL); se consideran pacientes con DMPT o DM oculta aquellos con glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL y/o glucosa plasmática a las 2 horas en prueba oral de tolerancia a la glucosa ≥ 200 mg/dL.

Procedimientos:

Prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG): después de 10-12 horas de ayuno nocturno el paciente toma una solución de 75 gramos de glucosa y se recogen muestras a los 0, 30 y 120 minutos. Todos los pacientes se sometieron a la SOG en la lista de espera y 12 meses después del trasplante, a excepción de aquellos que desarrollaron DMPT a lo largo del seguimiento.

Determinaciones: además de la SOG se tomaron muestras para medir las concentraciones de insulina para analizar la sensibilidad y la resistencia a la insulina, así como los biomarcadores inflamatorios MCP1, IL6, IL1B, TNF α y CRP. Los marcadores se eligieron en relación con la mejor evidencia que existe con respecto la

relación entre el proceso inflamatorio como predictor de DMII en estudios en la población general. Estas muestras se almacenaron en el Biobanco del Hospital Universitario de Canarias.

Terapia de inmunosupresión:

La inmunosupresión consistió en globulina antitimocítica (ThimoglobulinR IMTIX-SANGSTAT, Lyon, France) o basiliximab (SimulectR, Novartis, Basel) para la inducción y prednisona, ciclosporina (NeoralR, Novartis, Basel) o tacrolimus (PrografR Fujisawa, Japan) y micofenolato mofetil (CellceptR Roche, Basel) o azatioprina para el mantenimiento. La dosis de prednisona fue de 0,3 mg/kg/día durante los primeros 3 meses, y luego 5-10 mg/día durante 1 año. El inicio de la ciclosporina fue de 8 mg/kg/día, el tacrolimus 0,2 mg/kg/día, y luego fueron ajustados en relación con los niveles séricos. Los episodios de rechazo agudo fueron inicialmente tratados con tres bolos de 500 mg intravenosos de metilprednisolona. En cuanto a los episodios resistentes, fueron tratados con OKT3 (5 mg/día) durante 7-10 días (Morumonab CD3; Ortho Pharmaceutical, Raritan, NJ, USA).

Otras variables:

Pretrasplante: datos demográficos así como peso, altura, enfermedad renal y tiempo de diálisis. Se calculó el IMC con las variables antropométricas recogidas. También se determinaron variables analíticas como el colesterol, el colesterol HDL y LDL, triglicéridos, creatinina y HbA1c.

Post-trasplante: se recogieron los mismos datos analizados en la situación pretrasplante tras 12 meses post-trasplante. También los niveles de ciclosporina A, tacrolimus y everolimus, así como episodios de rechazo y tratamiento inmunosupresor de los mismos.

Análisis estadístico:

La relación entre la inflamación y la prediabetes/DPMT fue analizada mediante un modelo de regresión logística. El *outcome* del modelo fue la presencia de la prediabetes y DMPT al año del trasplante. Se realizaron dos modelos, en uno se incluyeron todos los sujetos en lista de espera y en otro sólo aquellos que no tenían prediabetes en lista de espera. Las variables analizadas fueron la edad, sexo, peso, altura, IMC, antecedentes

familiares de diabetes, índices de resistencia a la insulina, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y LDL, biomarcadores inflamatorios, tiempo de diálisis, dosis acumulada de esteroides y la presencia o no de rechazo.

Las diferencias de concentraciones entre grupos fueron comparadas usando una distribución T de Student o por ANOVA con una posterior corrección de Bonferroni para el análisis descriptivo.

RESULTADOS

Pacientes: de un total de 177 pacientes de la lista de espera para trasplante evaluados, 110 pacientes tuvieron un seguimiento de 12 meses post-trasplante (figura 5). De estos, 36 pacientes tenían en lista de espera alteraciones del metabolismo de glucosa: 30 (27%) prediabetes: glucemia anómala en ayunas y/o alteración de tolerancia a la glucosa y 6 (5,5%) DM oculta. Tras 12 meses post-trasplante, 57 (52%) tuvieron algún tipo de alteración del metabolismo de glucosa: 25 (23%) prediabetes y 32 (29%) DMPT (tabla 1). Los pacientes en la lista de espera que presentaron prediabetes y/o DM oculta eran más obesos, usaban más estatinas, tenían unos índices de sensibilidad a la insulina inferiores (ISI, índice insuligénico e índices de disposición), lo que reflejaba una alta resistencia a la insulina y una inferior sensibilidad a la misma. Los pacientes con prediabetes y/o DM oculta tuvieron unos niveles mayores de IL6 y TNF α comparados con aquellos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Tras 12 meses del trasplante, los sujetos con prediabetes y/o DMPT tenían una edad superior y eran más obesos que aquellos con un metabolismo normal de glucosa. Además, estos pacientes tenían unos niveles más bajos de índice de sensibilidad a la insulina, unos índices de disposición más bajos y unos niveles de IL6 más altos que los pacientes con un metabolismo normal de glucosa. Estos pacientes presentaron unos niveles más altos de TNF α y MCP1, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

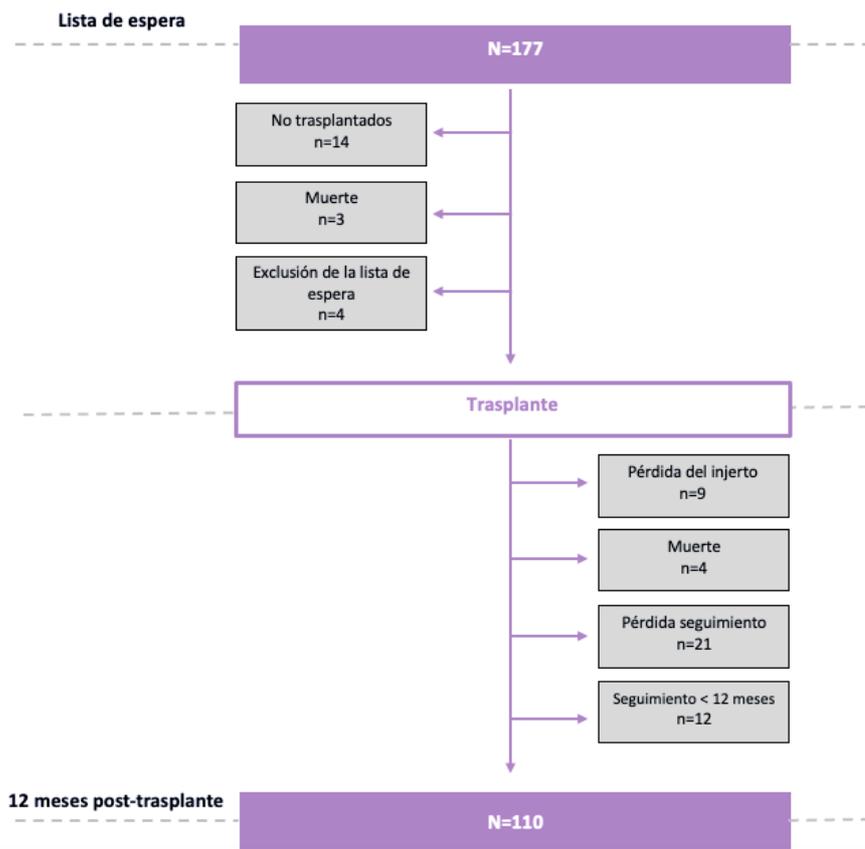


Figura 5: pacientes incluidos en el estudio.

	TOTAL	PREDIABETES Y DIABETES OCULTA EN LISTA DE ESPERA		PREDIABETES Y DIABETES OCULTA A LOS 12 MESES DEL TRASPLANTE	
		NO	SÍ	NO	SÍ
N	110			53 (48%)	57 (52%)
Edad (años)	49 (12.3)	48.7 (12.5)	49.9 (11.9)	47 (13.1)	52 (11)^l
Sexo (varones n-%)	75 (68%)	51 (69%)	24 (67%)	34 (64%)	41 (72%)
Antropometría					
Peso (kg)	78 (15.5)	77.2 (15.7)	79.4 (15.1)	73 (15)	82 (14.9)^m
IMC (Kg/m ²)	27 (4.4)	25.8 (4.1)	27.9 (5.1)^b	24.9 (4.3)	28 (4.3)ⁿ
≥ IMC 30 (n-%)	22 (20%)	9 (12%)	13 (36%)^c	5 (10%)	17 (30%)^a
Lípidos					
Triglicéridos (mg/dL)	120.5 [84.7-166]	118.5 [84.8-170.3]	122.5 [86-163.5]	105 [84-157.7]	130 [91.5-190]
Sobrecarga oral de glucosa					
Basal (mg/dL)	84.6 (11.2)	82.1 (8.6)	88.4 (13.9)^d	82 (9.3)	86.4 (11.7)^o
120 minutos (mg/dL)	123.5 [102.7-142.5]	114 [93.7-129]	157 [142.5-172]^e	112 [97-130]	134 [117-152]^p
Resistencia a la insulina					
HOMA-IR	1.6 [1.1-2.5]	1.5 [1.1-2.2]	1.6 [1-2.9]	1.4 [1.1-2.1]	1.7 [1.1-2.7]
ISI Stumvoll	8.1 [5.7-9.3]	8.2 (2.4)	6.1 (2.3)^f	8.7 [6.7-10.1]	7.1 [5.2-8.6]^q
Índice insulogénico	78.4 [46.2-123.7]	85.7 [58.2-154.9]	54.8 [27.7-91.4]^s	89.7 [49.4-157]	71.9 [41.1-103.4]
Índice de disposición	1.3 [0.8-2]	1.4 [1-2.3]	0.9 [0.5-1.6]^h	1.6 [1.1-2.6]	1.1 [0.7-1.6] ^r
Índice de disposición (Matsuda)	168.4 [115.9-249.5]	205.9 [138.2-278.7]	129.6 [69-172.5]ⁱ	212 [134.2-304.3]	129.7 (90.6)^s
Metabolismo de glucosa					
Normal (n-%)	74 (67%)	100%	-	42 (79%)	32 (56%)
GAA	5 (4.5%)	-	5 (14%)	2 (4%)	3 (5%)
IG (n-%)	23 (21%)	-	23 (64%)	7 (13%)	16 (28%)
GAA+IG (n-%)	2 (2%)	-	2 (6%)	---	2 (3.5%)
DN oculta (n-%)	6 (5.5%)	-	6 (17%)	2 (4%)	4 (7%)
Parámetros analíticos					
HbA1c (%)	5.1 [4.8-5.3]	5 [4.9-5.2]	5.1 [4.8-5.5]	5 [4.8-5.2]	5.1 (0.4)
Otras variables					
Historia familiar de diabetes (sí n-%)	32 (29%)	26 (35%)	6 (17%)	14 (26%)	18 (32%)
Dosis acumulada de esteroides (mg)	3341.3 [2854-4069]	3305 [2854-3870]	3471.3 [2628-4493]	3344.4 (961)	3490 [2877-4547]
Rechazo (sí n-%)	19 (17%)	8 (11%)	8 (22%)	6 (11%)	13 (23%)
Marcadores inflamatorios					
CRP (mg/L)	2.4 [1-4.8]	2.3 [0.9-4.6]	2.8 [1.2-6]	2.4 [0.9-4.7]	2.5 [1.2-5.6]
IL-6 (pg/mL)	1.4 [0.9-2.5]	1.1 [0.8-1.9]	1.9 [1.1-3.1]^j	1.1 [0.9-1.9]	1.7 [0.9-3.3]^t
TNF α (pg/mL)	14.9 [10.8-18.7]	14.2 [10.3-17.4]	17.2 [13.8-21.7]^k	13.6 [10.3-17.9]	16.1 [12.3-21.5]
IL1 β (pg/mL)	0.35 [0.4-0.5]	0.35 [0.35-0.52]	0.35 [0.35-0.4]	0.35 [0.35-0.39]	0.35 [0.35-0.5]
MCPI (pg/mL)	681.5 [560.5-875.5]	663.5 [540.-837.5]	754 [571.5-960.5]	678.5 [592-833.]	688 [513.5-892.5]

Prediabetes y/o DM oculta en la lista de espera: ^a p=0.000; ^b p=0.026; ^c p=0.003; ^d p=0.004; ^e p=0.000; ^f p=0.000; ^g p=0.003; ^h p=0.001; ⁱ p=0.000; ^j p=0.008; ^k p=0.022; Prediabetes y/o DMPT a los 12 meses post-trasplante: ^l p=0.031; ^m p=0.004; ⁿ p=0.000; ^o p=0.008; ^p p=0.022; ^q p=0.015; ^r p=0.002; ^s p=0.004; ^t p=0.024. DMo: diabetes oculta; IG intolerancia a la glucosa; GAA glucemia anómala en ayunas

Tabla 2: características de los pacientes con y sin alteraciones del metabolismo de la glucosa en la lista de espera y 12 meses post-trasplante.

Evolución del metabolismo de glucosa desde el pretrasplante hasta los 12 meses post-trasplante:

De los pacientes con un metabolismo normal de glucosa en la lista de espera, 42 (57%) se mantuvieron en esta situación un año tras el trasplante (figura 6). De los restantes, desarrollaron prediabetes 15 (20%) y PTDM 17 (23%). Considerando a aquellos pacientes con prediabetes, 10 (33%) se mantuvieron en este estado tras el año post-trasplante, 9 (30%) revirtieron su situación a un metabolismo normal de glucosa, y 11 (37%) desarrollaron DMPT. Finalmente, de los 6 pacientes con DM oculta en la lista de espera 4 (67%) desarrollaron DMPT un año tras el trasplante y 2 (33%) revirtieron a un metabolismo normal de glucosa.

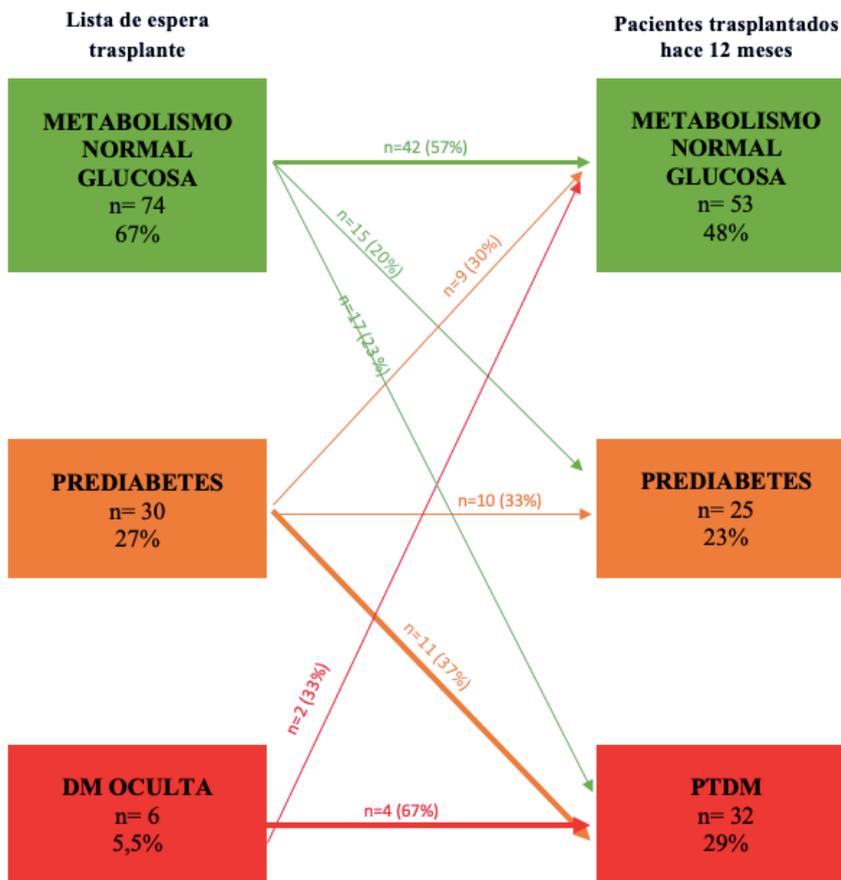


Figura 6: evolución del metabolismo de glucosa desde el pretrasplante hasta 12 meses post-trasplante.

Análisis de regresión logística: factores de riesgo para las alteraciones del metabolismo de glucosa a los 12 meses post-trasplante.

Modelo univariable: la edad; el peso, la presencia de prediabetes y/o DM oculta al inicio y los índices de sensibilidad a la insulina (Stumvoll) y de disposición en la lista de espera estuvieron asociados a un mayor riesgo de prediabetes o DMPT un año tras el trasplante (tabla 3). Ningún biomarcador inflamatorio estuvo asociado significativamente ni a la prediabetes ni a la DMPT un año tras el trasplante.

Modelo multivariable: las variables asociadas independientemente a un riesgo mayor de prediabetes o DMPT un año tras el trasplante fueron el IMC (95% IC: 1.055-1.304), la dosis acumulada de esteroides (95% IC: 1-1.001) y la presencia de prediabetes previa o DM oculta (95% IC: 0.951-6.048). Ningún biomarcador inflamatorio estuvo asociado significativamente en el modelo multivariable (tabla 3).

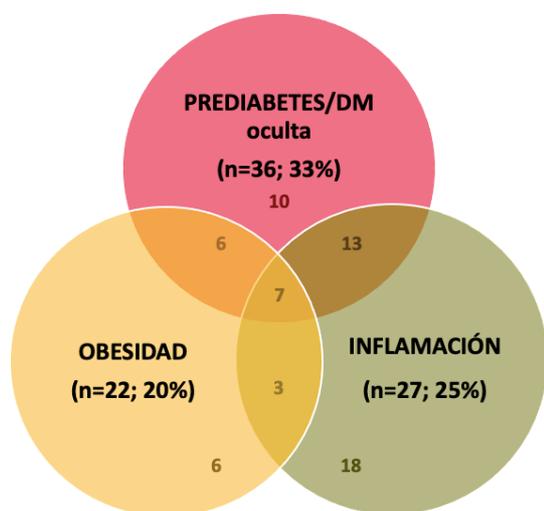
	UNIVARIABLE				MULTIVARIABLE			
	EXP(B)	IC% PARA EXP (B)		p	EXP(B)	IC% PARA EXP (B)		p
		INF	SUP			INF	SUP	
Edad (años)	1.04	1.00	1.07	0.03	-	-	-	-
IMC (kg/m ²)	1.19	1.08	1.31	0.01	1.17	1.06	1.30	0.001
Sobrecarga oral de glucosa	0.34	0.14	0.78	0.01	2.40	0.95	6.05	0.06
Basal (mg/dL)	1.04	1.01	1.09	0.03	-	-	-	-
120 minutos (mg/dL)	1.02	1.00	1.03	0.01	-	-	-	-
ISI Stumvoll	0.84	0.72	0.99	0.03	-	-	-	-
Índices de disposición	0.71	0.52	0.98	0.04	-	-	-	-
Índices de disposición (Matsuda)	0.99	0.99	1.00	0.02	-	-	-	-
Dosis acumulada de esteroides (mg)	1.00	1.00	1.00	0.03	1	1	1.00	0.05
Marcadores inflamatorios								
CRP (mg/L)	0.98	0.94	1.04	0.62	-	-	-	-
IL-6 (pg/mL)	1.09	0.95	1.26	0.21	-	-	-	-
TNF α (pg/mL)	1.04	0.99	1.09	0.12	-	-	-	-
IL-1 β (pg/mL)	2.81	0.74	10.64	0.13	-	-	-	-
MCP1 (pg/mL)	1.00	0.99	1.00	0.99	-	-	-	-

Tabla 3: modelo univariable y multivariable. Presencia de prediabetes y DMPT 12 meses tras el trasplante (n=57).

Relación entre la obesidad, alteraciones del metabolismo de glucosa y la inflamación:

Para evaluar las posibles causas de la falta asociación entre el proceso inflamatorio y la prediabetes y DMPT se analizó la aparición simultánea de la obesidad (IMC > 30), las

alteraciones del metabolismo de glucosa (prediabetes y DM oculta) y la inflamación (percentil > 75 de los biomarcadores evaluados) en la lista de espera. El 73% de los obesos presentaban inflamación y/o alteraciones del metabolismo de glucosa. Entre el 40-70% de los casos de alteraciones del metabolismo de glucosa también presentaron obesidad y/o inflamación. Los sujetos entre 40-70% que presentaban inflamación también tenían alteraciones del metabolismo de glucosa y/o obesidad.



OBESIDAD	22/108 (20%)	
OBESIDAD	6/22 (27%)	
Obesidad + inflamación	3/22 (14%)	73%
Obesidad + AMG	6/22 (27%)	
Obesidad + AMG + Inflamación	7/22 (32%)	
PREDIABETES/DM OCULTA	36/108 (33%)	
PREDIABETES/DM OCULTA	10/36 (28%)	
Prediabetes/DM oculta + Inflamación	13/36 (36%)	72%
Prediabetes/DM oculta + Obesidad	6/36 (17%)	
Prediabetes/DM oculta + Inflamación + Obesidad	7/36 (19%)	
INFLAMACIÓN TNFα	41/108 (38%)	
INFLAMACIÓN	18/41 (44%)	
Inflamación + Obesidad	3/41 (7%)	56%
Inflamación + AMG	13/41 (32%)	
Inflamación + Obesidad + AMG	7/41 (17%)	

Figura 7: inflamación en base a los niveles de TNF α .

En consideración a este hallazgo consideramos que es muy difícil valorar el efecto independiente de tres factores de riesgo tan estrechamente relacionados: obesidad – prediabetes – inflamación. Por lo tanto decidimos excluir a los pacientes con prediabetes para eliminar así un factor de riesgo importante y ver el rol de la inflamación como predictor del desarrollo de novo de diabetes y prediabetes tras el trasplante renal.

Pacientes sin alteraciones en el metabolismo de glucosa en la lista de espera:

De los 72 pacientes sin prediabetes y/o DM oculta en la lista de espera, 32 (43%) pacientes desarrollaron prediabetes y DMPT a los 12 meses del trasplante y 42 (57%) se

mantuvieron sin alteraciones del metabolismo de glucosa (tabla 4). Comparados con aquellos que mantuvieron un metabolismo normal de glucosa, aquellos con prediabetes y DMPT a los 12 meses del trasplante eran más obesos en la lista de espera ($p = 0.011$) y tenían unos niveles mayores de IL6, TNF α e IL1B.

Análisis de regresión logística: factores de riesgo de las alteraciones del metabolismo de glucosa a los 12 meses después del trasplante en pacientes sin prediabetes o DM oculta en la lista de espera

Modelo univariable: el peso, el IMC, los niveles basales de glucosa basal o tras la SOG y los niveles de TNF α (95% IC: 1.006-1.163) se asociaron a un riesgo mayor de desarrollar prediabetes o DMPT un año tras el trasplante.

Modelo multivariable: las variables asociadas independientemente a un riesgo mayor de prediabetes o DMPT un año tras el trasplante fueron el IMC (95% IC: 1.024-1.373) y los niveles de TNF α (95% IC: 1.011-1.182).

	TOTAL	PREDIABETES Y DMPT 12 MESES POST-TRASPLANTE	
		NO	SÍ
N	74	42 (57%)	32 (43%)
Edad (años)	48.7 (12.5)	46.5 (13.3)	51.5 (10.9)
Sexo (varones n-%)	51 (31%)	26 (62%)	25 (78%)
Antropometría			
Peso (kg)	77.2 (15.7)	73.2 (15.9)	82.1 (14.3)^a
(IMC(kg/m ²))	25.8 (4.1)	24.8 (3.9)	27.1 (4)^b
≥ 30 (n-%)	9 (12%)	3 (7%)	6 (19%)
Lípidos			
Triglicéridos (mg/dL)	118.5 [84.8-170.3]	110 [83.7-163.7]	126.5 [88-182.3]
Colesterol (mg/dL)	154.1 (37.1)	153.4 (37.5)	154.9 (37.2)
Colesterol-HDL (mg/dL)	43 [33.8-53]	45.7 (13)	41 [32-49.7]
Colesterol-LDL (mg/dL)	82.5 (31.6)	84.5 (33)	79.8 (30.1)
Sobrecarga de glucosa			
Glucosa en ayunas (mg/dL)	82.1 (8.6)	80 (8.4)	84.7 (8.2)^c
Glucosa 120 minutos (mg/dL)	110.6 (19.1)	106 (17.8)	119.5 [108.3-132.7]^d
Resistencia a la insulina/índices de sensibilidad			
HOMA-IR	1.5 [1.1-2.2]	1.5 [1.1-2.1]	1.7 (0.8)
ISI Stumvoll	8.2 (2.4)	8.4 (2.6)	7.9 (2.1)
Índice insulogénico	85.7 [58.2-154.9]	99.7 [63.2-173.9]	71.9 [49.8-116.9]
Índice de disposición	1.4 [1-2.3]	1.6 [1.2-2.9]	1.2 [0.9-1.8]
Índice de disposición	205.9 [138.2-278.7]	227.5 [148.7-422.5]	168.3 [124.4-244.5]
Parámetros analíticos			
HbA1c (%)	5.1 (0.3)	4.5 [4.8-5.2]	5.1 (0.3)
Otras variables			
Dosis acumulada de esteroides	3305 [2853.6-3870]	3273 [2864-3811]	3455 [2817.4-4320.6]
Rechazo (sí n-%)	8 (11%)	5 (12%)	3 (9%)
Marcadores inflamatorios			
CRP (mg/L)	2.25 [0.95-4.59]	2.16 [0.71-4.74]	2.57 [1.15-4.59]
IL-6 (pg/mL)	1.14 [0.85-1.96]	0.89 [0.85-1.64]	1.40 [0.93-3.29]^e
TNF α (pg/mL)	14.195 [10.33-17.37]	12.61 [10.02-16.57]	15.69 [11.31-21.86]^f
IL1 β (pg/mL)	0.35 [0.35-0.53]	0.35 [0.35-0.38]	0.37 [0.35-0.6]^g
MCP1 (pg/mL)	663.5 [540.5-837.5]	649 [586-786]	681 [498-874]

^a p=0.02; ^b p=0.01; ^c p=0.02; ^d p=0.01; ^e p=0.02; ^f p=0.05; ^g p=0.03;

Tabla 4: características pretrasplante de los pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa en la lista de espera con un seguimiento 12 meses post-trasplante.

	UNIVARIABLE				MULTIVARIABLE			
	EXP(B)	IC% PARA EXP (B)		p	EXP(B)	IC% PARA EXP (B)		p
		INF	SUP			INF	SUP	
Peso (kg)	1.04	1.01	1.08	0.03	-	-	-	-
IMC (Kg/m²)	1.17	1.03	1.34	0.02	1.19	1.02	1.37	0.02
Glucosa basal (mg/dL)	1.07	1.01	1.14	0.02	-	-	-	-
Glucosa 120 min (mg/dL)	1.03	1.01	1.06	0.02	-	-	-	-
Marcadores inflamatorios								
CRP (mg/L)	1.01	0.93	1.09	0.82	-	-	-	-
IL-6 (pg/mL)	1.25	0.94	1.66	0.12	-	-	-	-
TNFα (pg/mL)	1.08	1.01	1.16	0.03	1.09	1.01	1.18	0.03
IL-1β (pg/mL)	4.82	0.97	23.99	0.06	-	-	-	-
MCP1 (pg/mL)	1.00	0.99	1.00	0.71	-	-	-	-

Tabla 5: análisis univariable y multivariable. Resultado: presencia de prediabetes o DMPT 12 meses post-trasplante (N=32).

DISCUSIÓN

En este estudio observamos que la inflamación en pacientes en lista de espera para un trasplante renal es un factor predisponente de prediabetes y DMPT a los 12 meses del trasplante. Este hecho tiene una importancia doble: desde un punto de vista de la patogenia de los trastornos de la glucosa post-trasplante, indica que la inflamación interviene de forma precoz en el desarrollo de la enfermedad; desde un punto de vista de la prevención, indica un subgrupo de pacientes donde el tratamiento precoz puede disminuir el riesgo de la aparición de dichos trastornos.

Trabajamos con un grupo de pacientes homogéneos en lista de para trasplante renal que no presentaban diabetes. A estos se les realizó una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG), que es la prueba gold standard para valorar la presencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa, con el fin de detectar la presencia de diabetes oculta o prediabetes. Se les realizó esta prueba a todos los pacientes en lista de espera y 12 meses tras el trasplante, a excepción de aquellos pacientes que desarrollaron DMPT durante el trasplante. Además de esta determinación, se analizaron una serie de biomarcadores inflamatorios que fueron elegidos según la evidencia que existe con respecto al proceso inflamatorio y su relación con la DMII. Los biomarcadores inflamatorios son los que siguen: MCP1, IL6, IL1B, TNF α y CRP. Asimismo, se

recogió información clínica del pre y post-trasplante. Finalmente, seleccionamos a los pacientes que en lista de espera no tenían prediabetes debido a la coexistencia entre la obesidad, prediabetes y DM.

Nuestro principal hallazgo es que la presencia de inflamación en lista de espera predijo la aparición de DMPT y prediabetes. Este hallazgo está en línea con la estrecha relación que existe entre la DMII y la DMPT en la población general. Con lo que respecta a la DMII, se puede predecir la presencia de diabetes a través de las vías que tienen que ver con el proceso inflamatorio, debido a su relación causal entre la presencia de estos marcadores y el posterior desarrollo de diabetes. Son marcadores inflamatorios de la DMII el conteo de glóbulos blancos o las adiponectinas, dado que el tejido adiposo secreta estas moléculas. Además, también pueden predecir el riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes.

Existen muy pocos estudios que relacionan la prediabetes y/o DMPT con el proceso inflamatorio, B. Bayés et al. evaluaron la asociación entre la obesidad, la adiponectina pretrasplante y la DMPT (13). M. P. Martínez et al. estudiaron la asociación del proceso inflamatorio y la DMPT, estableciendo que los niveles de TNF α están significativamente asociados con la aparición de DMPT (14). Este hecho está en relación directa con nuestro resultado. T. F. Heldal et al. evaluaron en 852 pacientes una variedad de biomarcadores inflamatorios post-trasplante para su posible correlación con la DMPT, concluyendo en que existe una asociación significativa entre muchos biomarcadores (sTNFR1, EPCR, PTX3 y MIF) (15).

En nuestro estudio prospectivo se vio una relación entre los biomarcadores inflamatorios pretrasplante y la posterior aparición de prediabetes y DMPT, de forma que se pudo predecir qué pacientes podían presentar con mayor probabilidad esta patología. Esto indica que el proceso inflamatorio tiene una relación significativa con el desarrollo de prediabetes y DMPT. Esto implica que para la predicción y la detección de la DMPT es útil el análisis de biomarcadores inflamatorios, ya que de forma precoz pueden detectarse, como ya se ha visto, a niveles pretrasplante, y en base a ello establecer medidas de tratamiento y prevención de esta entidad.

Las limitaciones del estudio son las siguientes: (a) el tamaño muestras no es lo suficientemente grande para valorar el impacto sólo en la DMPT y (b) el seguimiento corto (12 meses) impide analizar las consecuencias a largo plazo de nuestro hallazgo.

CONCLUSIONES

Concluimos que la inflamación en lista de espera es un factor predisponente para prediabetes y DMPT. Esto indica que la inflamación interviene de una forma precoz en el desarrollo de esta enfermedad.

El proceso inflamatorio, en concreto los niveles de TNF α , estuvieron asociados a un mayor riesgo de prediabetes o DMPT. Esto puede ser una herramienta de detección precoz de prediabetes o DMPT en lista de espera para trasplante renal. De esta forma, la búsqueda de marcadores inflamatorios como predictores de prediabetes y DMPT podría contribuir a la disminución de la incidencia de esta patología y con ello la presencia de complicaciones en los pacientes trasplantados renales.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Durante este TFG he aprendido a realizar un artículo científico. He aprendido a buscar información y contrastarla, y añadirla correctamente en bibliografía. La búsqueda de datos en páginas científicas y su adecuada interpretación también ha sido clave en la realización del TFG, así como todo lo aprendido acerca de conceptos estadísticos, tipos de análisis, recogida de datos y su interpretación.

Ha sido fundamental en la realización de este TFG todo lo aprendido sobre la entidad de la DMPT, cómo es su detección, su incidencia, su prevención y su tratamiento. El aprendizaje no solo ha sido en un marco teórico sino a nivel práctico, ya que he tenido la oportunidad de observar cómo se maneja esta patología, así como la gestión de los pacientes a los que se les ha realizado un trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2005;28 Suppl 1:S37-42. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.suppl_1.s37
2. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate-Correa J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S, et al. Post-transplant diabetes mellitus and prediabetes in renal transplant recipients: An update. *Nephron* [Internet]. 2021;145(4):317–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000514288>
3. Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, Teal V, Huan Y, Doria C, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2010;90(8):861–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f1543c>
4. Bonet J, Martinez-Castelao A, Bayés B. Metabolic syndrome in hemodialysis patients as a risk factor for new-onset diabetes mellitus after renal transplant: a prospective observational study. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2013;6:339–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S51289>
5. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 11 de agosto de 2003 [consultado el 22 de mayo de 2022];3(10):1319. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00211.x>
6. Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, Bunnapradist S. Risk Factors for Development of New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation. *Transplantation* [Internet]. Diciembre de 2006 [consultado el 22 de mayo de 2022];82(12):1673-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000250756.66348.9a>
7. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* [Internet]. 2002;62(4):1440–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2002.kid582.x>
8. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Perez L, Gonzalez-Posada JM, Hortal L, Gallego R, Garcia JJ, Checa M, Morales A, Salido E, Hernandez D, Torres A. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 8 de enero de 2007 [consultado el 22 de mayo de 2022];23(4):1436-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm762>

9. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, Kessler L, Moulin B. Incidence and Risk Factors of Glucose Metabolism Disorders in Kidney Transplant Recipients: Role of Systematic Screening by Oral Glucose Tolerance Test. Transplantation [Internet]. Febrero de 2011 [consultado el 22 de mayo de 2022]:1. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31820f0877>
10. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, Bayés-Genís B, Benítez-Ruiz R, Lampreabe I, Lauzurrica R, Osorio JM, Osuna A, Domínguez-Rollán R, Ruiz JC, Jiménez-Sosa A, González-Rinne A, Marrero-Miranda D, Macía M, García J, Torres A. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 3 de noviembre de 2015 [consultado el 22 de mayo de 2022];31(3):495-505. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv368>
11. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis [Internet]. 2017;11(8):215–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1753944717711379>
12. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2020;16(5):442–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
13. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurrica R, Salinas I, Sanmartí A, Espinal A, Serra A, Navarro M, Bonal J, Romero R. Obesity, Adiponectin and Inflammation as Predictors of New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation [Internet]. Febrero de 2007 [consultado el 22 de mayo de 2022];7(2):416-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01646.x>
14. Martínez Cantarín MP, Keith SW, Lin Z, Doria C, Frank AM, Maley WR, Ramirez C, Lallas CD, Shah A, Waldman SA, Falkner B. Association of Inflammation prior to Kidney Transplantation with Post-Transplant Diabetes Mellitus. Cardioresenal Medicine [Internet]. 2016 [consultado el 22 de mayo de 2022];6(4):289-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000446294>
15. Heldal TF, Ueland T, Jenssen T, Hartmann A, Reisaeter AV, Aukrust P, Michelsen A, Åsberg A. Inflammatory and related biomarkers are associated with post-transplant diabetes mellitus in kidney recipients: a retrospective study. Transplant International [Internet]. 30 de enero de 2018 [consultado el 22 de mayo de 2022];31(5):510-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tri.13116>
16. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. Am J Kidney Dis [Internet]. 2006;48(1):134–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.04.078>

17. Luan FL, Langewisch E, Ojo A. Metabolic syndrome and new onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients: Metabolic syndrome and new onset diabetes mellitus. *Clin Transplant* [Internet]. 2010;24(6):778–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01194.x>
18. Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M, Goldfarb DA, Papajcik D, Mastroianni B, Novick AC. SHOULD OBESE PATIENTS LOSE WEIGHT BEFORE RECEIVING A KIDNEY TRANSPLANT? *Transplantation* [Internet]. Agosto de 1997 [consultado el 22 de mayo de 2022];64(4):599-604. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00007890-199708270-00009>
19. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney International* [Internet]. Febrero de 2001 [consultado el 22 de mayo de 2022];59(2):732-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002732.x>
20. Parikh CR, Klem P, Wong C, Yalavarthy R, Chan L. Obesity as an independent predictor of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation Proceedings* [Internet]. Diciembre de 2003 [consultado el 22 de mayo de 2022];35(8):2922-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.10.074>
21. El-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab El-Dein AB, Ghoneim MA. WEIGHT GAIN AFTER RENAL TRANSPLANTATION IS A RISK FACTOR FOR PATIENT AND GRAFT OUTCOME. *Transplantation* [Internet]. Mayo de 2004 [consultado el 22 de mayo de 2022];77(9):1381-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000120949.86038.62>
22. Baltar J, Ortega T, Ortega F, Laures A, Rebollo P, Gomez E, Alvarez-Grande J. Posttransplantation Diabetes Mellitus: Prevalence and Risk Factors. *Transplantation Proceedings* [Internet]. Noviembre de 2005 [consultado el 22 de mayo de 2022];37(9):3817-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.197>
23. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is Associated with Worsening Cardiovascular Risk Factor Profiles and Proteinuria Progression in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* [Internet]. Noviembre de 2005 [consultado el 22 de mayo de 2022];5(11):2710-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01073.x>
24. Roland M, Gatault P, Doute C, Büchler M, Al-Najjar A, Barbet C, Chatelet V, Marlière JF, Nivet H, Lebranchu Y, Halimi JM. Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplant International* [Internet]. Junio de 2008 [consultado el 22 de mayo de 2022];21(6):523-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00640.x>

25. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 7 de marzo de 2008 [consultado el 22 de mayo de 2022];23(6):2033-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm875>
26. Chakkerla HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, Mulligan DC, Reddy KS, Moss AA, Mekeel KL, Mazur MJ, Hamawi K, Castro JC, Cook CB. Relationship between Inpatient Hyperglycemia and Insulin Treatment after Kidney Transplantation and Future New Onset Diabetes Mellitus. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 17 de junio de 2010 [consultado el 22 de mayo de 2022];5(9):1669-75. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/cjn.09481209>
27. Gyurus E, Kaposztas Z, Kahan BD. Sirolimus Therapy Predisposes to New-Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation: A Long-Term Analysis of Various Treatment Regimens. *Transplantation Proceedings* [Internet]. Junio de 2011 [consultado el 22 de mayo de 2022];43(5):1583-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.05.001>