

Diabetes mellitus post trasplante

Roxana Pilotti y Domingo Casadei

Instituto de Nefrología Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

RESUMEN

El creciente aumento del trasplante de órganos sólidos como alternativa terapéutica a diferentes enfermedades se acompaña de un incremento en la prevalencia de **diabetes mellitus post trasplante**.

Aunque la supervivencia del injerto y del paciente después del trasplante de un órgano sólido ha mejorado en los últimos años, los receptores de trasplante continúan mostrando una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en comparación con la población general. Los factores que determinan esto último son la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus. Entre ellos, la diabetes mellitus post trasplante se ha identificado como uno de los factores más importantes que, además del aumento de mortalidad cardiovascular, también reduce la función del injerto, aumenta el riesgo de infecciones e incrementa el porcentaje de pérdida del injerto.

Existen varios factores de riesgo asociados a esta enfermedad. Dentro de los potencialmente modificables se encuentra la presencia de síndrome metabólico y obesidad antes del trasplante. Entre los no modificables figuran el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en familiar de primer grado, la edad mayor de 40 años, y la coinfección con virus de hepatitis C. También la predisposición a desarrollar esta patología está vinculada con el tipo de inmunosupresión recibida. Los corticoides y los inhibidores calcineurínicos (Ciclosporina y Tacrolimus) son drogas con una gran capacidad diabetogénica.

En el año 2003 se publicaron las Normas de Consenso Internacional sobre Diabetes de Novo Post Trasplante, estableciéndose que el diagnóstico se realiza según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Asimismo se fijó utilizar el algoritmo de tratamiento para diabetes mellitus tipo 2, teniendo en cuenta las posibles interacciones con las drogas inmunosupresoras y los eventuales efectos adversos de las mismas. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes con DMPT requieren tratamiento con insulina.

Debemos recordar que la mejor opción terapéutica es la prevención, para lo cual es fundamental identificar los factores de riesgo, tratar los que son potencialmente reversibles antes del trasplante, y adaptar el tratamiento inmunosupresor con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Palabras claves: Diabetes mellitus post trasplante.

ABSTRACT

The increasing amount of solid organs transplantation as a therapeutic alternative in different diseases is accompanied by an increase in the prevalence of post transplantation diabetes mellitus.

Despite last years improvement of graft and patient over-life after solid organ transplantation, the receivers continue showing an important prevalence of cardiovascular disease in comparison with the general population. The factors which determine this condition are the hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus. Among them, the post-transplantation diabetes mellitus has been identified like one of the most important factors that in addition to the increase of cardiovascular mortality, also reduces the graft function, increases the risks of infections and the percentage of graft loss.

There exist several risk factors associated to this disease. Among the potentially modifiable factors is the presence of metabolic syndrome and obesity before the transplantation, while amid the non-modifiable ones we find the antecedent of diabetes mellitus type 2 in relatives of first degree, the age of over 40 years and the hepatitis C virus infection. The predisposition to develop this pathology is related to the type of immunosuppression received. The corticosteroids and calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus) are drugs with a great diabetogenic capacity.

In 2003 the International Consensus Guidelines were published on New Onset Diabetes After Transplantation, declaring that the diagnosis is performed according to the criteria of the American Association of Diabetes. It was also stated the use of the algorithm of treatment for diabetes mellitus type 2 which should be done considering the possible interactions with immunosuppressors drugs and their eventual adverse effects. In spite of this, most of the patients with DMPT require treatment with insulin.

We must remember that the best therapeutic option is prevention, that is why it is fundamental to identify the risk factors, to treat those that are potentially reversible before the transplantation and to adapt the immunosuppressor treatment with the intention of diminishing the risk of developing this disease.

Keywords: Post transplantation diabetes mellitus, post transplantation complications, immunosuppression.

El creciente aumento del número de trasplantes de órganos sólidos como alternativa terapéutica a diferentes enfermedades se acompaña de un incremento en la prevalencia de **diabetes mellitus post trasplante (DMPT)**.

Aunque la supervivencia del injerto y del paciente después del trasplante de un órgano sólido ha mejorado en los últimos años, los receptores de trasplante continúan mostrando una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en comparación con la población general.⁽¹⁾

Los factores que determinan esto último son la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus. Entre ellos la diabetes mellitus post trasplante se ha identificado como uno de los factores más importantes que, además del aumento de mortalidad cardiovascular, también reduce la función del injerto, aumenta el riesgo de infecciones e incrementa el porcentaje de pérdida del injerto.⁽²⁾

La diabetes mellitus post trasplante es una complicación metabólica muy frecuente derivada del tratamiento inmunosupresor en el trasplante de órganos sólidos. Su incidencia varía entre 2 y 53%, y esta amplitud se debe a que, hasta 2003, no existía consenso en la definición de esta patología. Sin embargo, a partir de dicho periodo, se estableció realizar el diagnóstico según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).⁽³⁻⁴⁾

La prevalencia aumenta con el tiempo post trasplante, y la incidencia acumulativa es del 9,1 % a los tres meses, 16 % a los seis meses y a los tres años asciende al 25 %.⁽⁵⁾

Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes post trasplante

Factores de riesgo pre trasplante:⁽⁶⁾

- Diabetes tipo 2, en familiar de primer grado.
- Edad: de cuarenta años en adelante, el riesgo para el desarrollo de diabetes post-trasplante se incrementa.
- Hepatitis C.
- Presencia de Síndrome Metabólico.
- Bajos niveles de adiponectina: altos niveles de adiponectina pre-trasplante constituyen un factor protector contra el desarrollo de DMPT en pacientes transplantados renales. Por cada 1 ug/ml de descenso en la concentración de los niveles de adiponectina se incrementa un 13 % el riesgo de desarrollar DMPT.⁽⁷⁾
- Obesidad: se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMPT. En personas con IMC mayores o iguales a 30 se duplica el riesgo de desarrollar esta complicación.⁽⁸⁾
- Raza: existe mayor prevalencia de DMPT en afroamericanos y en hispanos; en el caso de estos grupos, se requieren mayores dosis de Tacrolimus para adquirir los niveles terapéuticos de esta droga.⁽⁹⁾

Factores de riesgo post trasplante:

La administración de corticoides está ampliamente relacionada con la aparición de este trastorno metabólico. La incidencia de diabetes post trasplante en aquellos pacientes que reciben prednisona asciende al 46% y está

íntimamente relacionada con la dosis administrada, la duración del tratamiento, y el haber recibido pulsos.⁽⁶⁻¹⁰⁾

La Ciclosporina (CsA) y el Tacrolimus (FK) también son drogas involucradas en el desarrollo de alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono, sin embargo, este último tiene cinco veces más poder diabético que la ciclosporina, y es considerado un factor de riesgo independiente para desarrollar diabetes.⁽³⁻⁵⁻¹¹⁻¹²⁾

Defectos metabólicos involucrados en el desarrollo de la diabetes post trasplante

Los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la DMPT son: el aumento de la resistencia periférica a la insulina en músculo y tejido adiposo, el aumento de la producción hepática de glucosa, y la disminución de la secreción pancreática de insulina.

Los corticoides son responsables de los dos primeros mecanismos, mientras que el Tacrolimus y, en menor medida, la Ciclosporina, actúan principalmente reduciendo la producción pancreática de insulina. Hay estudios en ratas que demuestran que el tacrolimus inhibe la transcripción del gen de insulina.⁽¹³⁾

Este efecto es dosis-dependiente y revierte luego de discontinuar el tratamiento con esta droga.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Podemos afirmar que, desde el punto de vista fisiopatológico, la DMPT es similar a la diabetes mellitus tipo 2, en la cual existe insulina-resistencia y disfunción a nivel de la célula beta del páncreas.

Clínica

Clínicamente también semeja una diabetes tipo 2, con un comienzo insidioso y asintomático, que puede aparecer inmediatamente luego del trasplante, o varios meses o años después, y que se caracteriza por la presencia de **hiperglucemias vespertinas**.

El diagnóstico se basa en las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽¹⁵⁾, es decir:

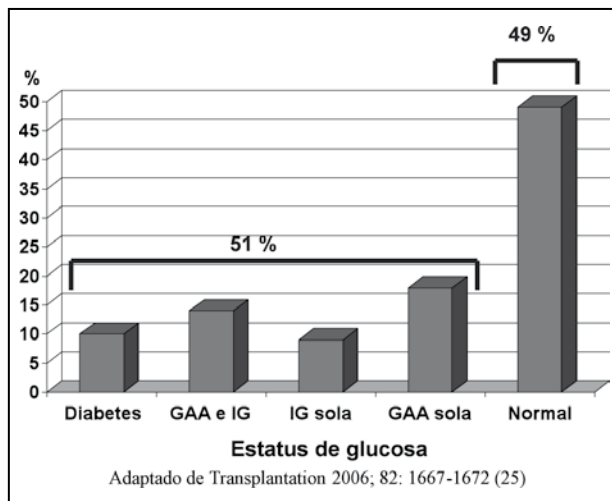
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl.
- Glucemia igual o mayor a 200 mg/dl luego de una prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG).
- Glucemia mayor o igual a 200 mg/dl, en presencia de síntomas clínicos.

Los dos primeros deben confirmarse en una segunda oportunidad para establecer el diagnóstico.

La glucemia de ayuno puede sin embargo subestimar la presencia de intolerancia a la glucosa, por lo cual se recomienda el uso de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en pacientes de alto riesgo.⁽³⁾

Sharif et al.⁽¹⁶⁾ demostraron en su estudio que de 122 pacientes transplantados renales que presentaban dos determinaciones de glucemias de ayuno alteradas (mayores a 100 y menores a 126 mg/dl), el 51 % mostraba alteración del metabolismo de hidratos de carbono en la PTOG; 10 % presentaban diabetes; 14% glucemia en ayunas alterada (GAA) e intolerancia a hidratos de carbono (IG); 9 % IG sola; 18 % solamente GAA y el 49 % restante eran normales. (ver **Figura 1**)

FIG. 1 Resultados de la PTOG. Adaptado de 17



La importancia de detectar este estadio radica en la estrecha relación de la IG con la enfermedad cardiovascular. (17-18)

Con respecto al seguimiento, se recomienda realizar glucemias de ayuno una vez por semana durante el primer mes, a los tres meses, a los seis meses, y luego anualmente. Si existiera alto riesgo de DMPT se sugiere realizar PTOG.

Una vez confirmado el diagnóstico de DMPT se deberá monitorear glucemia, perfil lipídico, HbA1C, complicaciones crónicas, y realizar automonitoreo glucémico capilar. (ver *Figura 2*)

Tratamiento

Se recomienda utilizar el algoritmo de tratamiento para diabetes mellitus tipo 2, teniendo en cuenta las posibles interacciones con las drogas inmunosupresoras y los

eventuales efectos adversos. Es por ello que, en pacientes que pueden tener alteración de la función renal, se sugiere evitar el uso de metformina y sulfonilureas. (3-4)

No existen estudios randomizados que evalúen las diferentes posibilidades de tratamiento en la DMPT.

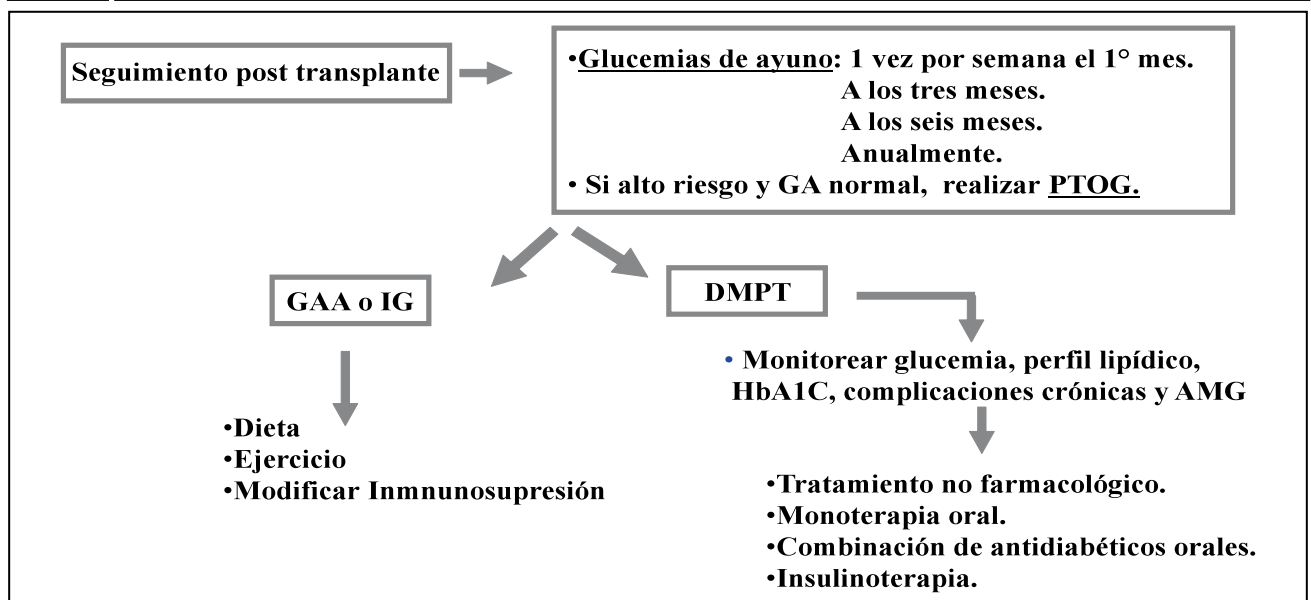
Las metiglinidas son agentes seguros para el uso en DMPT con alteración de la función renal, por su bajo riesgo de hipoglucemia y porque no interactúan con los inhibidores calcineurínicos. (3) (19)

Las tiazolidinedionas, especialmente la Rosiglitazona, parecerían ser una excelente alternativa terapéutica por diferentes razones: disminuyendo la insulina-resistencia descienden la glucemia, los triglicéridos, el fibrinógeno, el PAI-1, y aumenta el HDL colesterol; al mismo tiempo, mejoran la función endotelial y disminuyen la microalbuminuria. (20) A diferencia de la Pioglitazona, la Rosiglitazona no se metaboliza a través del CYP3A4 con lo cual disminuye el riesgo de interacciones con los inhibidores calcineurínicos. (21) (22) (23)

Sin embargo, dada la asociación que existe entre el uso de Rosiglitazona y la presencia de eventos cardiovasculares (24) se sugiere esperar nuevos estudios para recomendar el uso de este grupo de drogas en esta población de alto riesgo cardiovascular.

Con respecto al uso de análogos de Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) o Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa IV no hay estudios que avalen su empleo en DMPT. Sin embargo, existe un trabajo con el uso de Exenatide, análogo de GLP-1 en pacientes con Diabetes tipo 1 que recibieron trasplante de islotes de células Beta y que tenían péptido C positivo pero persistían hiperglucémicos, que demuestra que el uso de Exenatide en este tipo de pacientes estimula la secreción de insulina, lo cual permite reducir la dosis de insulina o mantener al paciente libre de esta droga.

FIG. 2 Control glucémico luego del trasplante



Sin embargo, se requieren estudios doble ciego con adecuado poder estadístico y de mayor duración para poder entender los beneficios de esta droga a largo plazo y eventualmente recomendar su uso en esta patología.⁽²⁵⁾ La mayoría de los pacientes requieren insulino terapia. El tratamiento con **Insulina** se realiza de forma similar al de los pacientes diabéticos no transplantados, teniendo en cuenta que estos pacientes presentan hiperglucemias vespertinas. Por este hecho resulta muy útil la utilización de insulina NPH pre almuerzo y post cena; el uso de de insulinas premezcladas antes de las dos comidas principales; o el uso de análogos de acción prolongada en combinación con análogos de acción rápida antes de las comidas principales.

En relación con el tratamiento, debemos recordar que la mejor opción es minimizar el riesgo de aparición de esta complicación.

Está ampliamente demostrado que usar regímenes inmunosupresores libres de corticosteroides, o discontinuar su uso en forma precoz cuando se los combina con FK, así como utilizar la menor dosis de Tacrólimus que sea posible, se traduce en una menor incidencia de DMPT.⁽²⁶⁾

Es fundamental durante los estudios pre-trasplante **considerar los factores predisponentes para el desarrollo de DMPT e intentar corregir aquellos factores potencialmente modificables y, en personas de alto riesgo, seleccionar los regímenes inmunosupresores con menos efectos diabéticos.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindholm A., Albrechtsen D., Frondin L, et al. Ischemic heart disease: Major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-457.
2. Sulanc E, Lane J, Puumala S et al. New Onset Diabetes after Kidney Transplantation: An Application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 2005; 80: 945-942.
3. Davison J, Wilkinson. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care* 2004; 27: 805-812.
4. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. Diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 75:SS3-SS24, 2003.
5. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3:178-185, 2003
6. Van Hooff J, Christiaans A, and Van Duijnhoven E. Tacrolimus and Posttransplant Diabetes Mellitus in Renal Transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1465- 1469.
7. Bayes B, Granada M, Pastor M, et al. Obesity, Adiponectin and Inflammation as Predictors of New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1-7.

8. Kasiske BL, Sneyder J, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after after kidney transplantation in the United State. *Am J Transplant* 2 (suppl 3): 225, 2002.
9. Salvadori M, Bertoni E, Rosati A et al. Post- transplant diabetes mellitas. *J Nephrol* 16: 626-634, 2003.
10. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 64:979-983, 1997.
11. Montori V, Basu A, Edwin P et al. Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* 25: 583-592, 2002.
12. Min Cho Y, Park K, Jung H et al. High Incidence of Tacrolimus-Associated Posttransplantation Diabetes in the Korean Renal Allograft Recipients. *Diabetes Care* 26: 1123-1128, 2003
13. Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, et al. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 59(11): 1606-1613, 1995.
14. Van Hooff J, Christiaans M and Van Duijnhoven E. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 19 [Suppl 6]:8-12, 2004.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S5-S20, 2003
16. Sharif A, Moore R, Baboolal K. The use of oral glucose tolerance test to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: an underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 82: 1667-1672, 2006.
17. Sorkin DJ et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentration: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 28 (11): 2626, 2005.
18. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M et al. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as risk factor for mortality. *Diabetologia* 42 (9): 1050. 1999.
19. Turk T, Pietruck F, Dolff S et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* (4): 842-846, 2006.
20. Parulkar A, Pendergrass M, Granda-Ayala R et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 134: 61-71, 2001.
21. Voytovich M, Simonsen C, Jenssen T et al. Short-treatment with rosiglitazone improves glucose tolerance, insulin sensitivity and endothelial function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 20: 413-418, 2004.
22. Willi SM, Kennedy A, Brant BP et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 58: 87-96, 2001.
23. Baldwin D, Duffin K. Rosiglitazone treatment of Diabetes Mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation* 77: 1009-1014, 2004.
24. Suwattae P, D Souza C, Asnani S et al. Cardiovascular effects of thiazolidinediones. *Endocrinologist* 2002;12: 126-134.
25. Ghofaili K, Fung M, Ao Z, Meloche M, et al. Effect of Exenatide on Beta Cell Function After Islet Transplantation in Type 1 Diabetes. *Transplantation* 2007; 83: 24-28.
26. Boots J, Christiaans M, Van Duijnhoven EM, et al. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation* 74: 1703-1709, 2002.

Recibido en forma original: 16 de mayo de 2008

En su forma corregida: 27 de mayo de 2008

Aceptación final: 5 de junio de 2008

Dra. Roxana Pilotti

Instituto de Nefrología Buenos Aires

Cabello 3889

(C1425APQ) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (54 11) 4802-5830

Email: repilotti@intramed.net