

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

D. Hernández<sup>1</sup>, A. Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

*Nefrología Sup Ext 2010;1(2):3-10*

## RESUMEN

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

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

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

## ABSTRACT

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

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

## INTRODUCCIÓN

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

enfermos presentan una elevada morbimortalidad cardiovascular con respecto a la población general, especialmente en pacientes con edades comprendidas entre 25 y 50 años<sup>1</sup>. Probablemente esta situación se deba a la confluencia de múltiples factores de riesgo vascular, entre los que la diabetes mellitus *de novo* posterior al trasplante (DMPT) y otras alteraciones del metabolismo de la glucosa (AMG) desempeñan un papel decisivo para el desarrollo de aterosclerosis prematura en el marco del tratamiento inmunosupresor. En efecto, las alteraciones macrovasculares y microvasculares asociadas con la hiperglucemia crónica condicionan que hasta un 50% de los enfermos con DMPT desarrollen algún tipo de complicación metadiabética durante los primeros 3 años de seguimiento, cifra significativamente superior a lo que ocurre en población general (10-17%)<sup>2</sup>. De ahí la importancia de profundizar en el diagnóstico precoz y en el adecuado tratamiento de estas complicaciones.

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

Durante años, la incidencia comunicada de DMPT ha variado ampliamente (2-53%) debido a la incorrecta definición e identificación de esta alteración y a la ausencia de estudios de cohortes de largo seguimiento. Bajo esta perspectiva, en una reunión de consenso internacional se acordó aplicar los criterios de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de DMPT<sup>3</sup>, de manera que una glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl o una glucemia casual superior a 200 mg/dl repetidas en dos ocasiones reflejarían la existencia de una DMPT. Sin embargo, en dicho consenso no se acordó implementar sistemáticamente el test de tolerancia a la glucosa (TTOG) como cribado para el diagnóstico de DMPT, lo que pudiera hacer que existiera una infraestimación en la incidencia de otras AMG, como los trastornos prediabéticos. Con todo, no se sabe con certeza cuál es la verdadera incidencia de DMPT en el seno de la moderna inmunosupresión. Estudios observacionales de cohortes han referido que el riesgo de desarrollar DMPT se incrementa con el tiempo, pudiendo llegar a cifras del 24% en los primeros 3 años posteriores al trasplante<sup>4,5</sup>. Algo similar ocurre en la población pediátrica<sup>6</sup>. No obstante, en estos estudios de población americana se incluyeron numerosos enfermos con mayor predisposición a

presentar DMPT (obesos, raza negra y presencia de virus C), que pudieran no reflejar con exactitud lo que ocurre en otras comunidades como la europea. Dos estudios españoles de corte transversal comunicaron una prevalencia de DMPT que osciló entre el 10 y el 25% en pacientes con más de un año de seguimiento posterior al trasplante<sup>7,8</sup>, pero no se identificaron trastornos prediabéticos, lo que pudiera justificar estas diferencias epidemiológicas. En esta línea, un estudio multicéntrico español, realizado en pacientes estables sin diabetes antes o después del trasplante, demostró que el 30% presentaba alguna AMG, principalmente un TTOG alterado (TTOGA) tras realizar un TTOG convencional<sup>9</sup>. Por tanto, las AMG son muy frecuentes tras los primeros años del trasplante (30%), cuando se aplican las medidas diagnósticas apropiadas para detectar estas alteraciones (nivel de evidencia B).

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

Clásicamente, la diabetes mellitus ha sido considerada un factor de riesgo de primera magnitud para la supervivencia dados sus efectos deletéreos sobre las estructuras cardíacas y vasculares. Los pacientes sometidos a un trasplante no podían constituir una excepción. Estudios de cohortes de largo seguimiento realizados en población europea y americana han demostrado que los enfermos con diabetes antes y después del trasplante presentan una mayor morbimortalidad cardiovascular y pérdida de injertos que los sujetos no diabéticos, en quienes la diabetes constituyó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de dichas complicaciones<sup>10,11</sup>. Es muy posible que esto se deba a un peor perfil metabólico y vascular de los enfermos con DMPT, reflejado por un mayor grado de dislipemia e hipertensión arterial, como se ha objetivado en estudios observacionales<sup>12</sup>. Al mismo tiempo, la recidiva de la nefropatía diabética en el injerto es un fenómeno frecuente que puede contribuir a la pérdida precoz de los injertos<sup>4</sup>.

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

cierto grado de disfunción renal, como ocurre en el trasplante renal, conduciendo a disfunción ventricular. De hecho, se ha observado una correlación directa entre los niveles de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ) y parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica<sup>13</sup>. Asimismo, alteraciones prediabéticas en pacientes estables con trasplante se asocian con ateromatosis subclínica evaluada por un mayor engrosamiento ecográfico íntima-media carotídea<sup>14</sup>. Esto podría explicar, al menos en parte, la mayor mortalidad de origen cardiovascular de los enfermos con DMPT. En esta línea, pacientes con trasplante sin diabetes presentan una asociación entre los niveles de  $HbA_{1c}$  y la proteína C reactiva, parámetro relacionado con la ateromatosis subclínica<sup>15</sup>. A la luz de estos hechos, la DMPT posee un impacto negativo sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal, por condicionar un peor perfil cardiovascular y un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad (nivel de evidencia B).

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

En cierta medida, la historia natural de la DMPT comparte muchas de las características clínicas de la diabetes mellitus tipo 2. El desarrollo de DMPT se ha asociado con múltiples factores de riesgo no modificables (edad >45 años, raza negra o factores genéticos) y modificables (inmunosupresión, infecciones víricas, síndrome metabólico, etc.) que, por el hecho de que puede intervenir sobre ellos, han suscitado más interés en los últimos años. Existen múltiples evidencias de la asociación entre virus de la hepatitis C (VHC) y las AMG en pacientes con trasplante que reciben fármacos inmunosupresores diabetógenos<sup>16</sup>. Aunque los mecanismos no están totalmente aclarados, el efecto predominante de este virus puede deberse a la generación de resistencia a la insulina y, posiblemente, a una acción citopática directa sobre las células beta pancreáticas<sup>17,18</sup>. Asimismo, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son muy comunes en esta población y pueden contribuir a la morbimortalidad y al deterioro de la función del injerto renal. Un estudio longitudinal de cohortes en pacientes estables con trasplante demostró que la presencia de síndrome metabóli-

co al año de seguimiento se asociaba con un mayor riesgo de muerte y de pérdida de los injertos durante el seguimiento<sup>19</sup>. La hiperinsulinemia persistente tras el trasplante renal constituye un factor de riesgo independiente de hiperfiltración del injerto renal<sup>20</sup>. El incremento en el filtrado glomerular puede generar proteinuria, la cual ha sido considerada un marcador precoz de DMPT y un factor de riesgo de pérdida de los injertos<sup>21</sup>, cerrando un círculo muy pernicioso. Paralelamente, la obesidad en los enfermos con trasplante se asocia con valores plasmáticos bajos de adiponectina, sustancia que supone un factor de riesgo para el desarrollo de DMPT<sup>22</sup>. Finalmente, niveles reducidos previos al trasplante renal de lectina fijadora de manosa o valores bajos de magnesio posteriores al trasplante se han asociado con el desarrollo de DMPT mediante una menor sensibilidad a la insulina<sup>23,24</sup>, pero es necesaria la realización de estudios más amplios que confirmen estos interesantes hallazgos. Por tanto, y de acuerdo con un nivel de evidencia intermedio, algunos factores de riesgo modificables predisponen al desarrollo de DMPT (nivel de evidencia B).

Pero, ¿qué ocurre con la inmunosupresión? La DMPT representa un modelo de diabetes mellitus tipo 2 acelerado por el concurso secuencial de la inmunosupresión. En un primer momento, los esteroides generarían resistencia a la insulina de manera dosis-dependiente, en especial en presencia de otros factores de riesgo metabólicos. Posteriormente, se añadiría un defecto de secreción de la insulina tras la administración de fármacos inhibidores de la calcineurina, principalmente tacrolimus. Datos del registro americano refieren que la administración conjunta de dosis elevadas de estos fármacos en el período precoz posterior al trasplante incrementa el riesgo de desarrollar DMPT<sup>25</sup>. Tacrolimus es un fármaco más diabetógeno que la ciclosporina (CsA), principalmente en presencia de otros factores de riesgo como la obesidad, raza negra o el VHC, aun cuando se administren dosis bajas del mismo<sup>26,27</sup>. Un estudio aleatorizado en el que se compararon dosis bajas de tacrolimus y de CsA frente a dosis convencionales de CsA evidenció que tacrolimus fue más diabetógeno (27%) que el resto de las combinaciones farmacológicas<sup>28</sup>. En esta misma línea, el estudio Symphony también demostró posteriormente que dosis bajas de tacrolimus se asociaban con un incremento significativo de

DMPT frente a dosis convencionales y bajas de CsA o dosis bajas de sirolimus<sup>29</sup>. Por el contrario, estudios de conversión tardía de CsA a tacrolimus no han demostrado diferencias ostensibles en la incidencia de DMPT entre ambos inhibidores de la calcineurina<sup>30</sup>. Ante esta controversia, es posible que este efecto diabetógeno se deba a una interacción entre el tipo de fármaco anticalcineurínico y algún componente del síndrome metabólico, como los triglicéridos plasmáticos. En otras palabras, tacrolimus puede conferir más riesgo de desarrollar DMPT sólo en pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos previas al trasplante renal (>200 mg/dl), como se observó en un estudio de cohortes en pacientes no diabéticos sometidos a trasplante<sup>31</sup>. Futuros estudios controlados con diferentes pautas inmunosupresoras en pacientes con riesgo de desarrollar DMPT aclararán estos aspectos.

La proteína m-TOR regula la proliferación de las células beta e interviene en la cadena de señalización intracelular de la insulina. Por tanto, los inhibidores de la m-TOR pudieran generar resistencia a la insulina y DMPT<sup>32</sup>. Un estudio observacional reciente del registro americano demostró que el riesgo de DMPT era significativamente mayor en todas aquellas combinaciones farmacológicas que incluyeron sirolimus frente a otras asociaciones terapéuticas de fármacos anti-mTOR<sup>33</sup>. En esta línea, la administración de rapamicina en modelos animales disminuye la sensibilidad a la insulina y reduce hasta un 50% la masa de células beta pancreáticas por una mayor apoptosis de éstas, especialmente en animales con sobrepeso<sup>34</sup>. De acuerdo con el nivel de evidencia, los esteroides y el tacrolimus son fármacos más diabetógenos que la CsA, y es posible que los fármacos sin anti-mTOR, en especial en presencia de los inhibidores de la calcineurina, contribuyan a la aparición de las AMG posteriores al trasplante renal (nivel de evidencia B).

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

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

dada la historia natural de esta entidad. Una glucemia de  $\geq 140$ -200 mg/dl a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa se define como TTOGA anómalo (TTOGA), mientras que una glucemia >200 mg/dl sería indicativa de DMPT. Este hecho se ha confirmado tanto en pacientes tratados con CsA como en tratados con tacrolimus durante el primer año posterior al trasplante renal<sup>35,36</sup>. Un estudio prospectivo multicéntrico español demostró que el TTOG realizado a los 3 y 12 meses posteriores al trasplante era capaz de revelar un importante número de alteraciones prediabéticas, así como de DMPT, hecho éste que ayudará, sin duda, a estudiar posibles intervenciones dirigidas a minimizar esta complicación<sup>37</sup>. Actualmente, los valores de HbA<sub>1c</sub> forman parte de los criterios establecidos para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (HbA<sub>1c</sub>>6,5%), por lo que esta determinación puede ser una medida simple y de bajo coste económico para la detección de esta entidad, a la vez que pudiera tener más sensibilidad que los valores basales de glucemia en el cribado de la diabetes mellitus tipo 2<sup>38</sup>. Finalmente, el HOMA (Fasting Insulin and Homeostasis Model Assessment) y el QUICKI (Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index) son métodos sencillos que han sido validados para la determinación de la sensibilidad a la insulina a partir de transformaciones matemáticas de los niveles de glucemia e insulinemia en ayunas<sup>39</sup>. Estas determinaciones pudieran representar herramientas clínicas muy útiles para detectar alteraciones prediabéticas y establecer estrategias terapéuticas dirigidas para prevenir estos trastornos en estos enfermos.

En repetidas ocasiones el comienzo de DMPT es incierto y asintomático, como ocurre con la diabetes mellitus tipo 2. De ahí que sea crucial estimar la probabilidad de desarrollar DMPT durante el seguimiento. Se han elaborado varios marcadores de riesgo para estimar la probabilidad de desarrollar diabetes en la población general que tienen una importante variabilidad en su precisión debido a la exclusión de importantes factores de riesgo para el desarrollo de esta alteración<sup>40-42</sup>. Recientemente, un estudio de cohortes europeo ha desarrollado una puntuación de riesgo para estimar la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en un período de 5 años a partir del peso estadístico (coeficiente beta) de variables antropométricas y factores dietéticos que en el análisis multivariante se

asociaron con la aparición de diabetes mellitus tipo 2<sup>43</sup>. A título de ejemplo, para una puntuación de 300, la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es del 0,3%, mientras que en el otro extremo, para una puntuación de 750 la probabilidad sería del 23%. Este índice también pudiera constituir una buena herramienta clínica para identificar a individuos en riesgo de presentar DMPT. Con un nivel de evidencia intermedio, la glucemia basal en ayunas y el TTOG son métodos útiles para la detección de AMG después de un trasplante renal. Extrapolando los resultados de la población general, los marcadores de riesgo que estiman la probabilidad de riesgo de desarrollar diabetes pudieran ser muy útiles en la práctica clínica diaria dada su fácil aplicación en pacientes portadores de un trasplante renal.

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

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

Esteroides y tacrolimus son fármacos diabetógenos. Por tanto, la retirada de los esteroides se ha asociado no sólo con una menor incidencia de DMPT, sino también con una reducción significativa del incremento de peso posterior al trasplante<sup>44</sup>. Tras esta medida, la reducción de, al menos, un 30% en los niveles de tacrolimus mejora la sensibilidad de la insulina e incrementa la secreción de ésta<sup>45</sup>, lo cual demuestra la potencial reversibilidad de estas alteraciones tras la modificación de la inmunosupresión. Especial atención debería prestarse también a la administración de fármacos anti-mTOR (sirolimus y everolimus) en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de DMPT.

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

dieta pueden mejorar o prevenir las AMG en los pacientes sometidos a trasplantes, especialmente cuando presentan síndrome metabólico<sup>46</sup>. Los fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina o los que disminuyen el apetito mejorando el perfil antropométrico pueden contribuir a retrasar o a prevenir la aparición de dichas complicaciones<sup>47</sup>. Recientemente se ha demostrado que los inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa, como la sitagliptina, pudieran desempeñar un papel crucial en la prevención y tratamiento de la DMPT por sus acciones sobre la homeostasis de la glucosa y la inhibición de la apoptosis de las células beta, principalmente cuando se asocian con metformina<sup>48</sup>. No obstante, se requieren estudios controlados en población sometida a trasplante para confirmar sus beneficios en el marco del tratamiento inmunosupresor.

En pacientes con DMPT ya establecida, deben administrarse fármacos hipoglucemiantes de acuerdo por lo establecido por la ADA para la población general. Este tratamiento será escalonado, comenzando con hipoglucemiantes orales (aislados o combinados) y utilizando la terapia insulínica cuando la situación lo requiera<sup>3</sup>. En todo momento, el objetivo debe ser mantener valores de HbA<sub>1c</sub> inferiores al 7%, evitando las crisis hipoglucémicas.

Asimismo, otras medidas, como el control de la presión arterial, la administración de estatinas, evitar el abuso de alcohol y el hábito tabáquico, así como el bloqueo del sistema renina-angiotensina, pueden contribuir a reducir los riesgos de la DMPT. Un metaanálisis de 11 estudios controlados demostró que el uso de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina o de fármacos que bloquean el receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina II, prevenía o retrasaba el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de su indicación clínica<sup>49</sup>. Estas potenciales acciones beneficiosas sobre las AMG pueden deberse a una mejoría en la resistencia a la insulina mediante un incremento del PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) y de los valores de adiponectina<sup>50</sup>. Si a estos efectos se les añaden las acciones cardioprotectoras y renoprotectoras, estos fármacos pueden ser de primera línea en el abordaje terapéutico de las AMG tras el trasplante.

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

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

### Agradecimientos

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

## CONCEPTOS CLAVE

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
2. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1027-34.
3. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. *Transplantation* 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
5. Cosio FG, Kudva Y, Van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-21.
6. Burroughs TE, Swindle JP, Salvalaggio PR, et al. Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. *Transplantation* 2009;88:367-73.
7. González-Posada JM, Hernández D, Bayés Genís B, García

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

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