

Complicaciones metabólicas tras el trasplante renal

B. Bayés Genís

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):27-32.

RESUMEN

La diabetes melitus postrasplante (DMPT) es una complicación frecuente del trasplante renal que aparece precozmente y que influye en la supervivencia del paciente y del injerto. Para el diagnóstico y tratamiento de la DMPT se aconseja seguir los criterios de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA). Se recomienda realizar un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) para identificar los estados prediabéticos; éstos se asocian a una mayor aterosclerosis preclínica (mayor grosor íntima-media [GIM], carotídeo y velocidad de onda de pulso [VOP]). Entre los factores que favorecen la aparición de DMPT destacan la obesidad, la presencia de hipertrigliceridemia y la hiperglucemia precoz. Recientemente se ha demostrado que la adiponectina, la ghrelina y las células T reguladoras están implicadas en el desarrollo de DMPT. Es necesario realizar estudios prospectivos para poder demostrar que una proteinuria precoz y el déficit de vitamina D favorecen la aparición de DMPT. El tratamiento inmunosupresor es un importante factor de riesgo modificable que favorece la aparición de DMPT. El efecto diabético de prednisona y tacrolimus es dosis dependiente.

Palabras clave: Diabetes mellitus postrasplante. Adiponectina. Ghrelina. Trasplante renal. Inmunosupresión.

SUMMARY

Post-transplant Diabetes Mellitus (PTDM) is a frequently occurring complication in kidney transplant that occurs early on and affects patient and organ survival. Following ADA criteria is recommended for the diagnosis and treatment of PTDM. An oral glucose tolerance test (OGTT) is also recommended to identify prediabetic states, which are associated with a greater risk of preclinical atherosclerosis (greater carotid intima-media thickness –IMT– and pulse wave velocity –PWV). Factors that favor PTDM include obesity, hypertriglyceridemia and early hyperglycemia. Recently, adiponectin, ghrelin and regulatory T-cells have been shown to play a role in PTDM. Prospective studies are needed to confirm that early proteinuria and deficits in vitamin D favor PTDM. Immunosuppression treatment is an important modifiable risk factor for PTDM. The diabetogenic effect of prednisone and tacrolimus is dose dependent.

Key words: Post-transplant Diabetes Mellitus. Adiponectin. Ghrelin. Renal transplantation. Immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus *de novo* postrasplante (DMPT) es una de las principales complicaciones en el postrasplante renal que influye en la supervivencia del injerto y del paciente. En los estudios realizados la incidencia es muy variable (2-53%), en parte debido a que hasta hace poco tiempo no existía una definición bien establecida de la DMPT y los

criterios que se utilizaban para su diagnóstico eran muy dispares. En 2003, en una reunión de expertos se elaboraron las *International Consensus Guidelines* sobre el diagnóstico y tratamiento de la DMPT¹. En este momento se aconseja que la definición de DMPT se base en los criterios de diabetes mellitus e intolerancia oral a la glucosa descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la American Diabetes Association (ADA)² (tabla 1). Para poder clasificar mejor la diabetes mellitus y detectar los estados de prediabetes (glucemia basal alterada e intolerancia oral a la glucosa) se aconseja la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) antes y a los 3-6 meses del trasplante renal^{3,4}.

Correspondencia: Beatriz Bayés Genís

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

bbayes@teleline.es

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de alteraciones de la homeostasia de la glucosa según la ADA

Diabetes mellitus:

- Clínica de diabetes mellitus y glucemia casual 200 mg/dl
- Glucemia basal (Gb) en ayunas 126 mg/dl
- TTOG: G 2 h (75 g glucosa) 200 mg/dl

Prediabetes:

- Glucemia basal alterada: Gb 110 mg/dl y <126 mg/dl
- intolerancia oral a la glucosa (IOG): G 2 h 140 mg/dl y <200 mg/dl

Normoglucemia:

- Glucemia basal normal: Gb <110 mg/dl
- Tolerancia oral a la glucosa normal: G 2 h <140 mg/dl

Los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico español demuestran que los estados prediabéticos son muy prevalentes en el postrasplante renal y que existen pocas variaciones entre los 3 y 12 meses (36 y 33%, respectivamente). La intolerancia oral a la glucosa fue la alteración más observada^{5,6}.

En muchas ocasiones la hiperglucemia se pone de manifiesto de forma muy precoz después del trasplante, lo que refleja que la presencia de factores relacionados con el trasplante (estrés quirúrgico, tratamiento inmunosupresor, etc.) y factores individuales previos (antecedentes familiares de diabetes, edad, sexo masculino, enfermedad renal de base, como poliquistosis renal, etc.).

Factores metabólicos y biológicos de riesgo de DMPT

El estudio de Wyzgal et al.⁷ analiza el impacto de presentar hiperglucemia (glucemia basal en ayunas >140 mg/dl) durante la primera semana después del trasplante y su repercusión sobre la aparición de DMPT y la función del injerto renal a los 3 años. El riesgo de DMPT fue muy superior en los pacientes con hiperglucemia respecto a los normoglucémicos (75 frente al 8%, respectivamente). Además, el estudio pone de manifiesto que a los 3 años de seguimiento los pacientes que habían presentado hiperglucemia en el postrasplante renal tenían peor función renal y mayor proteinuria.

Hay diversos trabajos que demuestran que, del mismo modo que ocurre con la DM 2, los pacientes con DMPT presentan mayores concentraciones séricas de **triglicéridos**. Porrini et al.⁸ ponen de manifiesto que en una población de pacientes trasplantados tratados con tacrolimus la concentración sérica de triglicéridos previa al trasplante es un factor de riesgo independiente de DMPT.

El incremento de peso y la aparición de **obesidad** es una complicación frecuente que influye en el desarrollo de DMPT. Un

estudio reciente⁹ sugiere que el índice de masa corporal (IMC) pretrasplante es un factor de riesgo independiente de DMPT, de manera que por cada unidad que aumenta el IMC se incrementa un 10% el riesgo de DMPT. El **síndrome metabólico** definido según los criterios de ATP III está presente en aproximadamente un 25% de los pacientes al año del trasplante. Su presencia favorece la aparición de DMPT y la disfunción del injerto renal¹⁰.

La **proteína C reactiva (PCR)** es un marcador de inflamación crónica subclínica que se ha asociado a alteraciones de la homeostasia de la glucosa en la población general. Porrini et al.¹¹ ponen de manifiesto que en una población de pacientes trasplantados renales estables existe una correlación inversa entre PCR y los parámetros de acción de la insulina (índice McAuley de sensibilidad a la insulina), de manera que los pacientes con mayor inflamación crónica son los que presentan una menor sensibilidad a la insulina.

En un reciente estudio retrospectivo¹² con 828 pacientes que analiza la importancia de presentar **proteinuria** de forma precoz (3 y 6 meses) después del trasplante renal se sugiere que éste es un factor de riesgo independiente de aparición de DMPT. La asociación entre proteinuria y DMPT puede ser debida al hecho de que los pacientes con síndrome metabólico, obesidad o resistencia a la insulina presentan proteinuria con más frecuencia.

El déficit de **vitamina D** se ha asociado a una disminución en la síntesis de insulina. Estudios realizados en población general han demostrado un empeoramiento de la diabetes mellitus en pacientes con déficit de vitamina D. Antoine et al.¹³ analizaron la base de datos de Kaiser Permanente Southern California (NEWESRD & POINT) y descubrieron que existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D (niveles de vitamina D₂₅ <30 ng/ml) en los pacientes que presentan DMPT (27,2% de déficit de vitamina D en los DMPT frente al 15,5% de déficit de vitamina D en los normoglucémicos). Es necesario realizar más estudios para determinar si bajas concentraciones séricas de vitamina D en el postrasplante renal se asocian a DMPT y, además, si el tratamiento con vitamina D puede modificar la aparición de DMPT.

La **adiponectina** es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada por el tejido adiposo que desempeña un papel preventivo en la resistencia a la insulina y la aterosclerosis por sus propiedades antiinflamatorias. Estudios recientes demuestran que bajas concentraciones de adiponectina pretrasplante se han asociado con un aumento significativo del riesgo de DMPT. De manera que por cada 1 µg/ml que desciende la concentración de adiponectina pretrasplante, aumenta un 13% el riesgo de desarrollar DMPT⁹. Satoh et al.¹⁴ demuestran que la presencia del genotipo de adiponectina T45GTT incrementa el riesgo de DMPT.

La **ghrelina** es una hormona sintetizada en el estómago que participa en muchos procesos biológicos, como el metabolismo de la glucosa y la proliferación y diferenciación celulares. Bajas concentraciones de ghrelina se han asociado de manera independiente con la aparición de DM2, secreción de insulina y sensibilidad a la insulina. Un estudio¹³ realizado en trasplantados renales estables de más de 1 año de evolución en los que se determinó la concentración sérica de ghrelina y la presencia de alteraciones de la homeostasia de la glucosa (AHG) siguiendo los criterios de la ADA puso de manifiesto que los pacientes con menores concentraciones de ghrelina son los que tienen un mayor riesgo de presentar AHG. Posteriormente se observó que bajas concentraciones de ghrelina pretrasplante son un factor de riesgo independiente de AHG a los 3 meses del trasplante.

Estudios recientes han destacado el papel de las **células T reguladoras** en el desarrollo de la DM 1. Es bien conocido que el tratamiento inmunosupresor puede modificar las concentraciones séricas de células T reguladoras. Un estudio piloto realizado en HUGTIP, datos no publicados, destaca que los pacientes que desarrollaron AHG presentan antes del trasplante un porcentaje significativamente menor de células T reguladoras que los normoglucémicos. Es necesario realizar más estudios para confirmar que el estado autoinmunitario del paciente antes del trasplante favorece e influye en el desarrollo de la DMPT.

Tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor es un importante factor de riesgo modificable que favorece la aparición de DMPT. El estudio de Valderhaug et al.¹⁶ compara la incidencia de alteraciones de la glucosa en dos cohortes de pacientes separadas por una década. A pesar de que los pacientes de la cohorte nueva eran de mayor edad y presentaban un mayor IMC, el porcentaje de alteraciones de la glucosa en esta cohorte nueva era menor. Los autores sugieren que la menor incidencia de DMPT en la cohorte nueva es debida a que gracias a los cambios en la inmunosupresión, en la actualidad se administran dosis menores de prednisona, existen menos rechazos y una incidencia inferior de infecciones por citomegalovirus (CMV).

Corticoesteroides: efecto dosis dependiente

Un estudio reciente¹⁷ analiza el efecto dosis dependiente de los corticoesteroides en la aparición de DMPT y pone de manifiesto que en un grupo de pacientes tratados con tacrolimus, a diferencia del grupo tratado con ciclosporina, altas dosis de corticoesteroides al mes del trasplante incrementan el riesgo diabetogénico. Así pues, los pacientes que al mes del tras-

plante recibían una dosis de prednisona <0,75 mg/kg/día se asociaban con un 12% menos de DMPT que los pacientes que al mes del trasplante estaban recibiendo dosis de prednisona >0,75 mg/kg/día (HR 1,81; p <0,0001).

A lo largo de estos años se han realizado muchos intentos de utilizar una inmunosupresión libre de corticoesteroides con el fin de evitar el elevado número de efectos secundarios y complicaciones que favorecen. Un reciente metaanálisis¹⁸ que analiza el efecto de la retirada de corticoesteroides a los 12 meses del trasplante pone de manifiesto que esto comporta un aumento del riesgo de rechazo con mínima repercusión a largo plazo sobre la supervivencia del injerto y del paciente, y además favorece una reducción significativa de los factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, dislipemia y diabetes.

Woodle et al.¹⁹ presentan los resultados a 5 años de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que en una de las ramas se retiraron los corticoesteroides y en la otra se mantuvo una dosis de 5 mg/día. A pesar de que el objetivo principal fue analizar el efecto de las dos pautas sobre la supervivencia del paciente y del injerto como objetivo secundario, se estudió el efecto de estas pautas sobre los factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos la diabetes mellitus. El estudio concluye que la eliminación de los corticoesteroides reduce significativamente el porcentaje de pacientes con DMPT que necesitan insulina (13,5% de los pacientes con una dosis de corticoesteroides de 5 mg/día frente al 2,1% de los pacientes con retirada de corticoesteroides; p = 0,005).

Anticalcineurínicos

Respecto a los anticalcineurínicos, son muchos los estudios que ponen de manifiesto que tacrolimus es más diabetogénico que la ciclosporina, aunque también existen algunos estudios que no encuentran este mayor efecto diabetogénico de tacrolimus. Se ha sugerido que estas discrepancias pueden ser debidas, en parte, a las diferencias en las definiciones de DMPT y a las distintas dosis y niveles de anticalcineurínicos.

El estudio DIRECT (*Diabetes Incidence after Renal transplantation: Neoral C2 monitoring versus Tacrolimus*)²⁰ es un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, que tiene como objetivo principal comparar la incidencia de DMPT según los criterios de la ADA en función del tipo de anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) en trasplantados renales *de novo*. Los resultados del estudio ponen de manifiesto que a los 6 meses del trasplante la incidencia de DMPT y glucemia basal alterada es significativamente menor en los pacientes tratados con ciclosporina (26% ciclosporina frente al 33,6% tacrolimus; p = 0,046). El análisis a los 12 meses no encuentra diferencias en la incidencia de DMPT entre los dos

grupos (32,7% ciclosporina frente al 39,4% tacrolimus; $p = 0,158$). Durante todo el año fue necesario un tratamiento hipoglucemiante (insulina y/o tratamiento con antidiabéticos orales) más intenso en el grupo de tacrolimus²¹.

El efecto diabetogénico de tacrolimus es dependiente de los niveles sanguíneos y de la dosis administrada. A continuación se presentan los resultados de un estudio²² multicéntrico realizado en 292 trasplantes renales *de novo* que tiene como objetivo analizar la función renal y la incidencia de DMPT. El estudio compara los pacientes tratados con la dosis habitual de tacrolimus (objetivo: niveles de tacrolimus 10-15 ng/ml los primeros 3 meses para pasar a partir del tercer mes a niveles de 8-12 ng/ml) frente a los tratados con dosis bajas (objetivo: niveles de tacrolimus de 5-9 ng/ml los primeros 3 meses para pasar a 3-6 ng/ml a partir de los 3 meses). Los resultados a 6 meses demuestran que la seguridad y la eficacia en la preservación de la función renal es la misma en los dos grupos, pero existe una baja incidencia de DMPT en el grupo de pacientes tratados con dosis reducidas de tacrolimus (DMPT: 17% en el grupo tratado con dosis reducidas de tacrolimus frente al 30% en el grupo tratado con dosis bajas de tacrolimus; $p = 0,016$).

A pesar de que no son concluyentes, algunos datos del estudio de Silva et al.²³ sugieren que la nueva formulación de tacrolimus de administración única diaria es menos diabetogénica. Es necesario realizar más trabajos en los que el objetivo principal sea analizar la incidencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa con las dos presentaciones para valorar este aspecto y poder confirmar estos resultados.

Conversión de tacrolimus a ciclosporina

Con el fin de mejorar el metabolismo de la glucosa y reducir la incidencia de DMPT, algunos estudios intentan la conversión de tacrolimus a ciclosporina. Hay trabajos en la literatura científica^{24,25} que demuestran que tras la conversión mejora el metabolismo hidrocarbonado aumentan las concentraciones de péptido C y se reducen las necesidades de insulina. Un estudio retrospectivo reciente²⁶ demuestra que después de la conversión, la glucemia basal en ayunas (146 ± 64 frente a 104 ± 20 mg/dl; $p < 0,0001$) y la HbA1c ($6,8 \pm 0,8\%$ frente a $6,0 \pm 0,6\%$; $p < 0,0001$) disminuyen de manera estadísticamente significativa, y el control de la DMPT se consigue en un 42% de los pacientes tras la conversión sin detectarse cambios en el grupo control (IC 95% 24-59%; $p = 0,001$). Teniendo en cuenta que la ciclosporina altera el perfil lipídico en un porcentaje superior que tacrolimus, es interesante destacar que después de la conversión el perfil lipídico se mantiene estable a expensas de un aumento significativo de las estatinas.

Conversión de ciclosporina a tacrolimus

Luan et al.²⁷, en un estudio retrospectivo de 704 pacientes (en 171 se realiza la conversión) y el estudio CRAF²⁸, prospectivo, pero con una participación final muy inferior (66 pacientes, en 45 se realiza la conversión) demuestran que en la fase de mantenimiento, la conversión de ciclosporina a tacrolimus no aumenta la incidencia de DMPT. Respecto al perfil lipídico, el estudio CRAF pone de manifiesto que tras la conversión no existen diferencias respecto al porcentaje de pacientes con un colesterol total >200 mg/dl, colesterol HDL <40 mg/dl, o una concentración sérica de triglicéridos >200 mg/dl. De todos modos, sí se encuentra que el porcentaje de pacientes con LDL >130 mg/dl es inferior en el grupo de tacrolimus y que tras la conversión un menor porcentaje de pacientes desarrollan dislipemia²⁸.

Inhibidores de mTOR

Sirolimus es un antibiótico macrólido que está relacionado estructuralmente con tacrolimus pero que tiene un mecanismo de acción distinto, inhibición de la TOR. Estudios recientes²⁹ ponen de manifiesto que, a pesar de lo que se apuntaba en un inicio, sirolimus es diabetogénico y que el riesgo de aparición de DMPT es comparable al de tacrolimus. Incluso se ha descrito que la combinación de sirolimus con tacrolimus incrementa el riesgo de DMPT. Los mecanismos que empeoran la tolerancia a la glucosa son los siguientes: a) en estudios experimentales se ha observado que sirolimus disminuye la viabilidad de las células de los islotes pancreáticos y reduce la secreción de insulina, y b) sirolimus induce un marcado aumento de los triglicéridos, que se asocian con la diabetes mellitus.

DMPT y riesgo cardiovascular

Varios estudios clínicos han evaluado la repercusión de la DMPT sobre la morbimortalidad del paciente y el injerto renal. En muchos de ellos se pone de manifiesto que la DMPT aumenta el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

La ecografía carotídea permite determinar la aterosclerosis preclínica gracias a la determinación del grosor íntima-media (GIM) y la presencia de placas de ateroma. Un aumento del GIM es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. La American Heart Association aconseja la utilización de la ecografía carotídea para estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes.

La importancia de las alteraciones prediabéticas, detectadas gracias a los resultados del TTOG, y su repercusión sobre la aterosclerosis preclínica (GIM carotídeo) han sido recientemente estudiadas en pacientes trasplantados y se ha demostrado que los pacientes con alteraciones en el metabolismo de

la glucosa presentan un mayor GIM (GIM-NG $0,64 \pm 0,22$ mm frente a GIM-AHG $0,77 \pm 0,26$ mm; $p = 0,022$) y por tanto un mayor porcentaje de aterosclerosis preclínica^{15,30}.

Recientemente se ha demostrado la utilidad del análisis de la velocidad de onda de pulso (VOP) como indicador de la rigidez arterial y aterosclerosis. El estudio de Kato et al.³¹ demostró que la VOP es superior en los pacientes con DMPT (DMPT-VOP $1,59 \pm 0,34$ m/s frente a NG-VOP $1,34 \pm 0,21$ m/s; $p < 0,01$).

Es bien conocido que el estrés oxidativo provoca peroxidación lipídica y que éste es un factor clave en el desarrollo de la aterosclerosis. Datos no publicados sugieren que la peroxidación lipídica está presente en los pacientes trasplantados de fases muy precoces y que está asociada a mayores cifras de glucemia y mayor GIM carotídeo³².

La adiponectina desempeña un papel importante en la regulación de la glucemia, la disfunción endotelial y los mecanismos proinflamatorios, todos ellos relacionados con el riesgo de aterosclerosis. Un estudio³³ multicéntrico presentado en el Congreso Español de Nefrología 2008 pone de manifiesto que la adiponectina es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis carotídea en los pacientes trasplantados renales ($p = 0,035$; Exp(b): 0,941; IC 95%: 0,889-0,996).

Complicaciones de la DMPT

Un reciente estudio³⁰ que utiliza la base de datos USRDS (United States Renal Data System) analiza la incidencia y los

factores de riesgo de complicaciones en los pacientes trasplantados renales con DMPT. Los autores concluyen que los pacientes con DMPT presentan las mismas complicaciones relacionadas con la diabetes que la población general, pero que éstas aparecen más precozmente. Entre los factores que favorecen la aparición de complicaciones en los pacientes con DMPT destacan la obesidad y la utilización de tacrolimus como inmunosupresor.

Objetivos del tratamiento y medidas terapéuticas

Los objetivos de tratamiento son los establecidos por la ADA en pacientes diabéticos. Respecto al metabolismo hidrocarbonado, se debe obtener una glucemia basal de 90-130 mg/dl y una glucemia a las 2 horas del TTOG < 180 mg/dl. La HbA1c debe ser $< 7\%$. Respecto al perfil lipídico, deben conseguirse las siguientes cifras: LDL < 100 mg/dl, TG < 200 mg/dl y HDL > 45 mg/dl.

Un reciente estudio³⁴ prospectivo pone de manifiesto que en el paciente trasplantado renal las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado pueden mejorar con dieta, ejercicio programado y una pérdida de peso controlada. Respecto al tratamiento médico, se individualizará la utilización de insulina y/o antidiabéticos orales en función de las cifras de glucemia y la función renal. Debe controlarse la dislipemia en todos los pacientes. Es necesario minimizar el tratamiento inmunosupresor para reducir los efectos adversos y mejorar el perfil cardiovascular de los pacientes³⁵.

CONCEPTOS CLAVE

1. La DMPT es una complicación frecuente del trasplante renal que aparece precozmente y que influye en la supervivencia del paciente y del injerto.
2. Para el diagnóstico y el tratamiento de la DMPT se aconseja seguir los criterios de la ADA. Se recomienda realizar un TTOG antes y después del trasplante renal para identificar los estados prediabéticos.
3. Muchos de los factores que favorecen la aparición de DMPT ya están presentes en la fase pretrasplante o en el postrasplante precoz: obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia.
4. Estudios recientes demuestran que las adipocitocinas (adiponectina y ghrelina) y las células T reguladoras están implicadas en la aparición de DMPT.
5. Es necesario realizar más estudios para poder demostrar que una proteinuria precoz y el déficit de vitamina D favorecen la aparición de DMPT.
6. El efecto diabetogénico de los corticosteroides es dosis dependiente. Su retirada mejora el perfil cardiovascular del paciente.
7. El estudio DIRECT a 12 meses de seguimiento no encuentra diferencias entre el efecto diabetogénico de tacrolimus y ciclosporina.
8. Sirolimus tiene un efecto diabetogénico similar a tacrolimus.
9. Los estados prediabéticos se asocian a una mayor aterosclerosis preclínica (mayor GIM carotídeo y VOP).
10. Un primer estudio prospectivo demuestra que las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado pueden mejorar con dieta, ejercicio programado y una pérdida de peso controlada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson J, Wilkinson AH, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003;7:SS3-24.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes–2007. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S4-S41.
3. Pham PTT, Pham PCT, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:873-90.
4. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S38-S48.
5. 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(8):1133-8.
6. Delgado P, Diaz JM, Silva I, et al. Unmasking glucose metabolism alterations in stable renal transplant recipients: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):808-13.
7. Wyzgal J, Paczek L, Ziolkowski J, et al. Early hyperglycemia after allogeneic kidney transplantation. *Ann Transplant* 2007;12(1):40-5.
8. 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(4):1436-41.
9. 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(2):416-22.
10. 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(1):134-42.
11. Porrini E, Diaz M, 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.
12. 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.
13. Anoiné C, et al. Abstract ASN08-TP-P010115 .
14. Satoh S, et al. Abstract ATC 2008 -373 .
15. Bayés B, Granada ML, Alonso N, et al. Ghrelin, glucose homeostasis, and carotid intima media thickness in kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84:1248-54.
16. Valderhaug GT, Hjeltnes J, Rollag H, et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation* 2007;84:1125-30.
17. Burroughs T, Lentine K, Takemoto S, 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.
18. Knight S, et al. ICTS 2008 – oral abstract 715 .
19. Woodle ES. ICTS 2008 – oral abstract 863 .
20. Vicenti 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.
21. Lauzurica R, et al. SEN 2008 – oral 477.
22. Chan L, et al. ICTS 2008 – oral 718 .
23. Silva HT, Yang HC, Abouljoud M, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:595-608.
24. Wyzgal J, Oldakowska-Jedynak U, Paczek L, et al. Posttransplant diabetes mellitus under calcineurin inhibitor. *Transplant Proc* 2003;35:2216.
25. Oberholzer J, Thielke J, Hatipoglu B, Testa G, Sankary HN, Benedetti E. Immediate conversion from tacrolimus to cyclosporine in the treatment of posttransplantation diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2005;37:999.
26. Ghisdal L, Bouchta NB, Broeders N, et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: a single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transpl Int* 2008;21:146-51.
27. 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.
28. Shihab F, Waid TH, Conti DJ, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF study. *Transplantation* 2008;85:1261-9.
29. Roland M, Gatault P, Doute C, et al. Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplant Int* 2008;21:523-30.
30. 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.
31. Kato K, Matsuhisa M, Ichimaru N, et al. The impact of new-onset diabetes on arterial stiffness after renal transplantation. *Endocr J* 2008;55(4):677-83.
32. Osorio JM, et al. SEN 2008 – oral 515.
33. Cañas L, et al. SEN 2008 – oral 426.
34. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008;85:353-8.
35. Boom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipients: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 2:s38-48.