

**UNIVERSIDAD DE JAÉN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA**  
**SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA**

**TESIS DOCTORAL**  
**EVOLUCIÓN DEL PESO, DENSIDAD MINERAL**  
**ÓSEA Y METABOLISMO LIPÍDICO EN EL**  
**PACIENTE TRASPLANTADO RENAL**

**PRESENTADA POR:**  
**RAFAEL FERNÁNDEZ CASTILLO**

**DIRIGIDA POR:**  
**DRA. DÑA. PILAR PEÑA AMARO**  
**DR. D. RAFAEL JOSÉ ESTEBAN DE LA ROSA**

**JAÉN, 14 DE JULIO DE 2015**

**ISBN 978-84-8439-934-6**



**EVOLUCIÓN DEL PESO, DENSIDAD MINERAL ÓSEA  
Y METABOLISMO LIPÍDICO EN EL PACIENTE  
TRASPLANTADO RENAL**



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

**Rafael Fernández Castillo**

JAÉN, 2015

*A Ruth, Guillermo y Daniel, sois todo para mí.*

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**ALP:** alkaline phosphatase – fosfatasa alcalina total.

**AsRVD:** activador selectivo del receptor de la Vitamina D.

**bALP:** bone ALP – fracción ósea de la fosfatasa alcalina total.

**CaR:** receptor sensor del calcio.

**CKD-MBD:** chronic kidney disease – mineral and bone disorder.

**CMO:** contenido mineral óseo.

**DEXA:** dual energy X-ray absorptiometry.

**DFO:** desferroxamina.

**DMO:** densidad mineral ósea.

**DP:** diálisis peritoneal.

**EAR:** enfermedad ósea de alto remodelado.

**EBR:** enfermedad ósea de bajo remodelado.

**EOA:** enfermedad ósea adinámica.

**ERC:** enfermedad renal crónica.

**ERCT:** enfermedad renal crónica terminal.

**FG:** filtrado glomerular.

**GFR:** glomerular filtration rate.

**GPT:** glándulas paratiroides.

**HD:** hemodiálisis.

**HPT:** hiperparatiroidismo.

**HPT2º:** hiperparatiroidismo secundario.

**IRC:** insuficiencia renal crónica.

**iPTH:** hormona paratiroidea intacta.

**KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

**KDOQI:** Kidney Disease Outcomes Initiative.

**MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease

**ODR:** osteodistrofia renal.

**PTX:** paratiroidectomía.

**TC:** tomografía computerizada.

**TFG:** tasa de filtrado glomerular.

**TR:** trasplante renal.

**TRS:** tratamiento renal sustitutivo.

**US:** ultrasound, ecografía;

**US-0:** ecografía basal.

**US-12:** ecografía realizada al 12º mes de TR.

**VDR:** receptor para la vitamina D.

**VDRE:** elementos respondedores a la vitamina D.

**25 (OH)D3:** 25 hidroxí – vitamina D.

**1,25 (OH)<sub>2</sub> D3:** 1,25 dihidroxí-vitamina D, calcitriol

## ÍNDICE

<b>CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfermedad Renal Crónica.....	5
1.2 Trasplante renal.....	7
1.3 Resultados y supervivencia del injerto tras el trasplante renal.....	10
1.4 Composición corporal en el paciente trasplantado renal.....	12
1.5 Métodos para evaluar la composición corporal en pacientes con trasplante renal.....	13
<b>CAPITULO II: IMPORTANCIA DEL PESO.....</b>	<b>16</b>
2.1 Aumento de peso en la población en general.....	17
2.2 Resultados del aumento de peso en adultos sanos.....	18
2.3 Aumento de peso en pacientes trasplantados renales.....	18
2.4 Intervención dietética en el trasplante renal.....	20
2.5 Problemas de salud relacionado con la ganancia en el trasplante.....	22

<b>CAPITULO III: METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS EL TRASPLANTE RENAL.....</b>	<b>24</b>
3.1 Composición y estructura ósea.....	25
3.2 Homeostasis ósea.....	26
3.3 Remodelado óseo.....	29
3.4 Osteoporosis y osteodistrofia renal.....	31
3.5 Medición de la masa ósea. Absorciometría dual de rayos X (DEXA).33	
3.6 Marcadores bioquímicos del remodelado óseo.....	35
<b>CAPITULO IV: ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO.....</b>	<b>38</b>
4.1 Resistencia a la insulina y diabetes.....	39
4.2 Etiología de la diabetes en el trasplante renal.....	39
4.3 Efecto metabólico de los inmunosupresores.....	41
<b>CAPITULO V: JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
2.1. Justificación.....	46
2.2. Objetivos.....	51



<b>CAPITULO VI: MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>52</b>
<b>CAPITULO VII: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>59</b>
<b>CAPITULO VIII: CONCLUSIONES.....</b>	<b>109</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>111</b>

# **CAPITULO I**

## **INTRODUCCION**

## **CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN**

### ***1.1 Enfermedad Renal Crónica.***

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un grave problema de salud pública con una prevalencia de alrededor del 11% de la población adulta en España<sup>1</sup> se asocia a una elevada morbimortalidad, sobre todo debido a patologías cardiovasculares<sup>2,3</sup>. La ERC se caracteriza por la incapacidad de los riñones para eliminar los productos de desecho y el exceso de líquido del cuerpo.

El termino ERC ha reemplazado a la insuficiencia renal crónica (IRC) y fue definida en 2002 por la National Kidney Foundation Kidney Disease Quality Outcome Initiative (NKF/KDOQI)<sup>4</sup> como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  , o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. Así mismo la National Kidney Foundation (Fundación Nacional del Riñón) ha dividido la enfermedad renal crónica en 5 etapas basándose en su TFG.

El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en orina en estableciéndose el diagnóstico de ERC por un FG disminuido o por marcadores de daño renal. El principal marcador del daño renal es la excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada. Este nuevo

vocabulario proporciona una plataforma para profesionales de la salud encargados de la atención de pacientes con ERC en todo el mundo para hablar un lenguaje común. Además, da una definición simple de la ERC y un sistema de clasificación que distingue grupos de pacientes<sup>5</sup>.

Las principales causas de enfermedad renal crónica son la diabetes mellitus, las enfermedades vasculares renales, glomerulonefritis e hipertensión<sup>6</sup>. El riesgo de ERC aumenta con la edad, además el estilo de vida también desempeña un papel muy importante en el desarrollo de la esta<sup>7</sup>. Se sabe que la obesidad lleva a la ERC a través de la diabetes mellitus y la hipertensión, pero la evidencia indica que la obesidad también puede contribuir directamente a daño renal debido a una hiperfiltración glomerular, es decir a un aumento del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal<sup>8,9</sup>. Además, hay evidencia de que el fumar puede ser un factor de riesgo para la enfermedad renal crónica<sup>10</sup>. Por otra parte, la prevalencia de la enfermedad renal crónica es 1,5 veces mayor en los hombres en comparación con las mujeres, lo que sugiere una diferencia de sexo en la susceptibilidad<sup>11</sup>.

Actualmente, hay cerca de 440.000 pacientes con IRC registrados en Europa, que se mantienen en con terapia de reemplazo renal<sup>12</sup>. El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Sin embargo, no todos los pacientes

cumplen los criterios de elegibilidad para someterse a la cirugía y las listas de espera para recibir un riñón compatible son largas<sup>13</sup>. Además, la probabilidad de fallo del injerto varía de 6 a 10% en el primer año después del trasplante, lo que supone una vuelta al tratamiento renal sustitutivo o hemodiálisis<sup>14</sup>.

La hemodiálisis es el método más común utilizado para tratar la insuficiencia renal crónica<sup>15</sup>. Desde la década de 1960, las máquinas de diálisis se han vuelto más compactas y más simples y han hecho incluso la de la modalidad de diálisis en casa más atractiva al usuario<sup>16,17</sup>. Pero incluso con mejores procedimientos y equipos, la hemodiálisis es todavía una terapia complicada que requiere un esfuerzo coordinado por parte de su equipo de atención de la salud general, incluyendo su nefrólogo, enfermera de diálisis, auxiliar, nutricionistas y trabajador social. Es decir requiere de un equipo para que se obtengan los mejores resultados posibles, y el usuario pueda llevar una vida plena y activa<sup>18</sup>.

## **1.2 Trasplante renal.**

El éxito del trasplante aumenta la calidad de vida del paciente, disminuye el riesgo de mortalidad y retira al paciente de del tratamiento dialítico<sup>19</sup>. Las principales razones para no optar a un riñón por parte de un paciente incluyen infección en el momento del trasplante, padecer o

haber padecido cancer, enfermedad cardiovascular severa y trastornos psicológicos que inhiben la capacidad del paciente para cuidar el órgano trasplantado<sup>20,21</sup>, por lo tanto es responsabilidad del centro sanitario evaluar al paciente como potencial receptor de trasplante<sup>22,23</sup>.

Habitualmente los riñones para trasplantes provienen de dos fuentes: de donante vivo y donantes fallecidos. Los donantes vivos pueden incluir familiares, amigos y familia política debiendo ser evaluados para garantizar que tengan un verdadero deseo de donación y excluir condiciones psicológicas subyacentes que afectarán el curso postoperatorio y a largo plazo<sup>24</sup>.

El tiempo de espera para un riñón de un donante fallecido es cada vez más largo debido al auge de las campañas de prevención de accidentes de tráfico, lo que he hecho que en nuestro país durante el año 2013 el numero de pacientes en listas de espera pasara de 5513 a 5418 y se practicaron 2551 trasplantes renales. La donación renal de vivo y la donación en asistolia se consolidan como las dos vías más claras de expansión del número de donantes, además La donación renal de vivo crece un 5%, hasta alcanzar los 382 donantes. De ellos, 41 han formado parte del programa de trasplante renal cruzado. El trasplante renal cruzado permitió realizar durante el pasado año 13 cadenas de 2 trasplantes cada una de ellas y 5 cadenas de 3 trasplantes (una de ellas

iniciada con '*donante altruista o buen samaritano*'), hasta alcanzar los 41 trasplantes antes citados. El trasplante renal de vivo, que ya se ofrece de forma sistemática a todos los pacientes que pueden beneficiarse de esta modalidad terapéutica, representa en este momento el 15% del total de los trasplantes renales efectuados en nuestro país, de acuerdo con los objetivos de la Organización Nacional de Trasplantes. La donación en asistolia se mantiene estable, con un total de 159 donantes, cifra muy similar a la del año anterior (161 donantes). Este tipo de donación sigue representando el 10% del total de donantes (el 40% en Madrid). El pasado año, un total de 21 hospitales españoles participaron en este tipo de donación<sup>25</sup>.

El procedimiento quirúrgico de trasplante renal dura entre 4 y 5 horas. El riñón trasplantado se encuentra en la mayoría de los casos alojados en la pelvis, fuera del peritoneo, la arteria y la vena del nuevo riñón son conectados a la arteria y vena ilíaca del paciente y el uréter se anastomosa a continuación a la vejiga<sup>26</sup>.

La funcionalidad del nuevo riñón dependerá de las características del donante y tiempo de isquemia fría. Con un donante in vivo, el riñón comienza a funcionar inmediatamente en más del 95% de los casos<sup>27</sup>. En los casos de donantes fallecidos, la función retardada del injerto aparece en el 15-25% de los casos<sup>28</sup>.

### **1.3 Resultados y supervivencia del injerto tras el trasplante renal.**

El trasplante renal ha avanzado notablemente en los últimos 50 años debido a una mejor comprensión de los mecanismos neurobiológicos responsables del rechazo de aloinjertos, el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, y las mejoras en las técnicas quirúrgicas<sup>29,30</sup>. La introducción de la ciclosporina A (CsA) en la década de 1980 fue responsable de una notable mejora en los resultados a corto plazo de los receptores de trasplante renal, la mejora de la supervivencia del injerto y una reducción en las tasas de rechazo agudo durante el primer año postrasplante<sup>31</sup>.

Aunque el trasplante mejora la supervivencia y calidad de vida para la mayoría de los pacientes con ERC estadio 5, como ya hemos visto hay una escasez de aloinjertos de órganos. La brecha entre la oferta y la demanda de los aloinjertos fallecidos ha llevado a crecientes listas de espera y tiempos de espera. En general, las tasas de supervivencia del injerto y del paciente son mayores cuando se utilizan injertos renales de donantes vivos, periodos de diálisis cortos, o incluso cuando el paciente nunca ha necesitado tratamiento renal sustitutivo<sup>32,33</sup>.

Por lo tanto, superar el rechazo de órganos y prolongar la vida del receptor el mayor tiempo posible han sido los principales objetivos del trasplante renal<sup>34</sup>. Con la disponibilidad de nuevos agentes



inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina, fármacos antiproliferativos más mono- y policlonales) y otros fármacos potentes, el rechazo es más fácil de prevenir y ya no es tan común, aunque la evidencia sugiere que un solo episodio de rechazo agudo puede tener un gran impacto negativo sobre la supervivencia del injerto a largo plazo<sup>35,36,37</sup>. Mientras que los inhibidores de la calcineurina actualmente forman la piedra angular de los protocolos de tratamiento inmunosupresor modernos, su efecto nefrotóxico probablemente contribuye a la disfunción crónica del injerto que puede conducir a la pérdida del mismo<sup>38,39</sup>.

La mayor mortalidad postrasplante se produce en el período postoperatorio inmediato, y afecta principalmente a los candidatos a trasplante de mayor edad (> 65 años) con factores de comorbilidad como diabetes y las enfermedades coronarias<sup>40</sup>. Las complicaciones de especial interés en la afectación del injerto son: neoplasias (enfermedad linfoproliferativa, cáncer de piel, cáncer de células renales derivadas de riñón nativo), infecciones (poliomavirus, citomegalovirus, hepatitis B y el virus C, virus de inmunodeficiencia humana), complicaciones cardiovasculares (hipertensión, calcificaciones vasculares, hipertrofia ventricular izquierda), obesidad y anomalías óseas<sup>41,42</sup>.

#### **1.4 Composición corporal en el paciente trasplantado renal.**

El aumento de peso después del trasplante renal no es necesariamente un indicador de efectación grave<sup>43</sup>. En muchos pacientes, el aumento de peso después del trasplante indica una mejora de su estado de desnutrición. Sin embargo, la preocupación aumenta cuando el aumento postrasplante en el peso corporal es debido a un aumento de grasa<sup>44</sup>. Algunos estudios han abordado el impacto de composición corporal en el trasplante renal, especialmente en el aumento de grasa corporal. Por ejemplo, Isiklar et al.<sup>45</sup> encontraron un incremento medio en la grasa corporal de 60% en 13 de los 15 pacientes estudiados dentro de los seis meses después del trasplante renal. Un aumento en la grasa corporal puede tener efectos adversos sobre el metabolismo de los lípidos, la tolerancia a la glucosa y la aterogénesis en estos pacientes, especialmente importante en cuanto a la alta morbilidad y mortalidad cardiovascular en estos pacientes<sup>46</sup>. Las anomalías en los lípidos es un hecho observable muy a menudo en los pacientes trasplantados renales incrementándose los niveles lipoproteínas de baja densidad (LDL) colesterol total, e hipertrigliceridemia<sup>47</sup>. Por desgracia, la influencia de los cambios en la composición corporal per se en estos parámetros de metabolismo de los lípidos es difícil de estudiar en pacientes TxR, ya que muchos fármacos inmunosupresores como la ciclosporina, rapamicina, y los esteroides tienen además efectos adversos sobre el perfil lipídico<sup>48</sup>.

Aunque ningún estudio ha evaluado directamente los parámetros de lípidos en relación con la composición corporal en pacientes trasplantados renales, los datos de la población general han mostrado un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, y el aumento de los niveles de triglicéridos y niveles reducidos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL- colesterol) en sujetos con obesidad<sup>49,50</sup>.

### ***1.5 Métodos para evaluar la composición corporal en pacientes con trasplante renal.***

Existen diversas técnicas para medir la composición corporal, entre ellos la dilución isotópica, el análisis de múltiples frecuencias bioeléctricas de impedancia (MF-BIA), la absorciometría dual de rayos X (DEXA), y la antropometría<sup>51</sup>. La MF-BIA se basa en las diferentes propiedades conductoras y dieléctricas de diversos tejidos biológicos durante varias frecuencias de la corriente<sup>52</sup>. La sangre, los músculos y otros tejidos que contienen una gran cantidad de agua y electrolitos son altamente conductivos. En contraste, hueso, tejido graso, y espacios llenos de aire son altamente resistivos. Las corrientes fluirán predominantemente a través de materiales con conductividades más altas. La MF-BIA mide la impedancia del cuerpo en una amplia gama de frecuencias<sup>53</sup>. La ventaja de esta técnica que discrimina entre el compartimento de agua

extracelular e intracelular. A bajas frecuencias, las membranas celulares actúan como un condensador y bloquean completamente el flujo de la corriente a través de la vía intracelular<sup>54</sup>.

La evaluación de la composición corporal en pacientes en los que hay alteración del estado de hidratación, es difícil. Ninguna de las técnicas disponibles para medir la composición corporal para el uso clínico de rutina puede ser visto como estándar de oro<sup>55</sup>. La absorciometría dual de rayos-x (DEXA) emite haces de rayos X de los diferentes niveles de energía, que son atenuadas diferente por diversos tejidos del cuerpo. La grasa, tejido magro muscular, y el contenido mineral de los huesos se pueden estimar directamente de los coeficientes de atenuación<sup>56</sup>. La DEXA se considera superior a otras técnicas no invasivas para la determinación de la composición corporal en la insuficiencia renal<sup>57</sup>. Se ha aplicado ampliamente para el estudio de la composición corporal en diálisis y pacientes trasplnatdos. Un inconveniente del método DEXA es que los pacientes están expuestos a dosis bajas de radiación. Por otra parte, es más caro y más complicado de realizar que la MF-BIA y antropometría. Por lo tanto, desde un punto de vista práctico, puede ser ventajoso si DEXA como un método para evaluar la composición corporal podría ser sustituido por MF-BIA o la antropometría<sup>58</sup>.

La antropometría mediante el uso de un calibrador de pliegues cutáneos es la más adecuada y más asequible, se realizan medidas de pliegues en el bíceps, tríceps, subescapular, y cresta ilíaca. La suma de los pliegues cutáneos se puede utilizar en las ecuaciones de regresión de Durnin y Womersly para calcular la densidad del cuerpo<sup>59</sup>. Las mediciones de pliegues cutáneos son rápidas, fáciles, no invasivo y de bajo costo, pero está muy ligado a la persona que lo realice y a la interpretación de supuestos, ya que se supone que la mayoría de la grasa corporal reside en las regiones subcutáneas, que hay una relación consistente entre subcutánea y la grasa visceral, y que la distribución de grasa corporal es estable. Por otra parte, se supone un estado de hidratación constante<sup>60</sup>.

## **CAPITULO II**

# **IMPORTANCIA DEL PESO**

## **CAPITULO 2: IMPORTANCIA DEL PESO.**

### ***2.1 Aumento de peso en la población en general.***

A nivel nacional, la prevalencia de adultos con sobrepeso y obesidad ha tenido una tendencia al alza en nuestro país durante los últimos 40 años<sup>61</sup>. A nivel mundial las predicciones para el año 2015 estiman que se podrían alcanzar alrededor de 2,3 mil millones de adultos con sobrepeso, y 700 millones de adultos obesos. Si esta tendencia continúa, para el año 2020, se prevé que casi la mitad de los adultos a nivel mundial serán obesos, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la obesidad<sup>62</sup>. Esta predicción no es nada alentadora ya que el exceso de grasa y de tejido adiposo sitúa a los individuos en riesgo para el desarrollo de afecciones como: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cardíaca, hiperlipidemia y otras enfermedades crónicas<sup>63</sup>.

El índice de masa corporal (IMC) se utiliza comúnmente para clasificar el peso en las personas, en su fórmula utiliza tanto la altura como el peso de la persona obteniendo una representación más precisa de la grasa corporal de una persona que las que nos proporciona el peso en sí<sup>64</sup>. Los investigadores han demostrado que el IMC es un correlato de otros métodos de medición de la cantidad de grasa en el cuerpo, tales como la absorciometría dual de rayos X (DEXA) y la bioimpedancia<sup>65</sup>. El IMC, clasifica y evalúa las categorías de sobrepeso y obesidad, es barato de

usar y permite a las personas comparar su categoría de peso con los demás. Sin embargo, el IMC es mayor en algunos grupos de población, lo que no significa necesariamente que estos tengan exceso de tejido graso. Por ejemplo, los atletas que tienen más masa muscular pueden estar en una categoría mayor IMC, a pesar de no tener exceso de tejido graso<sup>66</sup>.

### ***2.2 Resultados del aumento de peso en adultos sanos.***

El impacto del aumento de peso en adultos sanos tiene consecuencias graves para la salud produciéndose un aumento de la morbilidad y la mortalidad<sup>67</sup>. El aumento de peso es el principal factor de riesgo principal para los trastornos del sistema cardiovascular tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión e hiperlipidemia, diabetes tipo 2, algunos tipos de cáncer y enfermedades del sistema músculo-esquelético. No sólo el aumento de peso aumenta la prevalencia de estas enfermedades además puede causar exacerbaciones o empeoramiento de enfermedades crónicas en estos individuos<sup>68</sup>.

### **2.3 Aumento de peso en pacientes trasplantados renales.**

La ganancia de peso y la obesidad han sido descritas y estudiadas en varios estudios con pacientes receptores de trasplante renal. Algunos de ellos, encontraron un aumento de peso medio de peso de 4 kg en los 6 primeros meses tras el trasplante. También se observó que el 30% de los



participantes no ganaban ni perdían peso en estos primeros 6 meses, pero si se observaron complicaciones posteriores al trasplante (el rechazo e infección) en este grupo más que en el que se había producido un aumento de peso. Los factores que contribuyen en el grupo que no ganaron ni perdían peso podría haber estado relacionado con el estrés, el estado urémico, la sensación de bienestar y abandono del tratamiento<sup>69</sup>. En un estudio prospectivo más reciente, Cashion y colegas<sup>70</sup> encontraron que hubo un aumento en el peso medio ( $6,2 \pm 10,7$  kg) durante el primer año después de riñón trasplante. De los 171 individuos del estudio, el 70% tenían sobrepeso u obesidad en el momento del trasplante, y un 60% de donantes presentaban también sobrepeso en el momento de la donación. Esto indica que no sólo es importante tener en cuenta la ganancia tras el trasplante, sino también el grado de obesidad del receptor y del donante en el momento del trasplante.

Otro estudio llevado a cabo por El-Agroudy y su equipo<sup>71</sup> observó que el aumento de peso que se produce en los primeros 6 meses tras el trasplante es muy rápido y que tras esos seis primeros meses el aumento de peso se sigue produciendo pero a un ritmo más lento. Estos investigadores concluyeron que este aumento de peso podría ser atribuido a la disminución en la ingesta nutricional, disminución en la actividad física y a una mayor cantidad de esteroides en su tratamiento

farmacológico. En general todos estos estudios concluyen que en efecto se produce un aumento de peso en los receptores de trasplante renal, independientemente del estado de peso pretrasplante y que el aumento de peso es más pronunciado durante el primer año después del trasplante.

#### ***2.4 Intervención dietética en el trasplante renal.***

Algunos estudios han probado distintas intervenciones dietéticas en receptores de trasplante renal para investigar el aumento de peso y los resultados después del trasplante<sup>72</sup>. Para determinar el efecto de una intervención dietética sobre la ganancia de peso después de los trasplantes de riñón, Patel y colegas<sup>73</sup> incluyeron 32 participantes del estudio en 2 grupos. El grupo de intervención (grupo A) se le dio el consejo dietético individualizado para los primeros 4 meses después del trasplante. Este grupo, integrado por 11 participantes (9 hombres y 2 mujeres), se siguió prospectivamente durante 1 año. En cambio, el Grupo B no recibió orientación dietética ni seguimiento alguno. La media de peso para el grupo A fue 67kg ± 13 kg al inicio del estudio, 69kg ± 12 kg a los 4 meses y 73 kg ± 12 kg a los 12 meses en comparación con el grupo B, con una media de peso 67kg ± 11 kg al inicio del estudio, 74kg ± 9 kg en 4 meses y 79 kg ± 12 kg a los 12 meses, ambos grupos aumentaron de peso; Sin embargo, el peso medio aumento en 5,5 kg por en el grupo A

en comparación con un aumento de peso medio de 11,8 kg en el Grupo B. Los investigadores concluyeron que la intervención dietética durante el período posterior trasplante temprano, junto con el seguimiento, podría ser un factor en la limitación de la cantidad de peso ganado durante los primeros 12 meses después del trasplante renal. En otro estudio de intervención nutricional<sup>74</sup> con 23 receptores de trasplante renal, investigadores en nuestro país informaron de una pérdida media de peso de 3,2 kg  $\pm$  2,9 kg después de 6 meses. La intervención dietética utilizado en este estudio fue la American Heart Association Paso Uno patrón. Junto con la mejora en el peso corporal, hubo una mejora en el colesterol total (237 mg / dl a 224 mg / dl; p <0,05) en los hombres, junto con una reducción de baja densidad colesterol de las lipoproteínas de 156 mg/dl a 136 mg/dl. Los valores de lipoproteínas de baja densidad no se vieron afectados en las mujeres después de la intervención nutricional.

Estos investigadores concluyeron que la obesidad, así como la hiperlipidemia podrían reducirse después de la intervención dietética. Además se produjo una mejora en el índice de masa corporal (IMC) y el síndrome metabólico durante el primer año después del trasplante de riñón, otros estudios<sup>75</sup> apuntan al uso de una dieta baja en grasas y calorías y baja en y una disminución en el tratamiento de esteroides, estos

investigadores encontraron que con la intervención dietética, el IMC podría reducirse.

En 2007, Guida y colegas,<sup>76</sup> observaron mejoría en la nutrición de estos pacientes, con una disminución en la grasa corporal y el peso durante el primer año después del trasplante mediante la prescripción de una dieta con bajo contenido de grasa y baja en calorías. Además, se observaron mejoras en los niveles de colesterol, glucosa en ayunas de suero y albúmina. Los datos de un estudio realizado por Guida y su equipo de investigación sugieren que una rápida intervención dietética en el período posterior al trasplante, ayuda a prevenir el aumento de peso. Encontraron además que al hacer controles dietéticos repetidos a sus pacientes, estos llevaban a cabo un mejor cumplimiento de su dieta y obtenían una mejora de su estado nutricional. Se demostró una pérdida de peso constante por sus pacientes, especialmente en los hombres que siguieron una dieta baja en proteínas, colesterol y sodio.

## **2.5 Problemas de salud relacionado con la ganancia de peso en el trasplante.**

Esta demostrado que el aumento de peso después de un trasplante de riñón plantea resultados indeseables de salud, como una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (CAD), hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus postrasplante (DMPT) y obesidad<sup>77</sup>. La

causa principal de muerte en los receptores de trasplante de riñón son las enfermedades cardiovasculares<sup>78</sup>. Sin embargo, existen resultados contradictorios en algunos estudios en lo que a la obesidad se refiere después de un trasplante de riñón. Una revisión retrospectiva<sup>79</sup> de 427 receptores de trasplante de riñón entre 1987 y 1992, obtuvo que 50 de sus participantes desarrollaron CAD aterosclerótica en el período de seguimiento después del trasplante, que fue de  $28,6 \pm 20,2$  meses, la enfermedad coronaria fue la más frecuente (9,8%) entre sus participantes. Otras enfermedades cardiovasculares fueron la enfermedad vascular periférica (2,7%) y la enfermedad cerebrovascular (1,6%). El cuarenta y seis por ciento de estos 50 participantes padecían CAD antes del trasplante. De los 427 receptores estudiados, se produjeron 34 muertes después del trasplante de los cuales el 32,4% se atribuyeron a complicaciones cardiovasculares y el 35,3% estuvo relacionado con la infección como la principal causa de mortalidad en este estudio.

## **CAPITULO III**

# **METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS EL TRASPLANTE RENAL**

## **CAPITULO 3: METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS EL TRASPLANTE RENAL.**

### ***3.1 Composición y estructura y ósea.***

El esqueleto humano consta de un 80% de hueso cortical y un 20% de hueso trabecular. El hueso cortical es la parte externa densa y compacta el hueso trabecular forma la estructura interior. El primero predomina en la difisis de los huesos largos, el segundo en las vértebras, las epífisis de los huesos largos y la cresta ilíaca<sup>80</sup>. El hueso trabecular, tiene un área superficial grande, es metabólicamente más activo y se ve mas afectado por factores que conducen a la pérdida de hueso. El fémur proximal consta de 60% cortical y 40% de hueso trabecular, mientras que la columna vertebral lumbar se compone de una distribución de 50 a 50%, respectivamente. La parte distal del antebrazo se compone de 25% de hueso trabecular, mientras que el antebrazo proximal contiene menos de 10%<sup>81</sup>.

Los principales minerales en el hueso son calcio y los fosfatos. Más del 99% del calcio en el cuerpo se encuentra en el esqueleto, sobre todo como hidroxapatita cristalina , algunos como fosfatos no cristalinos y carbonatos; en conjunto, éstos constituyen la mitad de la masa ósea<sup>82</sup>.

La matriz orgánica del hueso u osteoide tiene como componente principal al colágeno, otros componentes son proteoglicanos, osteocalcina y varios fosfoproteínas. La fosfoproteína se une al calcio y colágeno formando los dos componentes principales de la matriz ósea. Los cristales de fosfato de calcio se depositan en el osteoide, convirtiéndola en la matriz del hueso duro<sup>83</sup>.

### **3.2 Homeostasis ósea.**

Un sistema endocrino altamente integrado y complejo mantiene el equilibrio del calcio, fosforo y magnesio. Se trata de la interacción entre las acciones de dos hormonas polipeptídicas, hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina (CT), y , 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH) 2D3) o calcitriol<sup>84</sup>.

El calcitriol es el metabolito activo de la vitamina D3, o colecalciferol. El colecalciferol se sintetiza en la piel por la radiación ultravioleta del 7-dehidrocolesterol. Otra fuente de vitamina D es de la vitamina D2, o ergocalciferol, en la dieta, que es producida por la irradiación ultravioleta del ergosterol esteroide vegetal. El compuesto original, colecalciferol, esencialmente carece de actividad biológica y requiere transformación metabólica para alcanzar la potencia. La primera etapa implica la 25-hidroxilación por las enzimas microsomales, un proceso que se produce



principalmente en el hígado<sup>85</sup>. El producto de esta reacción es 25-hidroxicolecalciferol (25OHD3), también conocido como calcifediol un metabolito con poca actividad biológica. Es en esta forma de vitamina D se almacena en el tejido adiposo del cuerpo. El calcifediol es transportado a los riñones a través de la sangre para su posterior síntesis. Hay dos tipos diferentes de hidrólisis de enzimas en los riñones que puede metabolizar más calcifediol. Una de estas enzimas lleva a una 1 $\alpha$ -hidroxilación y la forma activa de la vitamina D, calcitriol. La otra enzima conduce a la metabolito inactivo 24,25- dihidroxicolecalciferol (24,25 (OH) 2D3<sup>86</sup>.

Tanto la biosíntesis como la secreción de las hormonas polipeptídicas, PTH y CT, están reguladas por un mecanismo de retroalimentación negativa que implica la actividad de calcio iónico en el fluido extracelular. La biosíntesis de la forma activa de la vitamina D, calcitriol, está regulada por la PTH y CT, así como por las concentraciones de fluidos extracelulares de calcio y fosfato. La hormona paratiroidea, CT y calcitriol a regular el flujo de minerales dentro y fuera del compartimiento de fluido extracelular a través de sus acciones en el intestino, el riñón, y el hueso<sup>87</sup>.

En circunstancias normales, la PTH evita que el calcio sérico caiga por debajo de concentraciones fisiológicas de calcio al estimular el movimiento de lumina tubular intestinal y renal y desde el compartimiento

(adyacente al mineral óseo movilizable) líquido de la médula a la sangre<sup>88</sup>. Mientras que su efecto sobre el hueso y el riñón es directa, la PTH actúa indirectamente sobre el intestino, a través de la mediación de la vitamina D. La hormona estimula 25OHD3 1 $\alpha$ -hidroxilasa en las mitocondrias del túbulo renal en el riñón que convierte calcifediol al calcitriol, como se mencionó anteriormente. El calcitriol estimula la absorción de calcio intestinal. La PTH también evita que los niveles de fosfato en suero se eleve por encima de lo normal por el aumento de la excreción tubular renal de fosfato. Esta acción reguladora es la acción es importante porque el fosfato, como el calcio, también se libera en la sangre por la resorción ósea inducida por la PTH<sup>89</sup>.

Esta función puede ser particularmente apreciado en pacientes con insuficiencia renal terminal asociada con hipertiroidismo grave. Estos pacientes desarrollan hiperfosfatemia, debido a que se liberan grandes cantidades de fosfato del hueso y el riñón ya no pueden excretarlos<sup>90</sup>. El papel de la calcitonina es evitar aumentos tanto en el calcio sérico y fosfato en suero. Disminuye la translocación de calcio desde el túbulo renal y el compartimiento de líquido de la médula a la sangre y por lo tanto puede ser considerado como un regulador del contador de PTH. Los efectos de la CT en el metabolismo de la vitamina D y sobre la absorción intestinal de calcio son inciertos<sup>91</sup>.

### **3.3 Remodelado óseo**

Habitualmente en adultos maduros y sanos, el tamaño del esqueleto se mantiene estable es decir es ni aumenta ni disminuye. A pesar de esto, el hueso esta continuamente siendo remodelado, por lo que la actividad de las células óseas de resorción es igual al de las células formadoras de hueso<sup>92</sup>. En el adulto, esta actividad se explica en gran medida por la remodelación ósea, que es un mecanismo que permite la autoreparación y la adaptación al estrés. El proceso de remodelación ósea implica la actividad de dos tipos de células principales, los osteoblastos y los osteoclastos, la acción de una variedad de citoquinas, la adhesión de minerales al hueso y las acciones de varias hormonas, algunos de los cuales se ha descrito anteriormente. Juntos, los osteoblastos y osteoclastos forman la unidad multicelular básica en el que tienen una estrecha cooperación en los osteoblastos secretan la matriz ósea, mientras que los osteoclastos descomponen<sup>93</sup>.

Los osteoblastos son el motor primario en el proceso en el que controla la diferenciación de osteoclastos durante el contacto de célula a célula. El ciclo de remodelación comienza con el reclutamiento de los precursores de osteoclastos por citoquinas<sup>94</sup>. La acción de los osteoblastos regula la diferenciación de estas para madurar los osteoclastos, que se adhieren a un área de hueso trabecular mediante la

secreción de  $H^+$  y enzimas proteolíticas. Este proceso libera gradualmente citoquinas tales como el factor de crecimiento de insulina (IGF-1), factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y otros que se han incrustado en el osteoide. Las citoquinas, a su vez reclutan y activan sucesivos equipos de osteoblastos que han sido estimuladas a desarrollar a partir de células precursoras. Los osteoblastos sintetizan y secretan la matriz orgánica del hueso, el osteoide, y la secreción de IGF-1 y TGF- $\beta$  que se incrustan en el osteoide. Algunos osteoblastos también se incrustan en el osteoide, formando osteocitos terminales, otros interactúan y activan los precursores de osteoclastos, y comienza un nuevo ciclo<sup>95</sup>. La absorción diaria de minerales en los huesos durante la remodelación implica alrededor de 700 mg de calcio.  $Ca^{2+}$  intracelular que constituye sólo una pequeña proporción de calcio corporal, pero tiene un papel importante en la función celular, por lo que la concentración de  $Ca^{2+}$  en el líquido extracelular y el plasma necesita ser controlada con gran precisión. La concentración está regulada por interacciones complejas entre PTH, las diversas formas de vitamina D, y la calcitonina como se ha descrito antes<sup>96</sup>.

En la formación ósea de individuos sanos la resorción y formación ósea forma un equilibrio muy delicado. Cuando se altera ese equilibrio, el

resultado es una situación patológica que cursa con osteopenia u osteoporosis<sup>97</sup>.

### **3.4 Osteoporosis y osteodistrofia renal**

La osteoporosis es una enfermedad progresiva caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que resulta en aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas<sup>98</sup>. El aumento de la fragilidad ósea es causada por una disminución de cantidad de hueso aunque la calidad del hueso no se vea afectada. Uno de los problemas que deben ser abordados en paciente en renales es la osteodistrofia renal. La osteodistrofia renal describe los cuatro tipos de enfermedad ósea asociada: hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia, osteodistrofia uémica mixta (enfermedad ósea paratiroidea con defecto de la mineralización asociado), y enfermedad ósea adinámica (reducción de la formación y resorción ósea)<sup>99</sup>.

Un aumento en la secreción de PTH circunstancial y sin relación a la enfermedad intrínseca de las glándulas paratiroides se llama hiperparatiroidismo secundario. El trastorno está asociado con la estimulación prolongada de las glándulas paratiroides por disminuciones crónicas en concentración de calcio iónico en la sangre<sup>100</sup>. Los niveles séricos de PTH aumentan progresivamente en pacientes con IRC como la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye por debajo de 40 ml/min. La

disminución de la filtración renal afecta a la filtración de fosfato y, posteriormente, conduce a una hiperfosfatemia en la génesis de hiperparatiroidismo renal<sup>101</sup>.

Cada disminución de la TFG se acompaña de un aumento transitorio en fósforo sérico, que a su vez conduce a una disminución transitoria en el calcio sérico y un aumento compensatorio en la secreción de PTH. La restauración de calcio sérico y el fósforo en suero a lo normal se produce como resultado de los efectos del aumento de PTH en suero en la movilización de mineral óseo y la reabsorción tubular renal de fosfato, respectivamente<sup>102</sup>. Como se repite el ciclo, el hiperparatiroidismo secundario empeora progresivamente desde el riñón no es incapaz de responder a la PTH mediante el aumento de la reabsorción de calcio renal. Esto lleva a un nivel de PTH persistentemente elevada y la hiperplasia de la glándula tiroides glándulas desarrollan<sup>103</sup>.

La osteomalacia es el fracaso de la matriz orgánica (osteóide) de hueso para mineralizar normalmente. Debido a esto la fuerza del esqueleto se reduce y hay un mayor riesgo de fracturas. Varios trastornos pueden llevar a osteomalacia; una de ellas se vea obstaculizada la síntesis renal de calcitriol que se producen en pacientes con IRC. En la enfermedad renal crónica hay una extensa pérdida de nefronas que hace que el riñón no puede convertir calcifediol al calcitriol, incluso si el cuerpo

tiene suficiente vitamina D3 en el almacenamiento<sup>104</sup>. Una disminución del nivel de calcitriol se agrava por la hiperfosfatemia causado por la reducción de la excreción de fosfato, que a su vez reduce la concentración de calcio sérico ionizado por el secuestro de fosfato de calcio en el hueso o, eventualmente, en el tejido blando. La hipocalcemia y una reducción en la acción de supresión directa de calcitriol sobre las glándulas paratiroides resultados en un aumento de la secreción de PTH<sup>105</sup>.

### ***3.5 Medición de la masa ósea. Absorciometría dual de rayos X (DEXA).***

Las técnicas como la radiografía convencional muestra la pérdida de hueso cuando el 30-50% de contenido mineral del hueso ha desaparecido, siendo por lo tanto una manera muy insensible de la medición de la DMO<sup>106</sup>.

La absorciometría dual de rayos X (DEXA) es una técnica ampliamente utilizada para medir la densidad mineral ósea (DMO). Se mide la cantidad de hueso en un área determinada. A medida que el paciente se recuesta sobre la mesa o se sienta en una silla junto a la mesa, la máquina se mueve sobre la parte del cuerpo que se va a medir, mientras esta que envía un haz delgado e invisible de rayos X. Las exploraciones se muestran en la pantalla del ordenador del operador,

donde las imágenes son informadas antes de que un profesional evalúe los resultados.

La cantidad de radiación es muy pequeña, con una dosis eficaz enviada al paciente de 0,7-1,3 Sv, que es menos de 1/10 de la dosis de una radiografía de tórax convencional <sup>107</sup>. La cantidad de los rayos X filtrada después de pasar a través del cuerpo, genera una imagen del esqueleto que puede ser observada en una pantalla de ordenador.

Los aparatos DEXA diferencian los distintos componentes del cuerpo: tejidos blandos, músculo, grasa en tejidos blandos y hueso, con mucha más exactitud que los tejidos que representan las radiografías <sup>108</sup>.

El contenido mineral óseo se expresa en gramos (g) y el área escaneada se expresa en cm<sup>2</sup>, a partir de estos valores el software del ordenador calcula la DMO que por lo tanto se expresa en g/cm<sup>2</sup>. Históricamente, los valores propios de la DMO no se han utilizado para estimar el riesgo de fractura. En cambio, actualmente, todas las marcas de densiometría proporcionan bases de datos normativas para este propósito, es decir predecir el riesgo de fractura <sup>109</sup>. Estas bases de datos se derivan de mediciones de grandes grupos de hombres y mujeres de diferentes edades y razas. Las comparaciones se expresan tanto como el porcentaje de los valores normales emparejados por edad y jóvenes, así como las puntuaciones de desviación estándar. La puntuación de la



desviación estándar más utilizado es el T-score que representa el número de desviaciones estándar de la DMO con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo. Por lógica a medida que la edad del paciente va avanzado, la densidad mineral ósea va disminuyendo y la T-Score se va modificando. El Z-Score se define como el número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo<sup>110</sup>.

### ***3.6 Marcadores bioquímicos del remodelado óseo.***

Disponemos de una serie de marcadores bioquímicos, que pueden ser utilizados para cuantificar el metabolismo óseo. Se pueden dividir en marcadores de formación de ósea y marcadores de degradación ósea<sup>111</sup>.

#### ***3.6.1 Marcadores de formación ósea.***

##### ***3.6.1.1 Fosfatasa alcalina:***

Hay 4 isoenzimas de fosfatasa alcalina: placentaria, intestinal, de células germinales y hepática/hueso/riñón. La isoenzima de fosfatasa alcalina que se encuentra en hígado, huesos y riñones es el principal componente de esta enzima<sup>112</sup>. En los adultos el hígado y el hueso son las principales fuentes de ALP. En el hueso ALP se deriva de los

osteoblastos y sus precursores, y tiene un papel en la mineralización ósea. La ALP puede aumentar la concentración local de fosfato inorgánico, destruir inhibidores locales de crecimiento de los cristales, fosfato de transporte y actuar como una proteína de unión a calcio<sup>113</sup>.

#### 3.6.1.2 Osteocalcina.

La osteocalcina es un marcador bioquímico de la formación de hueso. Contiene dos o tres residuos de aminoácidos de  $\gamma$ -carboxiglutámico ácido (GLA), por lo que también se conoce como la proteína GLA ósea (BGP). La osteocalcina es el más abundante proteína no colágena en el hueso y se sintetiza predominantemente por los osteoblastos<sup>114,115,116</sup>. Se incorpora en la matriz extracelular del hueso, pero una fracción de la osteocalcina sintetizada de nuevo se libera en la circulación donde se puede medir por radioinmunoensayo<sup>117</sup>. Debido a esto ha habido un interés considerable en su ensayo como un posible medio para la evaluación de los pacientes con enfermedad de los huesos, especialmente en la osteoporosis. Los estudios histológicos han mostrado correlaciones significativas entre las tasas de formación de los huesos y los valores séricos de osteocalcina. Es necesario tener cuidado en la interpretación de los valores en la presencia de insuficiencia renal ya que el riñón es un sitio de su metabolismo<sup>118</sup>.

### **3.6.2 Marcadores de degradación ósea.**

#### 3.6.1.1 Hidroxiprolina.

El colágeno contiene altas cantidades de hidroxiprolina, y durante su degradación se libera en la sangre hidroxiprolina. Esta se ha utilizado tradicionalmente como un marcador de la degradación ósea. No es específico para colágeno óseo y esto junto con las contribuciones de la dieta y la degradación de los aminoácidos libres en el hígado hace que sea una forma muy específica para medir la resorción ósea<sup>119</sup>.

#### 3.6.1.2 Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)

Es la enzima de los osteoclastos, esta relacionada con la degradación de la matriz ósea. Se encuentra aumentada en situaciones de *turnover* óseo elevado, pero su especificidad y sensibilidad son bajas, ya que otras células, además de los osteoclastos, presentan actividad TRAP. Su elevación en situaciones de baja resorción ósea, como la osteoporosis, cuestiona su utilidad como marcador de la actividad osteoclástica<sup>120</sup>.

## **CAPITULO IV**

# **ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO**

## **CAPITULO 4: ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO.**

### ***4.1 Resistencia a la insulina y diabetes.***

El termino diabetes mellitus describe un trastorno metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia crónica, y como resultado de defectos en la secreción y acción de la insulina, o ambos<sup>121</sup>. Hay cuatro tipos principales de diabetes mellitus: tipo 1, tipo 2, diabetes secundaria y diabetes gestacional. Por lo general la diabetes tipo 1 y tipo 2 ocurre como resultado de la destrucción de forma autoinmune de células productoras de insulina en el páncreas. La diabetes gestacional se define formalmente como intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Por último la diabetes secundaria, incluye defectos genéticos de la función de las células  $\beta$ ; enfermedades del páncreas exocrino, como la pancreatitis o fibrosis quística; otras endocrinopatías (por ejemplo, acromegalia); y la disfunción pancreática y / o resistencia a la insulina causadas por drogas<sup>122</sup>.

### ***4.2 Etiología de la Diabetes en el trasplante renal.***

Es de sobra conocido que los medicamentos pueden causar efectos secundarios no deseados, aunque estos esten diseñados para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida<sup>123</sup>. Existen varios medicamentos que pueden inducir diabetes tras el trasplante renal, éstos incluyen glucocorticoides, agentes inmunosupresores (IAS), diuréticos,  $\beta$ -

bloqueantes y agentes antipsicóticos<sup>124</sup>. Esto puede ser causado por el deterioro de la secreción de insulina desde las células- $\beta$  pancreáticas o por resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y el hígado, o, más comúnmente, por ambos. En muchos casos, los mecanismos subyacentes no se comprenden totalmente abriéndose un gran campo para su investigación<sup>125</sup>.

La diabetes presenta retos particulares tanto en el periodo pretrasplante como postrasplante<sup>126</sup>. Estos retos están relacionados con la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares entre los pacientes con diabetes, y un mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en comparación con los receptores de trasplante que no padecieron diabetes<sup>127</sup>. Por otro lado, el control de la glucemia es más complicado después del trasplante. Esto se debe a los tratamientos inmunosupresores utilizados después del trasplante tienen efectos perjudiciales tanto en la función de las células  $\beta$  del páncreas como en la acción periférica de la insulina. Por lo tanto, los inmunosupresores hacen que sea difícil alcanzar los niveles de glucosa deseados y prevenir la recurrencia de las lesiones en el riñón trasplantado<sup>128</sup>.

### **4.3 Efecto metabólico de los inmunosupresores.**

A mediados de 1980, el descubrimiento y la introducción de los inmunosupresores modernos en la práctica clínica fue un gran avance para la prevención y tratamiento del rechazo en el pacientes trasplantado renal, lo que resulta en una mejora de la supervivencia del paciente y del injerto a largo plazo después<sup>129</sup>. Un protocolo inmunosupresor básico por lo general utiliza una mayor carga inmunosupresora en la fase postrasplante temprana, formado por un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A o tacrolimus), glucocorticoides y un agente antiproliferativo (por ejemplo, azatioprina o micofenolato mofetilo). Durante la fase de mantenimiento posterior, se utilizan niveles inferiores de rapamicina (mTOR) combinado con dosis bajas los glucocorticoides y/o un agente antiproliferativo<sup>130,131,132</sup>.

Los protocolos inmunosupresores individualizados tienen como objetivo obtener la combinación más efectiva de medicamentos posible para equilibrar el riesgo de rechazo contra los efectos adversos a largo plazo. Sin embargo, incluso con estos protocolos individualizados, el resultado a largo plazo del trasplante de se ve obstaculizada por el desarrollo de las perturbaciones metabólicas, como la diabetes de nueva aparición, la dislipidemia y la hipertensión<sup>133,134</sup>. En su conjunto estas complicaciones metabólicas están asociados con un mayor riesgo de

eventos cardiovasculares y otros resultados adversos incluyendo infecciones, tumores malignos<sup>135,136</sup>.

#### **4.3.1 Diabetes de nueva aparición tras el trasplante (NODAT).**

La diabetes como una complicación a largo plazo después de un trasplante de riñón fue identificado por primera vez en 1964 por Starzl et al.<sup>137</sup>. Desde entonces, ha quedado claro que los nuevos comienzos de diabetes después del trasplante (NODAT) es una complicación metabólica común, con tasas de incidencia de hasta el 50% durante el primer año después del trasplante<sup>138,139</sup>. La mayoría de los pacientes desarrollan NODAT dentro de los primeros 6 meses después tras el trasplante, aunque la incidencia sigue aumentando incluso después de este período<sup>140</sup>. Similar a la diabetes tipo 2, tanto en la disminución de la secreción de insulina como en el aumento de resistencia a la insulina son los principales componentes del NODAT<sup>141,142</sup>.

La asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y el desarrollo de la diabetes se estableció en la década de 1960<sup>143</sup>. El efecto diabetogénico de los glucocorticoides depende de la dosis e incluye la reducción en la síntesis de la insulina el aumento de la glucogénesis hepática y aumento de la obesidad<sup>144,145</sup>. La introducción de los inmunosupresores, incluyendo el inhibidores de la calcineurina



ciclosporina A y tacrolimus, ha permitido reducir las dosis de corticosteroides y reducir así la incidencia de NODAT<sup>146</sup>.

Desafortunadamente, la ciclosporina A y el tacrolimus son también diabetógenos, probablemente debido tanto a la reducción de la secreción de insulina del páncreas y como a la alteración de la llegada de insulina en los tejidos periféricos<sup>147</sup>.

#### **4.3.2 Dislipemia.**

Se define como la alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre, niveles elevados de C-LDL y triglicéridos, y disminución de niveles de HDL.

La dislipemia esta a menudo presentes en pacientes con insuficiencia renal, mucho antes incluso de que lleguen al estadio 5<sup>148</sup>. La dislipemia incluso podría contribuir a la progresión de la misma insuficiencia renal<sup>149</sup>, pero este punto de vista también ha sido cuestionada. Aun no se sabe si la dislipidemia en sí hace avanzar la enfermedad renal, o si la insuficiencia renal y proteinuria son responsables de la progresión de la dislipemia<sup>150</sup>. El uso de estatinas para reducir el riesgo de enfermedad

cardiovascular ha demostrado tener una influencia beneficiosa sobre la progresión de la enfermedad renal en los análisis posteriores<sup>151</sup>.

La dislipidemia es una complicación metabólica bien conocida de la terapia inmunosupresora con tasas de incidencia de 20% a 80%, durante el primer año después del trasplante<sup>152,153</sup>. Los estudios clínicos han demostrado que la terapia inmunosupresora puede aumentar los niveles en suero de triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de muy baja densidad, ácidos grasos libres y apolipoproteína B, en una forma dependiente de la dosis<sup>154</sup>.

Aunque el tratamiento inmunosupresor ha sido fuertemente asociada con la NODAT y la dislipidemia, sus efectos sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo humano no se han estudiado en detalle.

# **CAPITULO V**

## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **CAPITULO 5: JUSTIFICACION Y OBJETIVOS**

### **5.1 JUSTIFICACIÓN**

El trasplante renal se ha convertido en el más exitoso de los tratamientos para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica<sup>155</sup>. Ahora bien tras el trasplante se producen una serie de alteraciones metabólicas que podrían llegar a poner en riesgo la supervivencia del injerto y comprometer seriamente el estado de salud del paciente trasplantado renal<sup>156</sup>. Entre las complicaciones metabólicas más importantes se encuentran las alteraciones del metabolismo mineral y óseo y las alteraciones del metabolismo lipídico, por otro lado se produce un aumento del peso corporal y del índice de masa corporal que tiende a agravar más si cabe toda esta compleja y delicada situación metabólica<sup>157,158,159,160</sup>.

Las causas de la ganancia de peso en pacientes trasplantados renales es multifactorial, incluyendo la herencia genética, la edad, el grupo étnico, la ingesta de calorías y el ejercicio. La tendencia a un aumento de índice de masa corporal (IMC) después de trasplante renal se ha asociado con efectos de inmunosupresores sobre la grasa corporal y la composición del agua, además de otras causas contributivas<sup>161,162</sup>. En todo el mundo, los países continúan enfrentándose a esa gran epidemia que en la actualidad es la obesidad, suponiendo además el factor de riesgo número uno para

la diabetes y la hipertensión. Probablemente la obesidad media, al menos en parte, en la mayoría de enfermedades renales en las sociedades industrializadas<sup>163</sup>. Debido a la creciente prevalencia de la obesidad, la incidencia de nefropatía crónica (NC) y enfermedad renal terminal (ERT) probablemente no disminuirá en las próximas décadas, sino que se estima ira en aumento<sup>164,165,166</sup>. La ganancia de peso después del trasplante renal es muy común, diversos estudios han mostrado que se produce en aumento de peso de entre 8-14 kilogramos un en el primer años posttrasplante<sup>167,1168,169</sup>. Además varios estudios han mostrado que esa ganancia de peso guarda una correlación directa con el aumento de colesterol y niveles de triglicéridos en sangre, lo que conlleva un aumento el riesgo cardiovascular<sup>170,171</sup>, pérdida de injerto y elevado riesgo de mortalidad<sup>172,173,174</sup>. Lo cierto es que tras el trasplante, el estado de salud percibido por el paciente mejora así como su apetito mejora lo que conduce a un aumento del consumo calórico. Los corticosteroides además prevoacan ganancia de peso excesiva y redistribución de grasa en diferentes zonas así como un aumento de la tensión arterial, la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

El trastorno de los lípidos y del metabolismo de las lipoproteínas representan un gran problema para los pacientes trasplantados renales ya que este puede afectar tanto a la supervivencia del injerto como a la del

propio paciente<sup>175,176,177</sup>. Estas alteraciones favorecen el proceso de la aterogénesis y el desarrollo de enfermedades coronarias, siendo estas la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad a largo plazo tras el trasplante<sup>178</sup>. Un aspecto a destacar es la estrecha relación que parece existir entre hiperlipidemias y evolución del injerto. Se ha observado que la principal complicación de las hiperlipidemias es el rechazo agudo pudiendo incluso llevar a una pérdida del injerto, además la hiperlipidemia también puede contribuir al desarrollo de una nefropatía crónica del mismo<sup>179,180</sup>. Entre un 16% y un 78% de los pacientes de trasplantados renales, muestran cierto grado de hiperlipidemia, esto también va en función de la edad, la dieta, el funcionamiento renal, la obesidad<sup>181</sup>, el uso de diuréticos, la proteinuria y el tratamiento inmunosupresor (esteroides y ciclosporina A); pero como factor principal, además íntimamente relacionado con todos los anteriores expuestos, está la insulinoresistencia (IR) y el hiperinsulinismo que de ella se deriva<sup>28</sup>. Por lo tanto debido a la elevada morbilidad cardiovascular tras el trasplante y al hecho de que la dislipemia puede acelerar el deterioro del paciente trasplantado renal<sup>182,183</sup> se ha otorgado una nueva importancia a este tema. Sin embargo, hay una escasez de literatura sobre la prevalencia y el tipo anomalía lipoproteica, los patrones y variables que producen la ganancia de peso así como los patrones que siguen colesterol HDL, LDL, y triglicéridos en el paciente trasplantado renal (factores que

guardan una estrecha relación con el el riesgo de enfermedad coronaria y diabetes y que son factores modificables).

La expresión clásica "osteodistrofia renal" ha sido recientemente sustituido por "trastornos del metabolismo mineral oseo en la enfermedad renal crónica" y se caracteriza por tres componentes: anomalías de laboratorio (anomalías del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D., enfermedad osea (alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto), y calcificaciones vasculares<sup>184</sup> .

Aunque casi todos los pacientes ya acarreaban varios trastornos del metabolismo óseo en el momento del trasplante renal (TxR), tras este, hay una mejora en el equilibrio mineral debido a la homeostasis del injerto renal funcionante (la mayoría de los casos tienen una tasa de filtración glomerular de 30-60 ml / min), sin embargo, puede observarse una sustancial pérdida de masa ósea<sup>185</sup>. La principal implicación clínica de la baja densidad mineral ósea es el aumento del riesgo de fractura ósea por osteoporosis ya que durante los primeros seis meses del trasplante se produce una pérdida ósea rápida que afecta principalmente al hueso esponjoso; a nivel de la columna lumbar, dicha pérdida es de 1,5% por mes, provocando una significativa elevación del riesgo fractura<sup>186</sup>. A partir de los seis meses se produce un estabilización de la masa ósea y tienda

a recuperarse<sup>187</sup>. La posibilidad de reversibilidad completa de las alteraciones óseas están limitadas por la restauración incompleta de la función renal, por el fracaso del injerto y por la administración crónica de medicamentos que interactuar negativamente con el metabolismo óseo (por ejemplo, inmunosupresores)<sup>189,190,191</sup>. Estos hallazgos destacan la importancia del inicio de las medidas profilácticas desde el momento del trasplante (Gráfico 1)<sup>192,193,194</sup>.



## **5.2 OBJETIVOS:**

1. Definir la situación post-trasplante del peso, Densidad Mineral Ósea (DMO) e Hiperlipelidemia de los pacientes trasplantados en nuestro centro, y

2. Profundizar en el conocimiento de estas tres alteraciones que se producen tras el trasplante renal.

Este objetivo puede desglosarse en los siguientes objetivos específicos:

1. Investigar el patrón y las variables que afectan a la ganancia de peso.

2. Investigar las modificaciones que se producen en la Densidad Mineral Ósea y las variables que la modifican.

3. Investigar el patrón, evolución y estudiar factores de riesgo de la hiperlipidemias en los pacientes trasplantados renales.

# **CAPITULO VI**

## **MATERIAL Y MÉTODO**

## **CAPITULO 6. MATERIAL Y MÉTODO**

### **6.1 SUJETOS**

Se recogieron datos de 119 pacientes trasplantados renales de ambos sexos que acuden de forma periódica a la consulta de Trasplante Renal en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorio y su participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta para su seguimiento y control. Definimos diabetes según los criterios de la OMS como: dos o más glucemias en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, o una glucemia  $\geq 200$  mg/dl en cualquier momento del día. O Glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa.

Se descartaron 7 pacientes diagnosticados de diabetes en la etapa pretrasplante; 112 pacientes trasplantados renales no diabéticos se incluyeron en el análisis. Las edades estaban comprendidas entre 18 y 74 años, 69 hombres y 43 mujeres que fueron seguidos durante 5 años. La Tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y de laboratorio de la población de pacientes.

## **6.2 Métodos**

Se analizaron como posibles factores de riesgo para DMPT: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), sobrepeso, hepatitis C, hipertensión, dislipemia, colesterol total (CT), triglicéridos en suero y terapia inmunosupresora (Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil y sirolimus), también se evaluó la prevalencia de episodios de rechazo agudo. La dosis de CsA, dividida en dos, se ajustó para obtener niveles valle entre 150-250 ng/mL en los primeros 6 meses de trasplante y posteriormente entre 100-150 ng/mL. La dosis de Tacrólimus, dividida en dos, fue ajustada para mantener niveles de 10-15 ng/mL en los primeros 3 meses tras el trasplante, y posteriormente entre 5-8 ng/ml. La dosis de MMF, repartida en dos dosis, osciló entre 1-2 gr/día. La dosis de sirolimus fue de 2mg/dia

Se recogieron valores analíticos pretrasplante y postrasplante (desde el 1º año hasta el 5º año) de: colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), concentraciones de triglicéridos y ferritina (Ft). Las muestras de sangre periférica se extrajeron entre las 8.30 y las 9 de la mañana: bioquímica: 6 ml de sangre en tubo Venojet® II (Terumo; autosep®). Las determinaciones de bioquímica se realizaron a 37°, se empleó el analizador automático de química clínica

Roche/ Hitachi 747, y los reactivos correspondientes, todos ellos suministrados por la compañía Roche. Todas las determinaciones se realizaron en laboratorio general del Hospital General Virgen de las Nieves de Granada.

Se analizaron valores por encima de 250mg/dL de Colesterol total y valores por encima de 200 mg/dL de triglicéridos

Además se les efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses . El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula:  $\text{peso}/\text{talla}^2$ ,  $(\text{Kg}) / (\text{m})^2$ , y agrupada según la clasificación de la OMS en IMC < 18,50 infrapeso, 18,50 a 25 normal, 25 a 30 sobrepeso y >30 del IMC s/OMS.. A todos los pacientes se les recomendó antes del alta hospitalaria consumir 1.4 a 1.5 g / kg por día de proteína dieta de 30 a 35 calorías (kcal) / kg / día durante los primeros 3 meses después del trasplante renal así mismo los lípidos no debían representar más del 30% de la ingesta total de la dieta evitando el consumo de azúcares simples. Después de 3 meses, se les recomienda a los pacientes reducir el consumo de proteínas a 1 g / kg por día.

Los hipotensores utilizados fueron betabloqueantes, diuréticos, IECAS y antagonistas del calcio. El protocolo inmunosupresor consistió en una triple terapia a base de prednisona, Ciclosporina (CsA) o Tacrólimus y Micofenalato Mofetilo (MMF) o Azatriopina (AZA). La dosis de inmunosupresores se estableció según protocolo de nuestro centro. De los pacientes, el 80% habían utilizado agentes antilipemiantes: rosuvastatina, atorvastatina y sinvastatina.

Además se les efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula:  $\text{peso}/\text{talla}^2$ ,  $(\text{Kg}) / (\text{m})^2$ , y agrupada según la clasificación de la OMS en IMC < 18,50 infrapeso, 18,50 a 25 normal, 25 a 30 sobrepeso y >30 del IMC s/OMS.

A todos los pacientes se les se les recomendó antes del alta del hospital consumir 1.4 a 1.5 g / kg por día de proteína dieta de 30 a 35 calorías (kcal) / kg / día durante los primeros 3 meses después del trasplante renal así mismo los lípidos no debían representar más del 30% de la ingesta total de la dieta evitando el consumo de azúcares simples. Después de 3 meses, se les recomienda a los pacientes reducir el consumo de proteínas a 1 g / kg por día.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos según la tasa de filtración glomerular : Grupo 1: tasa con filtrado glomerular bajo < 60 mL/min, Grupo 2: 89–60 mL/min y pacientes con alta tasa de filtrado glomerular o normal Grupo 3: ≥ 90 mL/min.

La estimación de la función renal se realizó mediante: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) La fórmula MDRD utilizada para estimar el filtrado glomerular fue:  $\text{Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina sérica, mg/dl}]^{-0,999} \times [\text{Edad, años}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ si sexo femenino}] \times [\text{nitrogeno ureico sérico, mg/dl}]^{-0,170} \times [\text{albumina sérica, g/dl}]^{+0,318}$ .

Los pacientes fueron divididos en tres grupos según la tasa de filtración glomerular : Grupo 1: tasa con filtrado glomerular bajo < 60 mL/min, Grupo 2: 89–60 mL/min y pacientes con alta tasa de filtrado glomerular o normal Grupo 3: ≥ 90 mL/min.

La estimación de la función renal se realizó mediante: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) La fórmula MDRD utilizada para estimar el filtrado glomerular fue:  $\text{Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina sérica, mg/dl}]^{-0,999} \times [\text{Edad, años}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ si sexo femenino}] \times [\text{nitrogeno ureico sérico, mg/dl}]^{-0,170} \times [\text{albumina sérica, g/dl}]^{+0,318}$ .

### **Análisis estadístico.**

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statics 20. Para comparar los grupos por edad peso e IMC se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney. Para valorar las diferencias entre grupos por género, VHC, hipertensión, dislipemia, colesterol total y tipo de inmunosupresión (Ciclosporina, tacrolimus, Micofenolato Mofetil y Sirolimus), rechazo agudo y supervivencia del injerto, se utilizó el estadístico  $X^2$ . Para valorar las diferencias entre grupos, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Además se usó el análisis de Kaplan Meier para valorar la supervivencia del injerto. Los resultados se expresan como frecuencias, porcentajes y media + desviación estándar ( $X \pm DS$ ), considerándose significación estadística con valores de  $p < 0,05$ .



## **CAPITULO VII**

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## **CAPITULO 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Los resultados y discusión se presentan en la forma en que han sido previamente publicados/sometidos en revistas científicas y que quedan reflejados a continuación:

**Trabajo 1:** Castillo RF, García Rios MD, Peña Amaro P, García García I. Progression of alterations in lipid metabolism in kidney transplant recipients over 5 years of follow-up. Int J Clin Pract. 2014 Sep;68(9):1141-1146.

**Trabajo 2:** Fernández Castillo R, Fernandez Gallegos R, Gomez Urquiza JL, Cañadas de la Fuente GA, Esteban de la Rosa RJ, Peña Amaro MP. Study and prevalence of post-transplant diabetes mellitus; analysis on a group of kidney transplant recipients. Nutr Hosp. 2014 Oct 1;30(4):813-817.

**Trabajo 3:** Fernández Castillo R, Fernandez Gallegos R, Esteban de la Rosa RJ, Peña Amaro MP. Longitudinal study of weight and body mass index after renal transplantation during 5 years of evolution. Nutr Hosp. 2014 Aug 1;30(2):287-292.

**Trabajo 4:** Fernández Castillo R, Fernandez Gallegos R, Peña Amaro MP, Esteban de la Rosa RJ. Valoración del perfil lipídico y de la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados renales. Nutr Hosp. 2015; 31 (6)-junio. EN PRENSA

**Progression of alterations in lipid metabolism in  
kidney transplant recipients over 5 years of follow-  
up.**

**Submitted: Internationa Journal of Clinical Practice**

**Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>**

**Maria del Carmen Garcia Rios<sup>1</sup>**

**María Pilar Peña Amaro<sup>2</sup>**

**Inmaculada García garcía<sup>1</sup>**

1. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud.  
Departamento de Enfermería

2. Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento  
de Enfermería

# Progression of alterations in lipid metabolism in kidney transplant recipients over 5 years of follow-up

R. F. Castillo,<sup>1</sup> M. d. C. García Rios,<sup>1</sup> P. Peña Amaro,<sup>2</sup> I. García García<sup>1</sup>

## SUMMARY

**Background:** Alterations in lipid metabolism frequently affect kidney transplant recipients and contribute to the onset of metabolic and cardiovascular diseases that threaten graft integrity. The purpose of this research study was to investigate the pattern of hyperlipidaemia and its progression, as well as to study potential risk factors in kidney transplant recipients. **Methods:** In this study, 119 kidney transplant recipients of both sexes were monitored over a period of 5 years in our posttransplant clinic. During this period, all patients had pretransplant and post-transplant blood tests to measure levels of the following: total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL) and triglycerides. Furthermore, the subjects were also weighed and their height measured. Their body mass index was then calculated using the weight (kg)/height (m<sup>2</sup>) formula. **Results:** In the 5 years following the transplant, the patients experienced a significant increase in the levels of their biochemical markers as well as in their BMI. Consequently, a greater number suffered from dyslipidaemia, diabetes and hypertension. **Conclusions:** Kidney transplants can often trigger hyperlipidaemia, as reflected in higher levels of total cholesterol, low-density lipoproteins and high-density lipoproteins. The results of our study also showed that despite statin therapy, the patients had higher triglyceride levels, which made them more vulnerable to diabetes, hypertension, cardiovascular disease and graft rejection.

## Introduction

Lipid and lipoprotein metabolism disorders are a problem for kidney transplant recipients because they can affect the survival of both the graft and the patient (1–3). Such alterations often lead to atherogenesis and the subsequent development of coronary artery disease, which are the most common causes of long-term morbidity and mortality following transplants (4).

Of great interest is the close relationship between hyperlipidaemia and the progression of the graft. In fact, one of the most frequent complications brought on by hyperlipidaemia is acute rejection, which can lead to graft loss. In addition, hyperlipidaemia can even be conducive to chronic nephropathy (5,6). It is thus rather alarming that 16–78% of kidney transplant patients suffer from some degree of hyperlipidaemia. Factors that increase the risk of this disorder include age, diet, kidney function, obesity (7), diuretic use, proteinuria and immunosuppression treatment (steroids and cyclosporine A). How-

ever, the primary risk factor is insulin resistance (IR) and the resulting hyperinsulinaemia (8).

Kidney transplant patients are particularly vulnerable to cardiovascular morbidity following transplant, as well as to accelerated deterioration caused by dyslipidaemia (9,10). It is thus not surprising that this problem is now a prime focus of attention. Unfortunately, there are currently few studies on the prevalence and type of lipoprotein abnormality in kidney transplant recipients. To fill this gap, we have conducted a retrospective study on hyperlipidaemia, which analyses its pattern and progression and also examines the risk factors affecting kidney transplant recipients.

## Materials and Methods

### Subjects

The sample population of this study was composed of 119 transplant recipients of both sexes, who periodically visited the kidney transplant clinic at the

### What's known

Lipid and lipoprotein metabolism disorders are a significant problem for kidney transplant recipients because they can affect the survival of both the graft and the patient. Nevertheless, few studies have focused on the prevalence pattern and type of lipoprotein abnormality in renal transplant recipients.

### What's new

After a kidney transplant, despite the ingestion of lipid-lowering agents, many patients are affected by lipid alteration, which is reflected in high levels of total cholesterol, low-density lipoproteins, and high-density lipoproteins. At the same time, the increase in triglycerides causes the patients to be at a higher risk of diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and graft rejection.

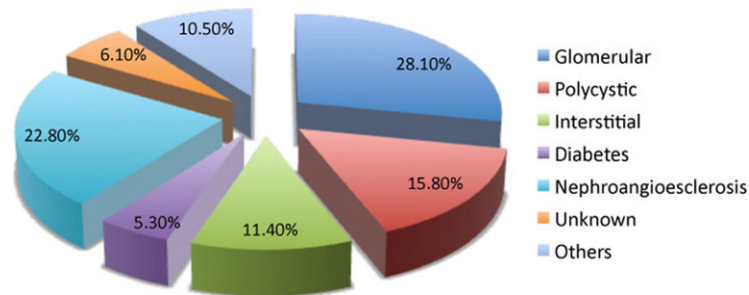
<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain  
<sup>2</sup>Health Sciences, University of Jaen, Jaen, Spain

### Correspondence to

Rafael Fernández Castillo PhD, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Enfermería, Universidad de Granada Paseo de la Marina, 116., C.P. 51001, Ceuta, Spain  
 Tel: + 34 956 519345  
 Fax: + 34 956 516519  
 Email: rafaelfernandez@ugr.es

### Disclosure

None.



**Figure 1** Causes of chronic kidney disease in the sample population

Virgen de las Nieves University Hospital in Granada, Spain. The subjects were not selected at random. Rather, their participation in the study was determined by their visits to the clinic for follow-up and monitoring during the 5-year period of the study (March 2006–2011). The sample was made up of 70 men and 49 women, of ages ranging from 18 to 74. Figure 1 shows the prevalence of the diseases which they were being treated for.

### Methods

During the 5-year period of the study, all patients had pretransplant and posttransplant blood tests to measure the following: total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL) and triglyceride levels. Peripheral blood samples were taken at 8:30–9:00 in the morning. For this purpose, 6 ml of blood were extracted with a Venoject® II (Terumo; Autosep®). Biochemistry tests were conducted at 37° using the Roche/Hitachi 747 automated clinical chemistry analyser. The corresponding reagents were all supplied by Roche Diagnostic Systems. All assays were performed at the general laboratory of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada.

The hypotensive agents used were beta blockers, diuretics, ACE inhibitors and calcium blockers. The immunosuppression therapy protocol consisted of a triple therapy based on prednisone, cyclosporine (CsA) or tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF) or azathioprine (AZA). The immunosuppressant dosage complied with the standard protocol used at the Virgen de las Nieves University Hospital for this purpose. It is worth mentioning that 80% of the patients had taken lipid-lowering agents, namely, rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin.

At the same time as the subjects were having their blood tested, they were also weighed in kilograms with a Perperson 113,481 scale/stadiometer and their height was measured in centimetres. Their body mass index (BMI) was then calculated using the weight (kg)/height (m<sup>2</sup>) formula. Data were also collected regarding the diagnosis of hypertension and diabetes.

Dyslipidaemia was defined in terms of the following values: total cholesterol > 200 mg/dl (5.17 mmol/l) and triglycerides >200 mg/dl (2.26 mmol/l). Diabetes was characterised by fasting blood glucose >126 mg/dl. The criteria used to define hypertension were those approved by the American Heart Association (NHBPEP) in 2010. More specifically, readings greater than or equal to 140/90 mmHg were considered high blood pressure.

### Statistical analysis

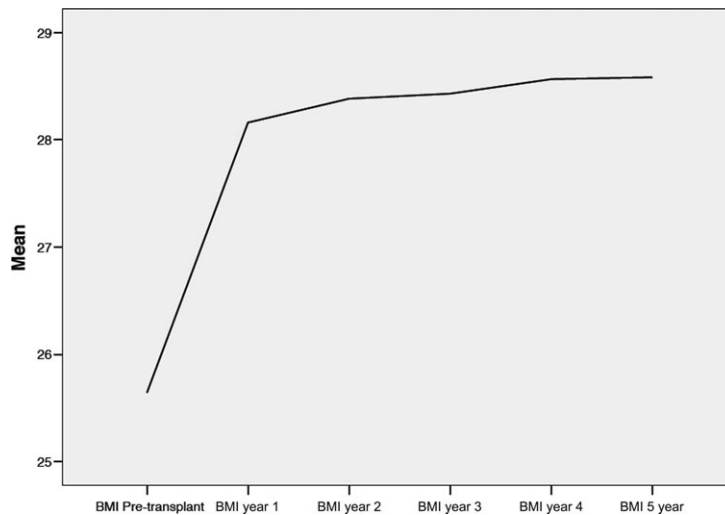
The SPSS 15.0.1 software package was used for the statistical analysis. Differences in body mass index, biochemistry parameters, and the data for each year were evaluated by analysing means and percentages. All data were expressed as a mean value + standard deviation ( $X \pm SD$ ).

### Results

The results of the study reflected a significant increase in BMI, which is especially evident from the pretransplant phase to the first year after transplant. However, as can be observed, in subsequent years, the BMI value slowly but steadily continued to rise (Figure 2).

The mean total cholesterol levels were also higher 1 year after transplant. Although the values decreased slightly from the second to the fifth year, they were still much higher in comparison to the levels prior to transplant (Table 1). In this regard, total cholesterol levels of the sample population were higher than the laboratory reference range (200–240 mg/dl). More specifically, this was the case of 18% of the patients in the pretransplant stage. The percentages in the subsequent 5 years were 49%, 42.2%, 30.8%, 43% and 43% respectively.

Mean HDL levels became significantly higher from the pretransplant stage to the years after transplant, showing similar values for each year (see Table 1). The total HDL cholesterol levels of the sample population were below the laboratory reference range



**Figure 2** Evolution of the mean annual values of the pretransplant and posttransplant body mass index in the sample population

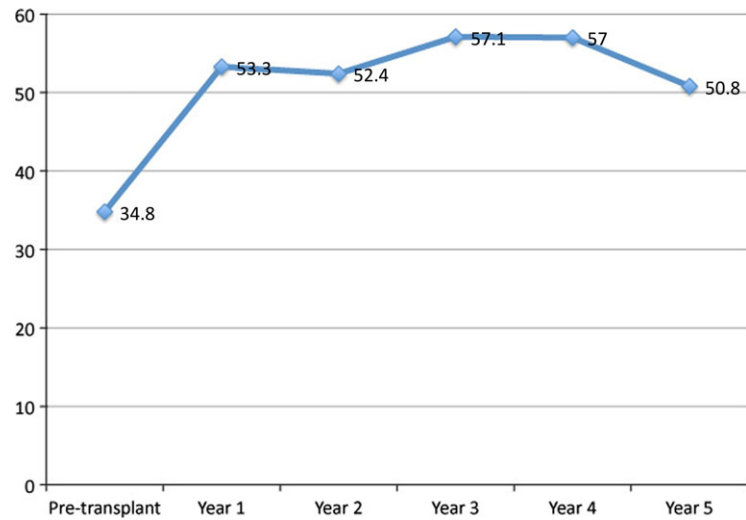
**Table 1** Measurements of pretransplant and posttransplant biochemical parameters in the sample population in each year of the study

Biochemistry	Year	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Total Cholesterol	Pretransplant	155.74	46.52	85	334
	Year 1	202.55	35.76	117	289
	Year 2	193.67	35.31	113	304
	Year 3	189.93	37.59	104	342
	Year 4	189.59	36.72	112	271
HDL	Pretransplant	47.43	17.07	23	97
	Year 1	59.72	16.27	25	99
	Year 2	61.53	20.91	30	159
	Year 3	59.12	17.74	21	113
	Year 4	59.62	17.9	26	107
LDL	Pretransplant	89.16	36.43	29	204
	Year 1	118.61	43.2	10	353
	Year 2	115.32	39.78	25	359
	Year 3	112.18	40.07	39	338
	Year 4	108.57	32.16	52	188
Triglycerides	Pretransplant	143.42	75.41	52	479
	Year 1	144.05	81.28	49	543
	Year 2	144.41	77.92	46	473
	Year 3	149.37	78.10	52	528
	Year 4	154.90	88.9	40	511
	Year 5	157.72	63.37	49	342

(40–60 mg/dl). This was true for 35% of the patients in the pretransplant stage. Percentages in the following 5 years were 10%, 11%, 12%, 12% and 14.3% respectively.

Mean LDL levels also increased in the first year after transplant, with similar values in the years after

the transplant except for the fourth year, in which there was a decrease (see Table 1). LDL levels higher than the laboratory reference range (70–150 mg/dl) were found in 5.4% of patients in the pretransplant stage. Percentages in the subsequent 5 years were 19%, 13.8%, 12.4%, 11.7% and 13.4% respectively.



**Figure 3** Evolution of the annual percentage of patients with pretransplant and posttransplant dyslipidaemia measured in the sample population

Mean triglyceride levels rose in the first year after transplant and then gradually increased until year 5 (Table 1). Levels exceeding the laboratory reference range (50–200 mg/dl) were found in 13.5% of patients in the pretransplant stage. Percentages in the following 5 years were 16.55%, 18.7%, 19.9%, 20.1% and 24.1% respectively.

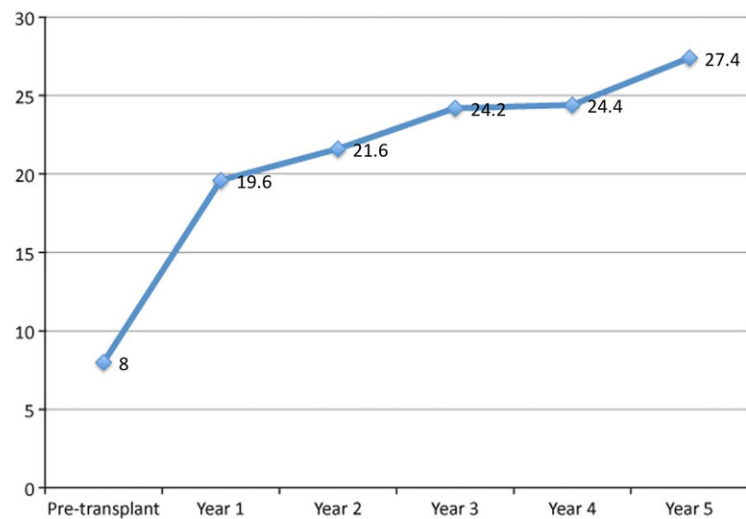
As previously mentioned, dyslipidaemia was defined as a level of total cholesterol > 200 mg/dl (5.17 mmol/l) and triglycerides > 200 mg/dl (2.26 mmol/l). Based on this definition, it is evident that there was a significant increase in the percentage of patients with dyslipidaemia after kidney transplant. This is

highlighted by the fact that cholesterol and triglyceride levels in subsequent years exceeded initial pretransplant levels (Figure 3).

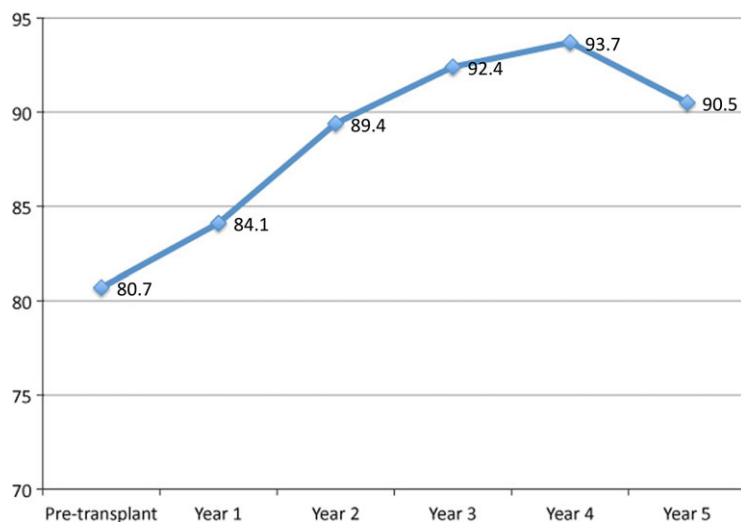
The number of patients diagnosed with diabetes soared after transplant, a trend that continued in the following years (Figure 4). More patients were also diagnosed with hypertension (HTN) following transplant (Figure 5).

## Conclusion

Kidney transplant recipients have a long history of chronic renal failure, and consequently, many of



**Figure 4** Evolution of the annual percentage of patients with pretransplant and posttransplant diabetes measured in the sample population



**Figure 5** Evolution of the annual percentage of patients with pretransplant and posttransplant hypertension measured in the sample population

them suffer from lipid disorders prior to receiving the transplant (11,12). However, lipid metabolism does not return to normal when renal function is recovered after transplant (13). For this reason, post-transplant dyslipidaemia is a relatively common metabolic change, especially in the first year after transplant. This is of great clinical interest, not only because of the increased incidence of posttransplant cardiovascular events but also because of the possible contribution of dyslipidaemia to the development of chronic kidney disease in the graft (14).

According to our study, in the first year after transplant, the total cholesterol levels of the patients increased from 18% to 49%, and then decreased slightly over the subsequent 4 years. Nevertheless, they still remained fairly high compared with the pretransplant stage. As a result, HDL and LDL levels increased. The rise in high-density lipoproteins following transplant may be related to excessive HDL production because of the elimination of uraemic toxins by the transplanted kidney and also because of chronic corticosteroid use (15). As pointed out in various studies, the increase in HDL levels in kidney transplant recipients does not protect them against atherogenic complications (16,17). Although this phenomenon has still not been satisfactorily explained, it may be related to changes in HDL quality, a decrease in the HDL-2 fraction, as well as intensive LDL oxidation (18).

Previous studies have primarily focused on increased serum cholesterol (19,20). Our data reflect a progressive rise in triglyceride levels and dyslipidaemia after kidney transplant. Dyslipidaemia was

found to affect a significant percentage of patients (Figure 3). Conditioning factors included the duration of renal failure prior to transplant, diet, lipid-lowering treatment and genetic predisposition (21).

Most research indicates that there is an increase in BMI following kidney transplant (22–25), a finding that coincides with the results obtained in this study (Figure 2). This is accompanied by progressively higher triglyceride levels, which is an aggravating factor for the onset of diabetes (Figure 4), and of cardiovascular disease and hypertension (Figure 5).

The evaluation and treatment of posttransplantation dyslipidaemia should be multifactorial and include general prevention measures such as the following: weight reduction (when needed), moderate exercise, a lipid-lowering diet, drug treatment and the optimisation of immunosuppressive therapy. In all cases, patients should follow a diet low in saturated fats and cholesterol. Unlike in the general population, a lipid-lowering diet has a discrete effect on the reduction in total cholesterol and LDL (26). Nevertheless, it is always advisable, especially when the patient also suffers from hypertriglyceridaemia.

In conclusion, kidney transplants significantly increase hyperlipidaemia, which is associated with a typical pattern of lipid alterations, characterised by higher levels of total cholesterol, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins and triglycerides. Patients are thus at a greater risk of diabetes, hypertension and cardiovascular disease, despite statin therapy. More effective treatment will be needed to decrease hyperlipidaemia and cardiovascular events, as well as to increase graft survival.



## References

- 1 Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011; **378**: 1419–27.
- 2 Garcia I, Errasti P, Lavilla FJ et al. Effects of cerivastatin in dyslipemia and other cardiovascular risk factors after renal transplantation. *Transplant Proc* 2002; **34**: 401–2.
- 3 Bilbao I, Castells L, Rojas L et al. Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. *Int Immunopharmacol* 2006; **20**: 1977–83.
- 4 Favaloro R, Peradejordi M, Bertolotti A et al. Results of heart transplantation: 16 years' experience in a center in Argentina. *Transplant Proc* 2010; **42**: 321–3.
- 5 Stephan A, Barbari A, Karam A et al. Hyperlipidemia and graft loss. *Transplant Proc* 2002; **8**: 2423–5.
- 6 Nazemian F, Naghibi M. Weight-gain-related factors in renal transplantation. *Exp Clin Transplant* 2005; **3**: 329–32.
- 7 Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2007; **17**: 97–102.
- 8 Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008; **85**: 353–8.
- 9 Tonelli M, Moye L, Sacks FM et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 98–104.
- 10 Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; **61**: 297–304.
- 11 Kisielnicka E, Zdrojewski Z, Wróblewska M et al. Lipid disturbances in a two-year follow-up after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000; **32**: 1358–62.
- 12 Chmielewski M, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Benefits and menaces related to the use of statins in patients after renal transplantation. *Ann Transplant* 2002; **7**: 6–10.
- 13 Tse KC, Lam MF, Yip PS et al. A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2004; **18**: 274–80.
- 14 Hernández D, Álvarez A, Torres A. Cardiovascular risk profile in nondiabetic renal transplant patients: cyclosporine versus tacrolimus. *Transplant Proc* 2003; **35**: 1727–9.
- 15 Martins L, Ventura A, Costa S, Henriques A, Dias L, Sarmento A. Long-term complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; **35**: 1083–4.
- 16 Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L et al. Lipid abnormalities in cyclosporineprednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; **48**: 37–43.
- 17 Kobayashi N, Okubo M, Marumo F et al. De novo development of hypercholesterolemia and elevated high-density lipoprotein cholesterol: apoprotein A-I ratio in patients with chronic renal failure following kidney transplantation. *Nephron* 1983; **35**: 237–40.
- 18 Ettinger WH, Bender WL, Goldberg AP, Hazzard WR. Lipoprotein lipid abnormalities in healthy renal transplant recipients: persistence of low HDL2 cholesterol. *Nephron* 1987; **47**: 17–21.
- 19 Booth JC, Joseph JT, Jindal RM. Influence of hypercholesterolemia on patient and graft survival in recipients of kidney transplants. *Clin Transplant* 2003; **17**: 101–5.
- 20 Boratynska M, Banasik M, Watorek E et al. Influence of hypercholesterolemia and acute graft rejection on chronic nephropathy development in renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2003; **35**: 2209–12.
- 21 Beddhu S, Samore MH, Roberts MS et al. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1000–5.
- 22 Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994; **4**: 1475–85.
- 23 Leichtman AB, Cohen D, Keith D et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997–2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant* 2008; **8**: 946–57.
- 24 Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007; **71**: 442–7.
- 25 Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011; **11**: 725–36.
- 26 Padiyar A, Akoum FH, Hricik DE. Management of the kidney transplant recipient. *Prim Care* 2008; **35**: 433–50.

Paper received August 2013, accepted April 2014

**Study and prevalence of post-transplant diabetes mellitus; analysis on a group of kidney transplant recipients.**

**Submitted: Nutrición Hospitalaria**

**Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>**

**Ruth Fernandez Gallegos<sup>2</sup>**

**Jose Luis Gomez Urquiza<sup>1</sup>**

**Guillermo Arturo Cadas de la Fuente<sup>1</sup>**

**Rafael José Esteban de la Rosa<sup>2</sup>**

**María Pilar Peña Amaro<sup>3</sup>**

1. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Enfermería.

2. Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Servicio de Nefrología.

3. Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Enfermería



Original/Síndrome metabólico; Diabetes

# Estudio y prevalencia de la diabetes mellitus postrasplante; análisis en un grupo de pacientes trasplantados renales

Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>, Ruth Fernández Gallegos<sup>2</sup>, José Luis Gómez Urquiza<sup>2</sup>, Guillermo A. Cañadas de la Fuente<sup>1</sup>, Rafael Jose Esteban de la Rosa<sup>2</sup> y María Pilar Peña Amaro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Enfermería. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología Unidad de Hemodiálisis. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>3</sup>Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento Enfermería. España.

## Resumen

**Introducción:** La aparición de la diabetes mellitus postrasplante (DMPT) entre los receptores renales se asocia con un mayor riesgo de fracaso del injerto y altas tasas de morbimortalidad. Minimizar el riesgo de DMPT es una prioridad para la mejora a largo plazo de las tasas de supervivencia.

**Objetivos:** Este estudio tiene como objetivo evaluar la prevalencia de DMPT en una población de paciente trasplantados renales, para identificar los factores de riesgo y evaluar el injerto y supervivencia de los pacientes.

**Métodos:** La muestra estuvo formada por 112 pacientes trasplantados renales, 69 hombres y 43 mujeres, trasplantados renales, que asistieron durante cinco años a la consulta postrasplante. Se analizaron como posibles factores de riesgo para DMPT: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), sobrepeso, hepatitis C, hipertensión, dislipemia, colesterol total (CT), triglicéridos en suero y terapia inmunosupresora (Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil y sirolimus), también se evaluó la prevalencia de episodios de rechazo agudo.

**Resultados:** La prevalencia de PTDM fue del 24,2%, frente a 85 pacientes (75,8%) con glucosa normalizada (PGN). Los pacientes con DMPT mostraron un IMC mayor, un porcentaje mayor de sobrepeso, dislipemias, niveles colesterol total, triglicéridos y se presentó un mayor porcentaje de pacientes con DMPT entre los que se administraron Micofenolato mofetil.

**Conclusiones:** Existe una alta incidencia de DMPT en receptores renales, la importancia del control de peso y de un seguimiento estricto para todos los factores de riesgo identificados, así como una minimización en las dosis de tratamientos inmunosupresores para prevenir la aparición de DMPT.

(Nutr Hosp. 2014;30:813-817)

DOI:10.3305/nh.2014.30.4.7652

Palabras clave: Trasplante renal, Obesidad, Grado de Obesidad, Diabetes, Índice de Masa Corporal.

**Correspondencia:** Dr. Rafael Fernández Castillo.  
Universidad de Granada.  
Facultad de Ciencias de la Salud, Campus de Ceuta.  
C/ Cortadura del Valle SN. C.P. 51001. Ceuta, Spain.  
E-mail: rafaelfernandez@ugr.es

Recibido: 1-VI-2014.  
Aceptado: 21-VII-2014.

## STUDY AND PREVALENCE OF POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS; ANALYSIS ON A GROUP OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

### Abstract

**Introduction:** The onset of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) among kidney recipients is associated with an increased risk of graft failure and high rates of morbidity and mortality. Minimize the risk of PTDM is a priority for improving long-term survival rates. Aims. This study aims to assess the prevalence of PTDM in a renal transplant patient population, to identify risk factors and assess the graft and patient survival.

**Methods:** The sample consisted of 112 renal transplant patients, 69 men and 43 women, renal transplant, who attended for five years post-transplant consultation. Were analyzed as potential risk factors for PTDM: age, sex, body mass index (BMI), obesity, VHC, hypertension, dyslipidemia, total cholesterol (TC), serum triglyceride and immunosuppressive therapy (cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus), also the prevalence of acute rejection episodes was evaluated.

**Results:** The prevalence of PTDM was 24.2%, compared with 85 patients (75.8%) with standard glucose (PGN). PTDM patients showed a higher BMI, a higher percentage of overweight, dyslipidemia, total cholesterol levels, triglycerides and performed a greater percentage of patients with DMPT including Mycophenolate mofetil was administered.

**Conclusions:** There is a high incidence of PTDM in kidney recipients, the importance of weight control and strict adherence to all identified risk factors, as well as in minimizing the doses of immunosuppressive therapies to prevent the onset of PTDM.

(Nutr Hosp. 2014;30:813-817)

DOI:10.3305/nh.2014.30.4.7652

Key words: Renal Transplantation, Obesity, Obesity Degree, Diabetes, Body Mass Index.

## Introducción

La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) es una complicación metabólica frecuente en los pacientes transplantados renales, se asocia con una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular además de contribuir a reducir la supervivencia del injerto y del paciente<sup>1,2</sup>. Sin embargo, la incidencia y la prevalencia de DMPT varía en los estudios según los criterios que se utilizan para diagnosticar la diabetes: uso o tipo de inmunosupresores, características del sujeto, edad, origen étnico, hepatitis C (VHC), infección y duración del tratamiento<sup>3,4</sup>. Los principales factores de riesgo modificables son el tipo de tratamiento inmunosupresor y el sobrepeso<sup>5</sup>.

La diabetes mellitus postrasplante es un efecto adverso asociado al uso de corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus etc, así mismo inmunosupresores como el tacrolimus se asocia con el desarrollo DMPT durante el primer año postrasplante<sup>6</sup>. Los tratamientos con corticosteroides y azatioprina se han asociado con una incidencia de DMPT de un 46 %, actualmente, la incidencia de DMPT relacionada con los regímenes de corticosteroides y ciclosporina esta en un 20 % entre los receptores de trasplante renal<sup>7</sup>.

De acuerdo con algunos estudios, la supervivencia del injerto entre los pacientes diabéticos y no diabéticos después del trasplante fue del 71% y el 86% el primer año tras el trasplante, y del 54% y del 82 % durante el cuarto año tras el trasplante<sup>8</sup>. En otros estudios se menciona que el mecanismo dominante para el desarrollo de PTDM es la secreción deteriorada de insulina<sup>9</sup>. Otros estudios previos han incidido en las acciones diabéticas de ciclosporina y tacrolimus ya que ambos fármacos alteran la secreción de insulina, disminuye el contenido de insulina de las células  $\beta$ , y menoscaba la transcripción de la insulina<sup>10</sup>.

Este estudio tiene como objetivo evaluar la prevalencia de DMPT en una población de paciente transplantados renales, para identificar los factores de riesgo y evaluar el injerto y supervivencia de los pacientes.

## Material y método

### Sujetos

Se recogieron datos de 119 pacientes transplantados renales de ambos sexos que acuden de forma periódica a la consulta de Trasplante Renal en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorio y su participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta para su seguimiento y control. Definimos diabetes según los criterios de la OMS como: dos o más glucemias en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, o una glucemia  $\geq 200$  mg/dl en cualquier momento del día. O Glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa.

Se descartaron 7 pacientes diagnosticados de diabetes en la etapa pretrasplante; 112 pacientes transplantados renales no diabéticos se incluyeron en el análisis. Las edades estaban comprendidas entre 18 y 74 años, 69 hombres y 43 mujeres que fueron seguidos durante 5 años. La tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y de laboratorio de la población de pacientes.

### Metodos

Se analizaron como posibles factores de riesgo para DMPT: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), sobrepeso, hepatitis C, hipertensión, dislipemia, colesterol total (CT), triglicéridos en suero y terapia inmunosupresora (Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil y sirolimus), también se evaluó la prevalencia de episodios de rechazo agudo. La dosis de CsA, dividida en dos, se ajustó para obtener niveles valle entre 150-250 ng/mL en los primeros 6 meses de trasplante y posteriormente entre 100-150 ng/mL. La dosis de Tacrolimus, dividida en dos, fue ajustada para mantener niveles de 10-15 ng/mL en los primeros 3 meses tras el trasplante, y posteriormente entre 5-8 ng/ml. La dosis de MMF, repartida en dos dosis, osciló entre 1-2 gr/día. La dosis de sirolimus fue de 2mg/día

A todos los pacientes se realizaron mediciones coincidiendo con los controles analíticos establecidos en nuestra unidad (desde el 1º año hasta el 5º año) de: colesterol total y niveles de triglicéridos. Se analizaron valores por encima de 250mg/dL de Co-

**Tabla I**  
Características de la muestra

	Valor
n	112
Edad	55,18 $\pm$ 11,20
Sexo: Hombre/Mujer	70/49
IMC Kg/m <sup>2</sup>	28,11 $\pm$ 4,64
VHC (%)	15,7
Hipertensión (%)	92,4
Dislipemia (%)	57,1
Colesterol Total (>250 mg/dL) %	56,4
Triglicéridos (>200 mg/dL) %	41,1
Ciclosporina (%)	15,4
Tacrolimus (%)	24,6
Micofenolato Mofetil (%)	77
Sirolimus (%)	7
Rechazo (%)	32
Supervivencia del injerto (meses)	49

lesterol total y valores por encima de 200 mg/dL de triglicéridos

Se efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura. El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula: peso/talla<sup>2</sup>, (Kg) / (m)<sup>2</sup> y se consideró sobrepeso un IMC  $\geq 25$ . A todos los pacientes se les recomendó antes del alta hospitalaria consumir 1.4 a 1.5 g / kg por día de proteína dieta de 30 a 35 calorías (kcal) / kg / día durante los primeros 3 meses después del trasplante renal así mismo los lípidos no debían representar más del 30% de la ingesta total de la dieta evitando el consumo de azúcares simples. Después de 3 meses, se les recomienda a los pacientes reducir el consumo de proteínas a 1 g / kg por día.

### Analisis estadístico

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statics 20. Para comparar los grupos por edad peso e IMC se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney. Para valorar las diferencias entre grupos por género, VHC, hipertensión, dislipemia, colesterol total y tipo de inmunosupresión (Ciclosporina, tacrolimus, Micofenolato Mofetil y Sirolimus), rechazo agudo y supervivencia del injerto, se utilizó el estadístico X<sup>2</sup>. Los resultados se expresan como frecuencias, porcentajes y media + desviación estándar (X  $\pm$  DS),

considerándose significación estadística con valores de  $p < 0,05$ .

### Resultados

Durante el periodo de estudio se diagnosticó PTDM en 27 de 112 sujetos (24,2%), frente a 85 pacientes (75,8%) con glucosa normalizada (PGN).

Comparados con los pacientes que mostraron niveles normalizados de glucosa (PGN) (tabla 2), los pacientes con DMPT (PDMPT) mostraron un IMC mayor (30,22  $\pm$  4.03 y 27,54  $\pm$  4.60 P=0.01) y un porcentaje mayor de sobrepeso (95,5% frente y 72,5% P=0.02).

No hubo diferencias de edad, sexo, VHC ni prevalencia de hipertensión entre los PDMPT y aquellos con normalidad de glucosa. En cambio si se produce un mayor porcentaje de dislipemias en PDMPT (81,8% frente a 49,3% P=0.002), un mayor porcentaje de pacientes con niveles de colesterol total por encima de 250 mg/dL (65% frente a 55,4% P=0.002), y un mayor porcentaje de pacientes con niveles de triglicéridos por encima de 200 mg/dL (46,5% frente a 37% P=0.002). En cuanto al tratamiento inmunosupresor no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al uso de Ciclosporina, Tacrolimus o Sirolimus, si lo hubo en cambio en el uso de Micofenolato Mofetil, donde hubo un mayor porcentaje de pacientes con PDMPT (84,2% frente a 75,7% P=0.001). No hubo

**Tabla II**  
*Comparación entre pacientes trasplantados con Glucosa Normalizada (PGN), y pacientes que presentaron Diabetes Mellitus Postrasplante (DMPT).*

	P.G N.	PDMPT	P
n	85	27	NA
Prevalencia	75,8	24,2	NA
Edad	53,38	43,10	NS
Sexo: Hombre/Mujer	52/33	17/10	NS
IMC Kg/m <sup>2</sup>	27,54 $\pm$ 4.60	30,22 $\pm$ 4.03	P= 0.01
VHC (%)	14,8	11,4	NS
Hipertensión (%)	91,3	95,5	NS
Dislipemia (%)	49,3	81,8	P= 0.007
Colesterol Total (>250 mg/dL) %	55,4	65	0,002
Triglicéridos (>200 mg/dL) %	37	46,5	0,002
Ciclosporina (%)	13,1	22,2	NS
Tacrolimus (%)	24	26,5	NS
Micofenolato Mofetil (%)	75,7	84,2	0,001
Sirolimus (%)	3,6	4,1	NS
Rechazo (%)	18,6	18,2	NS
Media de Supervivencia del injerto (meses)	67	42	NS

diferencias significativas entre los grupos en cuanto al rechazo agudo o supervivencia del injerto

## Discusión

En este estudio se observó una alteración de metabolismo de la glucosa en 24% de los pacientes, este resultado concuerda con otros estudio donde la prevalencia osciló del 20% al 53,6% dependiendo de la definición de diabetes y antecedentes de la población de estudio (edad, etnia)<sup>11-13</sup>, aunque en nuestro estudio la edad no fue un factor determinante para el desarrollo de DMPT.

Se han identificado varios factores de riesgo modificables para el desarrollo de DMPT como son el sobrepeso (IMC  $\geq 25\text{Kg/m}^2$ ), el aumento del colesterol  $\geq 250\text{ mg/dL}$ , Este hecho concuerda con estudios anteriores<sup>14-17</sup> pero no concuerda con otros estudios<sup>18</sup> donde no se encontraba relación directa con los niveles de triglicéridos  $\geq 200\text{ mg/dL}$ .

En cuanto al sobrepeso algunos estudios<sup>11</sup> lo definieron como IMC  $\geq 30\text{Kg/m}^2$ , nosotros fijamos un punto de corte mas bajo (IMC  $\geq 25\text{Kg/m}^2$ ) según criterios de la OMS, como se describió anteriormente, hubo un aumento significativo en riesgo de desarrollar DMPT permanente en pacientes con sobrepeso, por lo que el sobrepeso puede llevar a una efecto negativo a largo plazo en el metabolismo de la glucosa. Lo ideal es lograr un índice de masa corporal  $< 25$ , sin embargo, un objetivo más realista que ha demostrado ser beneficioso en el trasplante es una reducción de 5% – 10% del peso corporal durante un período de 6 meses con el consiguiente mantenimiento de pérdida de peso en años sucesivos<sup>19,20</sup>. Numerosos informes han puesto de relieve el papel de tacrolimus en la aparición de DMPT<sup>21-23</sup>, nosotros no hemos encontrado relación directa con su uso. Pero si con el uso de mofenolato mofetil lo que puede sugerir que este inmunosupresor también tiene efecto negativo en metabolismo de la glucosa y un diabetogénico.

Aunque no ha habido diferencias en la prevalencia de rechazo entre los dos grupos, hemos observado que la media de supervivencia en meses fue menor en el grupo sin alteraciones en la glucosa que PDMPT y aunque no tenga significación estadística si es de destacar debido a la menor duración del injerto.

En conclusión, nuestro estudio muestra una alta incidencia acumulada de DMPT en receptores renales, además se confirma la importancia del control de peso adecuado y de un seguimiento estricto para todos los factores de riesgo asociados con el desarrollo del metabolismo de la glucosa como son el colesterol y los triglicéridos, así como una minimización en las dosis de tratamientos inmunosupresores especialmente de Micofenolato mofetil para prevenir la aparición de DMPT.

## Referencias

1. Demirci MS, Toz H, Yilmaz F, Ertlav M, Asci G, Ozkahya M, et al. Risk factors and consequences of posttransplant diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2010;24:E170–7.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178–85.
3. Gonzalez-Posada JM, Hernandez D, Bayes GB, Garcia PJ, Rivero SM. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl. 3):i57–61.
4. Gonzalez-Posada JM, Hernandez D, Genis BB, Tamajon LP, Perez JG, Maceira B, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant* 2006;20:650–8.
5. Hekmat R, Eshraghi H. Correlation of pretransplant hyperglycemia and delayed graft function in kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:147–52.
6. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3:590–8.
7. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:2019–24.
8. Mollar-Puchades MA, Malek-Marin T, Merino-Torres JF, Ramos-Escorihuela D, Sanchez-Plumed J, Pinon-Selles F. Diabetes mellitus after kidney transplantation: role of the impaired fasting glucose in the outcome of kidney transplantation. *J Endocrinol Invest* 2009;32:263–6.
9. Ossareh S, Naseem S, Faraji MA, Bahrami AM, Yousefnejad . Frequency and risk factors for posttransplant diabetes mellitus in Iranian renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009;41:2814–6.
10. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, et al. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40:1838–90.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178–85.
12. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 2005;80:945–52.
13. Ossareh S, Naseem S, Faraji MA, Bahrami AM, Yousefnejad A. Frequency and risk factors for posttransplant diabetes mellitus in Iranian renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009;41:2814–6.
14. Gonzalez-Posada JM, Hernandez D, Bayes GB, Garcia PJ, Rivero SM. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl. 3):i57–61.
15. Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, Jacob CK. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:164–71.
16. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Midtvedt K, Aakhus S, Stenstrom J, Morkrid L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1047–52.
17. Kang ES, Kim MS, Kim CH, et al. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation* 2009;88:693–698.
18. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005;79(1):108–115.
19. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Associations of pre-transplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1463–1473.

20. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:898-905.
21. Demir E, Paydas S, Erken U. Comparison between spousal donor transplantation treated with anti-thymocyte globulin induction therapy and, living related donor transplantation treated with standard immunosuppression. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014 May-Jun;25(3):520-3.
22. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008:1776-1781.
23. Thoma B, Grover VK, Shoker A. Prevalence of weight gain in patients with better renal transplant function. *Clin Nephrol* 2006;65:408-14.

**Longitudinal study of weight and body mass  
index after renal transplantation during 5 years of  
evolution.**

**Submitted: Nutrición Hospitalaria**

**Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>**

**Ruth Fernandez Gallegos<sup>2</sup>**

**Rafael José Esteban de la Rosa<sup>2</sup>**

**María Pilar Peña Amaro<sup>3</sup>**

1. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud.  
Departamento de Enfermería.

2. Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Servicio de  
Nefrología.

3. Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento  
de Enfermería





Original / *Obesidad*

## Estudio longitudinal del peso e índice de masa corporal tras el trasplante renal durante 5 años de evolución

Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>, Ruth Fernandez Gallegos<sup>2</sup>, Rafael José Esteban de la Rosa<sup>2</sup> y María Pilar Peña Amaro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Enfermería. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología Unidad de Hemodiálisis. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>3</sup>Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento Enfermería. Jaén. España.

### Resumen

**Introducción:** El aumento de peso después del trasplante es relativamente común, además suele ser multifactorial y suele estar influenciado por glucocorticoides y los medicamentos inmunosupresores, pudiendo retrasar la función del injerto y provocar complicaciones graves de salud.

**Objetivos:** Evaluar los cambios en el peso, grado de obesidad e índice de masa corporal así como el efecto que el tratamiento inmunosupresor produce sobre estos 5 años postrasplante renal sobre estos.

**Métodos:** La muestra estuvo formada por 119 pacientes trasplantados renales, 70 hombres y 49 mujeres, trasplantados renales, que asistieron durante cinco años a la consulta postrasplante. A todos los pacientes se realizaron mediciones pretrasplante y postrasplante (desde el 1º año hasta el 5º año) de peso, altura e índice de masa corporal calculado mediante la fórmula peso/talla<sup>2</sup> relacionándolo con el tratamiento inmunosupresor que tomaban.

**Resultados:** Existe un aumento considerable del índice de masa corporal, peso y grado de obesidad en el primer año tras el trasplante aumentando más lentamente en los siguientes cuatro años. El tipo de tratamiento inmunosupresor influye el peso y grado de obesidad que se produce en este periodo de tiempo.

**Conclusiones:** Hay una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad tras el trasplante especialmente durante el primer año. Al año los pacientes ganan una media de 6,6 kg de peso y una media de 2,5 kg/m<sup>2</sup> en su IMC. Durante el tratamiento se debe minimizar las dosis de esteroides e incluir tratamiento dietético y ejercicio físico adecuado.

(Nutr Hosp. 2014;30:287-292)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7584

Palabras clave: *Trasplante renal. Obesidad. Grado de obesidad. Antropometría. Índice de masa corporal.*

**Correspondencia:** Rafael Fernández Castillo.  
Universidad de Granada.  
Facultad de Ciencias de la Salud. Campus de Ceuta.  
C/ Cortadura del Valle, s/n.  
51001 Ceuta. España.  
E-mail: rafaelfernandez@ugr.es

Recibido: 7-V-2014.  
Aceptado: 26-V-2014.

### LONGITUDINAL STUDY OF WEIGHT AND BODY MASS INDEX AFTER RENAL TRANSPLANTATION DURING 5 YEARS OF EVOLUTION

#### Abstract

**Introduction:** Gain weight after transplantation is relatively common, also tends to be multifactorial and can be influenced by glucocorticoids and immunosuppressive medications, delayed graft function and cause serious health complications.

**Objectives:** Assess changes in weight, degree of obesity and body mass index as well as the effect of immunosuppressive treatment over these 5 years after kidney transplantation.

**Methods:** The samples were 119 kidney transplant recipients, 70 men and 49 women, that attended the query post for five years. All patients were measured Pretransplant and post (from 1st year to the 5th year) weight, height and body mass index calculated by the formula weight/size<sup>2</sup> relating it to immunosuppressive treatment taking.

**Results:** There is a considerable increase of body mass index, weight and degree of obesity in the first year after transplantation to increase more slowly in the next four years. The type of immunosuppressive treatment influence the weight and degree of obesity that occurs in this period of time.

**Conclusions:** A high prevalence there are overweight and obesity after the transplant especially during the first year. A year patients earn an average of 6.6 kg in weight and an average of 2.5 kg/m<sup>2</sup> in their BMI. During treatment should minimize doses of steroids and include dietary treatment and adequate physical exercise.

(Nutr Hosp. 2014;30:287-292)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7584

Key words: *Kidney transplantation. Obesity. Obesity degree. Anthropometry. Body mass index.*

## Introducción

El aumento de peso después del trasplante renal es frecuente y el sobrepeso y la obesidad resultante se asocia con complicaciones graves de salud.

Actualmente la causa de aumento de peso entre la población general adulta es multifactorial y puede estar influenciada por varios factores como: la herencia genética, el sexo, la edad, la raza, la alimentación, el estilo de vida, estado de salud etc. Estas mismos factores son válidas para los pacientes trasplantados renales, en los que se ha observado una tendencia hacia el aumento excesivo de peso después del trasplante. No obstante, los receptores de trasplante renal también deben combatir los factores específicos de su población, es decir, los efectos provocados por glucocorticoides y los medicamentos inmunosupresores en el aumento de la grasa corporal acumulación y retención de líquido<sup>1,2</sup>.

Los esteroides son conocidos por mejorar el apetito y para tener un efecto adverso sobre la distribución de la grasa corporal y el metabolismo de lípidos contribuyendo así al patrón de ganancia de peso observada después del trasplante<sup>3,4</sup>. Sin embargo, otros factores, como una mayor sensación de bienestar, pueden desempeñar un papel igualmente importante. Entre los receptores de trasplante renal, hay evidencia de que el aumento de peso de más del 10 %, aumenta las posibilidades de padecer diabetes y dislipemia inducida por esteroides<sup>5,6</sup>. Además, tienen una mayor prevalencia de hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis y mortalidad<sup>7</sup>. Así mismo hay una fuerte evidencia de que la obesidad afecta negativamente a la función y la supervivencia del injerto tanto a corto como a largo plazo. En la población general, por lo que las intervenciones dietéticas juegan un papel central en el control del sobrepeso y la obesidad<sup>8</sup>.

En este estudio retrospectivo, se evaluaron los cambios en el peso e Índice de Masa corporal así como el efecto que el tratamiento inmunosupresor produce sobre estos 5 años posttrasplante renal sobre estos.

## Material y métodos

### *Sujetos*

La muestra estuvo formada por 119 pacientes trasplantados renales de ambos sexos que acuden de forma periódica a la consulta de Trasplante Renal en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorio y su participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta para su seguimiento y control. Las edades estaban comprendidas entre 18 y 74 años, 70 hombres y 49 mujeres que fueron seguidos durante 5 años.

## *Métodos*

El protocolo inmunosupresor consistió en: (Est) Esteroides asociados con (MMF) Micofenolato mofetilo mas (Tac) Tacrolimus y CD25, (Csa) Ciclosporina y (TMG) Timoglobulina. La dosis de prednisona durante las primeras 4 semanas fue de 20 mg/día, en dosis única matutina, con reducción progresiva hasta establecer dosis de 5-10 mg/día al mes 3°. La dosis de CsA, dividida en dos, se ajustó para obtener niveles valle entre 150-250 ng/mL en los primeros 6 meses de trasplante y posteriormente entre 100-150 ng/mL. La dosis de Tacrolimus, dividida en dos, fue ajustada para mantener niveles de 10-15 ng/mL en los primeros 3 meses tras el trasplante, y posteriormente entre 5-8 ng/ml. La dosis de MMF, repartida en dos dosis, osciló entre 1-2 g/día. En total se investigaron 4 grupos de inmunosupresores asociados: Grupo 1: Est+MMF+Tac+CD25, Grupo 2: Est+MMF+CsA+CD25, Grupo 3 Est+MMF+Tac+TMG, Grupo 4: Est+MMF+Tac.

Además se les efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. El peso se midió por una balanza tallímetro Perperson 113.481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula: peso/talla<sup>2</sup> (kg)/(m)<sup>2</sup> y agrupada según la clasificación de la OMS en IMC < 18,50 infrapeso, 18,50 a 24,99 normal, 25 a 26,9 sobrepeso grado I, 27 a 29,9 sobrepeso grado II, 30 a 34,9 obesidad Tipo I, 35 a 39,9 obesidad tipo II, Obesidad tipo III Mórbida 40 a 49,9.

A todos los pacientes se les se les recomendó antes del alta del hospital consumir 1.4 a 1.5 g/kg por día de proteína dieta de 30 a 35 calorías (kcal)/kg/día durante los primeros 3 meses después del trasplante renal así mismo los lípidos no debían representar más del 30% de la ingesta total de la dieta evitando el consumo de azúcares simples. Después de 3 meses, se les recomienda a los pacientes reducir el consumo de proteínas a 1 g/kg por día.

### *Análisis estadístico*

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statics 20, Los resultados se expresan como frecuencias, porcentajes y media  $\pm$  desviación estándar para las variables peso, IMC y tratamiento inmunosupresor. Para valorar las diferencias entre peso y sexo de pacientes, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA), Todos los datos se expresan en valor medio + desviación estándar ( $X \pm DS$ ), considerándose significación estadística con valores de  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

La edad media en los hombres fue de  $56,43 \pm 10,79$  y en las mujeres  $54,19 \pm 11,81$ . En general, el mayor aumento de peso se produce al año del trasplante man-

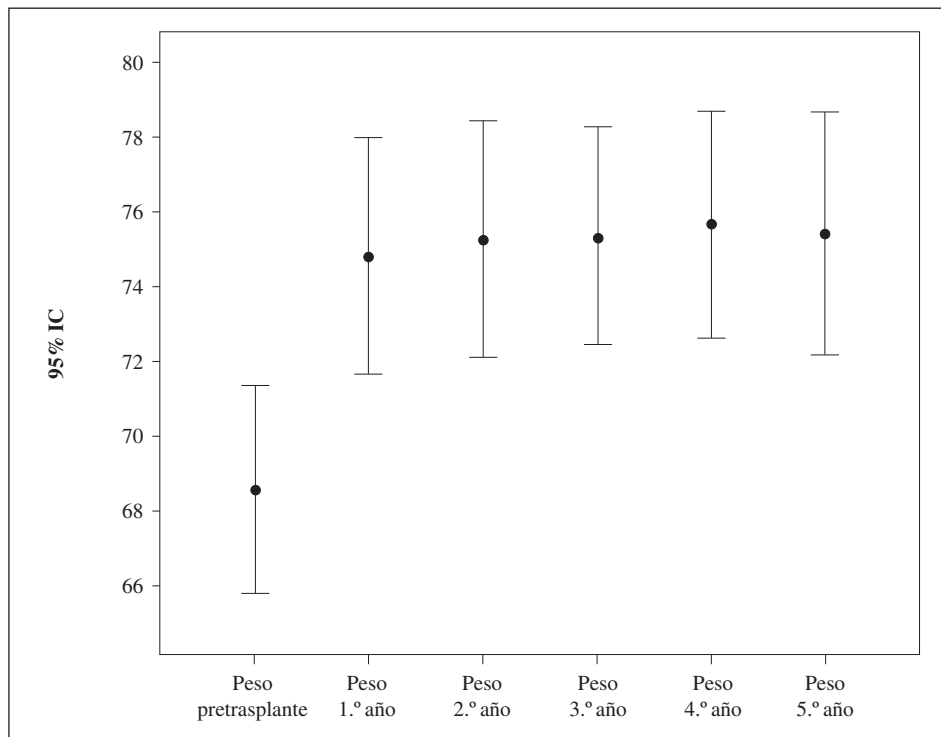


Fig. 1.—Evolución del peso tras el trasplante renal.

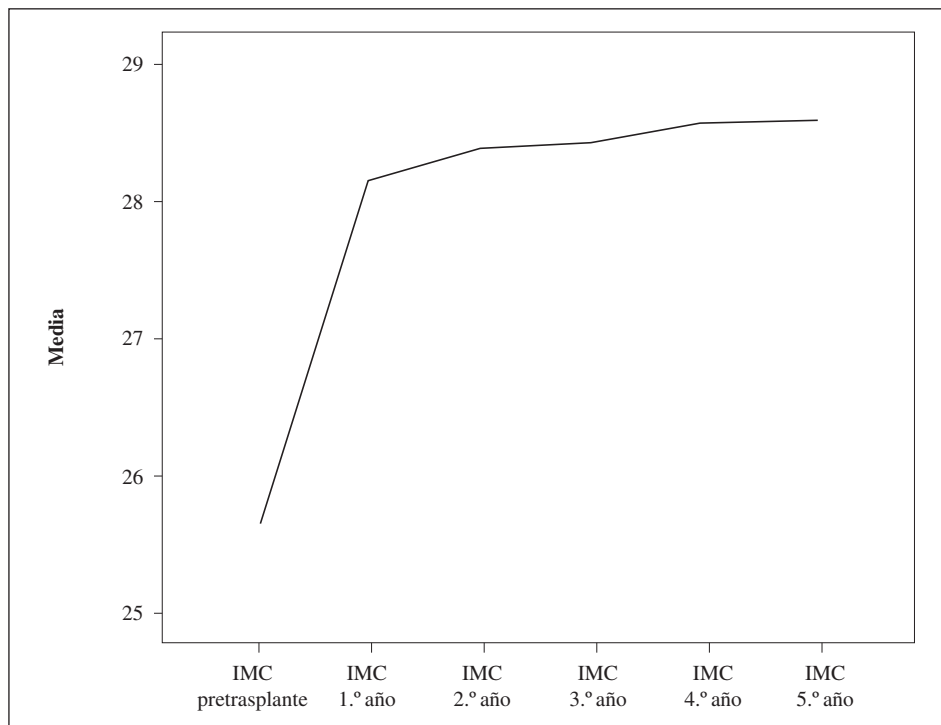


Fig. 2.—Evolución del índice de masa corporal tras el trasplante renal.

teniéndose una tendencia al alza incluso hasta el 5º año (fig. 1), lo mismo sucede con el IMC, el mayor aumento se produce al año del trasplante y la línea es seguir aumentando durante en años sucesivos (fig. 2).

Los hombres presentan mayores pesos que las mujeres en todos los años medidos (Peso pretrasplante F =

8,9; Peso 1º año F = 7,5; Peso 2º año F = 9,1; Peso 3º año F = 7,6; Peso 4º año F = 4,9; Peso 5º año F = 5,1; ( $p < 0,05$ ). En los hombres se produce un aumento considerable de peso en el primer años tras el trasplante de 5,96 kg y los mismo ocurre en el grupo de las mujeres alcanzando un peso de 5,72 kg, esta tendencia continua

**Tabla I**  
*Media de pesos por sexos desde el momento pretrasplante al 5.º año de trasplante*

<i>Peso</i>	<i>Sexo</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típica</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Peso pretrasplante	Hombre	70,99	10,25	50,0	97,0
	Mujer	64,27	13,57	41,0	98,0
Peso 1.º año	Hombre	76,95	11,09	56,8	109,5
	Mujer	69,99	15,01	49,7	112,0
Peso 2.º año	Hombre	77,45	12,33	46,7	107,8
	Mujer	68,80	16,67	13,8	104,0
Peso 3.º año	Hombre	76,99	11,49	48,5	102,0
	Mujer	69,73	13,44	43,2	100,5
Peso 4.º año	Hombre	76,78	11,49	47,0	105,6
	Mujer	70,61	12,80	52,4	105,6
Peso 5.º año	Hombre	78,47	11,32	57,3	106,3
	Mujer	71,21	13,80	51,5	108,0

p < 0,05.

**Tabla II**  
*Porcentaje de pacientes con grado de obesidad según la OMS desde el momento pretrasplante al 5.º año de trasplante*

<i>Grado de obesidad</i>	<i>Pretrasplante</i>	<i>1.º año</i>	<i>2.º año</i>	<i>3.º año</i>	<i>4.º año</i>	<i>5.º año</i>
Infrapeso IMC < 18,50	1,1%	1%	2,2%	2,3%	2,9%	0%
Normopeso 18,50 a 24,99	47,4%	29,4%	24,7%	21,6%	18,6%	26,7%
Sobrepeso grado I 25 a 26,9	24,2%	15,7%	15,1%	18,2%	21,4%	13,3%
Sobrepeso grado II 27 a 29,9	15,8%	29,4%	23,7%	27,3%	22,9%	21,7%
Obesidad Tipo I 30 a 34,9	8,4%	15,7%	24,7%	22,7%	27,1%	31,7%
Obesidad tipo II 35 a 39,9	2,1%	7,8%	7,5%	5,7%	4,3%	1,7%
Mórbida 40 a 49,9	1,1%	1%	2,2%	2,3%	2,9%	5%

incluso durante los cinco años siguientes alcanzando un peso al quinto año de 7,48 kg para los hombres y de 6,94 kg para las mujeres (tabla I).

Casi todos los pacientes presentaban algún grado de obesidad antes de ser trasplantados, pero casi la mitad presentaban un IMC normal, este dato disminuye durante los siguientes años tras el trasplante ya que aumenta el porcentaje de pacientes con sobrepeso en general, siendo de destacar el considerable aumento en el porcentaje de pacientes con Sobrepeso Tipo I y Tipo III u obesidad mórbida (tabla II).

En cuanto a los tratamientos inmunosupresores todos los grupos producen una elevación del peso desde el primer mes postrasplante al año de aproximadamente 5,5 kg de media, aumentando levemente durante los siguientes años postrasplante para aumentar en 6,8 kg de media al 5º año postrasplante, este hecho es mas destacable sobre todo en el Grupo 3 donde se produce una ganancia de peso en 5 años de 11 kg. y en el Grupo 4 de 8 kg (tabla III).

## Discusión

Como podemos observar se produce un importante y elevado aumento del peso y del IMC tras el trasplante renal (figs. 1 y 2), esto representa un grave problema ya que la obesidad tras el trasplante renal es un importante factor de riesgo tanto para la supervivencia del injerto como para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión diabetes y dislipemias, y además representa un causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes<sup>9,10</sup>.

Existe una alta prevalencia de pacientes trasplantados que presenta varios grados de obesidad, en nuestro estudio podemos observar que va desde un 70% del primer año postrasplante al 75% del quinto año (tabla II). Esta situación representa un problema importante para la gestión y la labor clínica, dadas las consecuencias potenciales y la posterior dificultad en la consecución de peso normal<sup>11,12</sup>. Así mismo también podemos observar que se produce una mayor ganancia de peso

**Tabla III**  
Media de pesos por grupos de medicación inmunosupresora

		Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Peso 1 mes	Grupo 1	68,65	10,64	44,4	94,6
	Grupo 2	73,15	9,98	57,5	98,8
	Grupo 3	71,55	15,57	46,6	96,5
	Grupo 4	66,42	10,59	48,2	89,8
Peso 1 año	Grupo 1	74,48	12,83	50,1	112,0
	Grupo 2	74,96	8,93	58,6	91,0
	Grupo 3	76,48	17,35	49,7	109,5
	Grupo 4	71,52	11,27	53,8	94,5
Peso 2 año	Grupo 1	73,73	15,67	13,8	104,0
	Grupo 2	75,76	8,48	59,0	92,7
	Grupo 3	77,02	18,07	48,5	107,8
	Grupo 4	70,95	12,50	46,7	96,2
Peso 3 año	Grupo 1	73,42	11,48	43,2	94,2
	Grupo 2	77,30	10,25	59,2	95,6
	Grupo 3	76,99	16,19	46,6	102,0
	Grupo 4	71,60	12,64	55,8	100,5
Peso 4 año	Grupo 1	73,73	11,53	47,0	93,0
	Grupo 2	77,24	7,20	68,1	88,2
	Grupo 3	76,88	15,60	56,0	105,6
	Grupo 4	71,77	13,00	56,7	105,6
Peso 5 año	Grupo 1	73,00	11,0	51,5	94,0
	Grupo 2	76,36	8,18	66,1	87,7
	Grupo 3	82,58	15,39	60,9	106,3
	Grupo 4	74,54	14,65	54,5	108,0

Grupo 1: Est+MMF+Tac+CD25, Grupo 2: Est+MMF+CsA+CD25, Grupo 3 Est+MMF+Tac+TMG, Grupo 4: Est+MMf+Tac.

en hombres que en mujeres (tabla I), hecho que no concuerda con otros estros estudios donde se produjo un aumento en la incidencia de peso importante en las mujeres de casi el doble que en los hombres durante un período de 10 años.

En nuestro estudio la ganancia de peso al año fue del 8% y del 11% a los 5 años, hemos encontrado similitudes con otros estudios dende la ganancia de peso a 5 años fue del 10,9% durante el primer año y el 15,3% a los 5 años<sup>13,14</sup>.

La etiopatogenia de la obesidad en el trasplante renal es multifactorial y muchas de las variables que afectan en el trasplante renal son similares a los que afectan a la población en general (por ejemplo, los factores genéticos y ambientales y el estilo de vida sedentario)<sup>15-18</sup>. Otros factores más específicamente relacionados con el trasplante son la resolución del estado urémico, el estado general del paciente, y la terapia inmunosupresora<sup>19-21</sup>. Los efectos de los esteroides son un factor clave para promover la ganancia de peso debido a sus efectos metabólicos, redistribución de grasa corporal, retención de agua , y , en particular , el aumento del apetito<sup>22,23</sup>, en este estudio se puede observar que los cuatro grupos de inmunosupresores aplicados durante los 5 años contenían dosis de esteroides y todos produjeron un considerable aumento de peso observable durante los 5 años de seguimiento.

Por lo tanto la obesidad tiene un efecto desfavorable en la evolución clínica del trasplantado renal y esta asociada con un retraso en la función y supervivencia del injerto, aumento en la incidencia de complicaciones cardiovasculares, hipertensión, diabetes y dislipidemia, así como con un aumento de la complicaciones quirúrgicas (en especial relacionadas con la herida quirúrgica) y un mayor riesgo de complicaciones urológicas<sup>24-26</sup>.

En el tratamiento de la obesidad el apoyo psicológico dirigido a corregir los hábitos alimenticios también ha demostrado ser útil. Sin embargo, el método más eficaz es la prevención de la obesidad, empezando desde cuando el paciente está en diálisis y continuando inmediatamente tras la realización del trasplante<sup>27</sup>. El tratamiento farmacológico con inhibidores de las lipasa (Orlistat) está contraindicado, ya que interfiere con la absorción de los inhibidores de la calcineurina<sup>28</sup>. En cuanto al tratamiento quirúrgico de la obesidad se debe reservar para los pacientes con obesidad mórbida que no responden al tratamiento convencional. Lo ideal es lograr un índice de masa corporal < 25, sin embargo, un objetivo más realista que ha demostrado ser beneficioso en el trasplante es una una reducción de 5%-10% del peso corporal durante un período de 6 meses con el consiguiente mantenimiento de pérdida de peso en años sucesivos<sup>29,30</sup>.

En conclusión, hay una elevada prevalencia sobre peso y obesidad tras el trasplante especialmente

durante el primer año. Al año los pacientes ganan una media de 6,6 kg de peso y una media de 2,5 kg/m<sup>2</sup> en su IMC. El tratamiento para la obesidad en el trasplante renal debe incluir tratamiento dietético, ejercicio físico adecuado, y la minimización de las dosis de esteroides.

## Referencias

1. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A et al. Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2644-51.
2. Schutz T, Hudjetz H, Roske AE et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation—another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition* 2012; 28: 378-83.
3. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I et al. Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int* 2011; 80: 218-24.
4. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008; 248: 564-77.
5. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011; 11: 725-36.
6. Segev DL, Massie AB, Schold JD, Kaplan B. If you're not fit, you mustn't quit: observational studies and weighing the evidence. *Am J Transplant* 2011; 11: 652-3.
7. Alexander JW, Goodman H. Gastric bypass in chronic renal failure and renal transplant. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 16-21.
8. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011; 11: 725-36.
9. Balamuthusamy S, Paramesh A, Zhang R et al. The effects of body mass index on graft survival in adult recipients transplanted with single pediatric kidneys. *Am J Nephrol* 2009; 29: 94-101.
10. Zaydfudim V, Feurer ID, Moore DR et al. Pre-transplant overweight and obesity do not affect physical quality of life after kidney transplantation. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 336-44.
11. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (1): 143-56.
12. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (2): 349-55.
13. Kramer H, Tuttle KR, Leehey D, Luke A, Durazo-Arvizu R, Shoham D, et al. Obesity management in adults with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 151-65.
14. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE et al. Weight gain after renal transplantation is a risk factor. *Transplantation* 2004; 77: 1381-5.
15. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Renal Nutr* 2007; 17: 97-102.
16. Yelken BM, Gorgulu N, Caliskan Y, Yazici H, Turkmen A, Yildiz A, Sever MS. Comparison of nutritional status in hemodialysis patients with and without failed renal allografts. *Clin Transplant* 2010; 24: 481-7.
17. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et al. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-27.
18. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2007; 17: 97-102.
19. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008; 85: 353-8.
20. Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, Pati T et al. Metabolic Syndrome After Kidney Transplantation. *J Renal Nutr* 2009; 19 (1): 105-10.
21. Jezior D, Krajewska M, Madziarska K et al. Posttransplant Overweight and Obesity: Myth or Reality? *Transplant Proc* 2007; 39: 2772-5.
22. Leeuwen MTV, Webster AC, McCredie MRE et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 11: 340-570.
23. Amundsen R, Asberg A, Robertsen I et al. Rimonabant affects cyclosporine A, but not tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87: 1221-4.
24. ChitaliaN, Raja RB, Bhandara T et al. Serum adiponectin and cardiovascular risk in chronic kidney disease and kidney transplantation. *J Nephrol* 2010; 23: 77-84.
25. Lin MY, Mehdi Tavakol M, Sarin A et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9 (5): 653-8.
26. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450-62.
27. Orazio LK, Isbel NM, Armstrong KA et al. Evaluation of dietetic advice for modification of cardiovascular disease risk factors in renal transplant recipients. *J Ren Nutr* 2011; 21: 462-71.
28. Evans S, Michael R, Wells H et al. Drug interaction in a renal transplant patient: cyclosporin-neoral and orlistat. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 493-6.
29. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Associations of pre-transplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1463-73.
30. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 898-905.

## **Valoración del perfil lipídico y de la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados renales.**

**Submitted: Nutrición Hospitalaria**

**Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>**

**Ruth Fernandez Gallegos<sup>2</sup>**

**Rafael José Esteban de la Rosa<sup>2</sup>**

**María Pilar Peña Amaro<sup>3</sup>**

1. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud.  
Departamento de Enfermería.

2. Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Servicio de  
Nefrología.

3. Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento  
de Enfermería.



**GRUPO AULA MÉDICA, S. L.**  
Empresa editora de la revista

**NUTRICION HOSPITALARIA**

**Factor de impacto: 1,250 JCR**

Órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral  
Órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición  
Órgano oficial de la Federación Latino Americana de Nutrición Enteral y Parenteral  
Órgano oficial de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

CERTIFICA que el artículo 8719

**Valoración del perfil lipídico y de la densidad mineral ósea en  
pacientes trasplantados renales.**

AUTORES:

**Rafael Fernández Castillo<sup>1</sup>**

**Ruth Fernández Gallegos<sup>3</sup>**

**María Pilar Peña Amaro<sup>2</sup>**

**Rafael José Esteban de la Rosa<sup>3</sup>**

*1. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Enfermería.*

*2. Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Ciencias de la Salud*

*3. Servicio de Nefrología Unidad de Hemodiálisis. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avenida de las Fuerza  
Armadas 2. 18014 Granada. España*

**Ha sido aceptado para su publicación en** Nutr Hosp. 2015; 31 (6)- junio

Nutr Hosp. ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318  
Depósito Legal: M-34.850-1982

Para que así conste, expido el certificado en Madrid 30/03/2015

Fdo: José Antonio Ruiz  
Director - GRUPO AULA MEDICA, S.L



## **Valoración del perfil lipídico y de la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados renales.**

### **Resumen**

#### **Introducción:**

Las alteraciones del metabolismo lipídico y las alteraciones del metabolismo mineral óseo son trastornos frecuentes entre los pacientes trasplantados renales, lo que contribuye a la aparición de enfermedades metabólicas y cardiovasculares que ponen en peligro la integridad del injerto.

#### **Objetivo:**

Describir y observar la evolución de las alteraciones de la densidad mineral ósea (DMO) y las alteraciones lipídicas en una población de pacientes trasplantados renales.

#### **Material y método:**

En este trabajo se ha seguido a 119 pacientes de ambos sexos trasplantados renales, se le realizaron mediciones pretrasplante y postrasplante durante 5 años de parámetros bioquímicos, mediciones antropométricas y se medición de la densidad mineral ósea en columna lumbar, fémur y radio-cubital.

### **Resultados:**

Durante los 5 años tras el trasplante se produce un importante aumento de parámetros bioquímicos, IMC, dislipemia, diabetes e hipertensión arterial. A los seis meses existe un alto porcentaje de pacientes con DMO patológica aumentando un 4,1% al año de trasplante.

### **Conclusiones:**

Tras el trasplante se produce un gran incremento de la hiperlipidemia que se asocia con un patrón característico de alteración de lípidos con elevación del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, y el consiguiente aumento de los triglicéridos, a pesar del tratamiento con estatinas, lo que conlleva un aumento en los factores de riesgo de padecer diabetes, hipertensión arterial, enfermedades y cardiovasculares, además se produce una pérdida de masa ósea lo que conlleva un alto riesgo de sufrir fracturas graves, poniendo en peligro el injerto renal y la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** Trasplante renal, Alteraciones lipídicas, Hiperlipidemia, Hipertrigliceridemia, Antropometría, Densidad mineral ósea.

**Introduction:**

Alterations in lipid metabolism and bone mineral metabolism disturbances are common disorders among renal transplant patients, contributing to the apparition of oxidative metabolic and cardiovascular diseases that threaten the integrity of the graft.

**Aims:**

Describe and observe the evolution of alterations in bone mineral density (BMD) and lipid abnormalities in a population of kidney transplant patients.

**Material and method:**

The samples consisted of 119 kidney transplant patients of both sexes, measurements were performed pretransplant and posttransplant for 5 years of biochemical parameters, anthropometric measurements and measurement of bone mineral density at the lumbar spine, femur and radioulnar

**Results:**

During the 5 years after transplantation a significant increase in biochemical parameters, BMI, dyslipidemia, diabetes and hypertension occurs. At six months there is a high percentage of patients with

pathologic BMD increase by 4.1% per year of transplantation.

### **Conclusions:**

After kidney transplantation, a large increase of hyperlipidemia associated with a characteristic pattern of altered lipid with elevated total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein, and the resulting increase in triglycerides, occurs despite statin therapy, leading to an increase in risk factors for diabetes, hypertension, diseases and cardiovasculares further loss of bone mass which carries a high risk of serious fractures occurs, threatening kidney graft and quality of life of patients.

Keywords: Renal transplantation., Lipid disorders. Hyperlipidemia., Hypertriglyceridemia, Anthropometry, Bone Mineral Density..

### **Introducción**

Los trastornos del metabolismo mineral óseo y los trastornos del metabolismo lipídico representan un gran problema para los pacientes trasplantados renales ya que estos pueden afectar tanto a la supervivencia del injerto así como a la del propio paciente (1-3). Las alteraciones del metabolismo óseo producen baja densidad mineral ósea (DMO) lo que conlleva un aumento del riesgo de fractura ósea por

osteoporosis, ya que durante los primeros seis meses del trasplante se produce una pérdida ósea rápida que afecta principalmente al hueso esponjoso; a nivel de la columna lumbar, dicha pérdida es de 1,5% por mes, provocando una significativa elevación del riesgo fractura (4).

Entre un 80% y un 90% de los pacientes trasplantados renales muestran cierto grado de hiperlipidemia, esto también va en función de la edad, la dieta, el funcionamiento renal, la obesidad (5), el uso de diuréticos, la proteinuria y el tratamiento inmunosupresor (esteroides y ciclosporina A); pero como factor principal, íntimamente relacionado con todos los anteriores expuestos, está la insulinoresistencia (IR) y el hiperinsulinismo que de ella se deriva (6).

Si bien la mayoría de los pacientes presentan varios trastornos del metabolismo óseo en el momento del trasplante renal (TxR), tras este, hay una mejora en el equilibrio mineral debido a la homeostasis del injerto renal funcionando (la mayoría de los casos tienen una tasa de filtración glomerular de 30-60 ml / min), sin embargo, puede observarse una sustancial pérdida de masa ósea (7,8).

Por tanto, por un lado la posibilidad de reversibilidad de las alteraciones óseas limitadas por la restauración incompleta de la función

renal, por el fracaso del injerto y/o por la administración crónica de medicamentos que interactúan negativamente con el metabolismo óseo (por ejemplo, inmunosupresores y corticoides) (9,10,11), y por otro lado, debido a la elevada morbilidad cardiovascular tras el trasplante y al hecho de que la dislipemia puede acelerar el deterioro del paciente trasplantado renal (12,13) destacan la importancia del inicio de las medidas profilácticas inmediatas tras el trasplante.

En nuestro centro, hemos realizado un estudio retrospectivo para describir y observar la evolución de las alteraciones de la densidad mineral ósea (DMO) y las alteraciones lipídicas en una población de pacientes trasplantados renales. .

### **Materiales y Métodos.**

#### ***Sujetos***

La muestra estuvo formada por 119 pacientes trasplantados renales de ambos sexos que acuden de forma periódica a la consulta de trasplante renal en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorio y su participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta en las fechas en que se realizó el estudio (Marzo de 1998 a Marzo de 2011) para su seguimiento y control. Las edades

estaban comprendidas entre 16 y 74 años, 70 hombres y 49 mujeres en total. La enfermedad de base se recoge en la Figura 1.

### **Métodos**

A todos los pacientes se realizaron mediciones pretrasplante y posttrasplante (desde el 1º año hasta el 5º año) de: colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de elevada densidad (HDL) y niveles de triglicéridos.

La medición de la DMO en columna lumbar, fémur y radio-cubital se realizó mediante absorciometría dual de Rx (DXA) con un equipo de densitometría ósea de Rx Hologic DQR-4500. Este equipo mide de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo, mediante radiografías digitales cuantitativas, con lo que se puede obtener tanto la medida del contenido mineral óseo en gr. como la DMO en gr/cm<sup>2</sup>. La precisión es superior al 1% con un coeficiente de variación del 1%, para una DMO= 1 gr/cm<sup>2</sup>, siendo la resolución espacial de 1,5%. Las mediciones se realizaron a los seis meses y al año de trasplante. Los resultados se expresan en valores absolutos de T Score y se establecen como normales valores de DMO superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de

adultos jóvenes (T score > -1), osteopenia los valores de T-score entre -1 y -2,5, y osteoporosis los valores de DMO inferiores a -2,5 DE (T score < -2,5).

A todos los pacientes se les efectuaron mediciones antropométricas de peso y altura. El peso se midió mediante una balanza tallímetro Perperson 113481 en kilogramos y la altura en centímetros. El índice de masa corporal fue calculado mediante la fórmula peso/talla<sup>2</sup>, y agrupado según la clasificación de la OMS en IMC < 20: delgados, 20 a 25: sobrepeso 1, de 26 a 30: sobrepeso 2, y >30: obesidad. Así mismo se recogieron datos acerca de diagnósticos de hipertensión y diabetes.

### ***Análisis estadístico***

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0.1; para valorar las diferencias entre Índice de Masa Corporal, parámetros bioquímicos y años en grupos, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA), y descriptivos para valorar el estudio de la densidad mineral ósea.

Todos los datos se expresan en valor medio  $\pm$  desviación estándar ( $X \pm DS$ ), considerándose significación estadística con valores de  $p < 0,05$ .



## Resultados

Como se puede observar, se produce un gran aumento del IMC desde el momento pretrasplante al primer año trasplantado para ir aumentando lenta aunque progresivamente en los años sucesivos (Figura 2).

Las concentraciones medias de colesterol total también experimentaron un gran incremento tras el primer año de trasplante, aunque bajaron ligeramente del segundo al quinto año, éstos continuaron siendo bastantes más elevados que en el momento “pretrasplante” (Tabla 1). En este aspecto, se presentaron niveles de colesterol total por encima de los valores de referencia de nuestro laboratorio (200-240 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 18%, en la etapa postrasplante: el 1º año un 49%, el 2º año un 42,2%, al tercer año un 30,8%, al 4º año un 43% y al 5º año un 43%.

Las concentraciones medias de HDL experimentaron un aumento significativo desde la etapa previa al trasplante a los años siguientes al trasplante, alcanzando valores próximos entre sí (Tabla 1). En este aspecto, se presentaron niveles de colesterol total por debajo de los valores de referencia del laboratorio (40-60 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 35%, en la etapa postrasplante: el 1º año un 10%, el 2º año un 11%, el 3º un 12%, el 4º un 12% y el 5º un 14,3%.

Las concentraciones medias de LDL también sufrieron un gran aumento en el primer año posttrasplante, tomando valores próximos entre sí en los siguientes años tras el trasplante, excepto en el 4º año donde se produjo un descenso de los mismos (Tabla 1). Se presentaron niveles por encima de los valores de referencia de nuestro laboratorio (70-150 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 5,4%, %, en la etapa posttrasplante: el 1º año un 19%, el 2º año un 13,8 %, el 3º un 12,4%, el 4º un 11,7% y el 5º un 13,4%.

En cuanto a las concentraciones medias de triglicéridos, experimentaron un aumento desde primer año tras el trasplante aumentando progresivamente hasta el 5º año (Tabla 1). Se presentaron concentraciones por encima de los valores de referencia de nuestro laboratorio (50-200 mg/dl), en la etapa pretrasplante un 13,5%, en la etapa posttrasplante: el 1º año un 16,55, el 2º año un 18,7%, el 3º un 19,9%, el 4º un 20,1% y el 5º un 24,1%.

Considerando que hemos definido dislipemia como valores de colesterol total >200 mg/dl (5.17 mmol/l) y triglicéridos >200 mg/dl (2.26 mmol/l), observamos que se produce un aumento en el porcentaje de la dislipemia en los años sucesivos tras el trasplante renal, mostrando valores medios muy por encima de lo valores medios iniciales pretrasplante (Figura 3)

En cuanto al número de pacientes diagnosticados de diabetes, vemos que también se produce un gran aumento en el número de casos tras el trasplante que va aumentando en los años posteriores (Figura 4). Este hecho también se observa en los pacientes diagnosticados de hipertensión arterial (HTA), con un importante incremento en el número de los mismos tras el trasplante (Figura 5).

En cuanto a la evolución de la DMO, como podemos observar en la tabla 2, a los seis meses de trasplante existe un alto porcentaje de pacientes con DMO patológica (82,7 %) aumentando un 4,1% al año de trasplante. Lo mismo ocurre con los T score en las 3 zonas medidas (Tabla 3), el porcentaje de pacientes con T score patológico (osteopenia y osteoporosis) medido en la zona lumbar aumenta un 6% de los seis meses al año postrasplante, en la zona del fémur aumenta un 3,8%, y en la zona cubito-radial lo hace en un 6,2%.

En función del sexo de la muestra se observa que este incremento de la proporción de pacientes con DMO patológica a los 12 meses tras el trasplante se produce en los hombres, con un 7,5%, sin embargo en las mujeres se observa un leve descenso (2,2%) (Tabla 4). Este hecho también se produce en las distintas regiones anatómicas analizadas, con un aumento del porcentaje de hombres con DMO patológica del 8,7% en la zona lumbar, del 10,2% en fémur, y del 8,3% en cúbito y radio, frente al

leve descenso del 2% en zona lumbar, del 6% en fémur y del incremento del 3,6% en cúbito y radio que se observa en las mujeres.

### **Discusión.**

Los pacientes trasplantados renales presentan un cuadro de enfermedad renal crónica de varios años de evolución, por lo que muchos de ellos ya sufrían trastornos lipídicos antes del trasplante (14,15). El metabolismo de los lípidos no se normaliza con la recuperación de la función renal después del trasplante(16), por lo que la dislipemia posttrasplante renal es una alteración metabólica relativamente frecuente especialmente en el primer año después del trasplante, lo que conlleva un gran interés clínico, no sólo por la elevada incidencia de eventos cardiovasculares posttrasplante, sino por su posible contribución al desarrollo de nefropatía crónica del injerto (17).

En nuestros pacientes hemos encontrado que en el primer año posttrasplante los niveles de colesterol total se incrementaron de un 18% a un 49% durante el primer año, disminuyendo ligeramente en los años 4 años sucesivos, aunque continúan elevados en comparación con la etapa pretrasplante; en consecuencia también se incrementaron los niveles de HDL Y LDL. El aumento de lipoproteínas de alta densidad tras trasplante

podría estar asociada con una producción excesiva de estas, con la eliminación de toxinas urémicas por el riñón trasplantado y por la administración crónica de corticosteroides(18). Varios investigadores han señalado que el aumento en los niveles HDL en trasplantados renales no tendría efecto protector contra las complicaciones aterogénicas (19,20). Este fenómeno está todavía por dilucidar, pero podría estar relacionado con los cambios de la calidad en el HDL, descenso en la concentración de colesterol en la fracción HDL-2 y también, por la intensiva oxidación del LDL (21).

Aunque estudios previos se han centrado principalmente en la elevación del colesterol sérico(22,23), nuestros datos ponen de manifiesto el progresivo aumento de los valores de triglicéridos y de la dislipemias después del trasplante renal; la dislipemia afecta a un alto índice de pacientes (Figura 3), y está condicionada por la duración de la insuficiencia renal previa al trasplante, la dieta, el tratamiento hipolipemiente, y la predisposición genética(24).

La gran mayoría de los trabajos publicados inciden en señalar el aumento del IMC que se produce tras el trasplante renal (25-26), hecho que coincide con los resultados obtenidos en este trabajo (Figura 2), ~~mas~~ que sumado al progresivo aumento de ~~las cifras~~ los valores de triglicéridos, son un factor agravante para la aparición de diabetes como

se ha podido constatar en este trabajo (Figura 4) y la aparición de enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial (Figura 5).

La osteoporosis y la osteopenia son una grave complicación en los pacientes trasplantados renales y afecta al 50% y 80% de todos los receptores de riñón, como consecuencia de ello, entre un 11% y un 40% que sufren fracturas patológicas. Aunque se ha demostrado que la pérdida ósea es más elevada dentro de los primeros 6 a 18 meses después del trasplante renal, (27,28) en nuestra muestra hemos encontrado una pérdida continua de masa ósea lo que hace aumentar el riesgo de fracturas, hecho que se va agravado por la edad avanzada, la deficiencia de calcio en la dieta, la deficiencia de vitamina D, la inactividad física, y el problema añadido de la dislipemia y alto peso corporal.

En conclusión, tras el trasplante renal se produce un gran incremento de la hiperlipidemia que se asocia con un patrón característico de alteración de lípidos con elevación del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, y el consiguiente aumento de los triglicéridos; por otro lado, la evidente pérdida de masa ósea conlleva un alto riesgo de sufrir fracturas graves, poniendo en peligro además el injerto renal, la calidad de vida del paciente.

## Referencias

1. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011; 378(9800):1419-1427.
2. Garcia I, Errasti P, Lavilla FJ, Ballester B, Manrique J, Rossich E, Purroy A.. Effects of cerivastatin in dyslipemia and other cardiovascular risk factors after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34(1):401-402.
3. Bilbao I, Castells L, Rojas L, Cancino J, Dopazo C, Castro E, Pou L, Andino R, Margarit C. Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. *Int Immunopharmacol*. 2006;20(13):1977-1983
4. Fernández Castillo R, De Alarcon RM, Esteban RJ, Haouari O, Planell E, Perán F, Bravo JA.. Bone mineral density in patients with renal hyperparathyroidism undergoing surgery: relationship with bone parameters. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:156-159.
5. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr*. 2007;17(1):97-102.

6. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation*. 2008;85:353-358.

7. Favaloro R, Peradejordi M, Bertolotti A, Diez M, Favaloro L, Gomez C, Martinez L, Moscoloni S.. Results of heart transplantation: 16 years' experience in a center in Argentina. *Transplant Proc*. 2010; 42(1):321-323.

8. Cabrerizo JL, Zalba EB, Perez CJ. Valor pronóstico del filtrado glomerular en el síndrome coronario agudo: ¿índice de Cockcroft o ecuación MDRD?. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:624-629.

9. Martin K, Olgaard K, Coburn J. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:558-565.

10. Stephan A, Barbari A, Karam A, Kilani H, Kamel G, Masri A.. Hyperlipidemia and graft loss. *Transplant Proc*. 2002;8(6):2423-2425.

11. Nazemian F, Naghibi M. Weight-gain-related factors in renal transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2005;3(1):329-332.

12. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators.. Pravastatin for secondary



prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138:98-104.

13. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int,* 2002;61:297-304.

14. Kisielnicka E, Zdrojewski Z, Wróblewska M, Kortas B, Rutkowski B.. Lipid disturbances in a two-year follow-up after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2000;32(6):1358-1362.

15. Chmielewski M, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Benefits and menaces related to the use of statins in patients after renal transplantation. *Ann Transplant.* 2002;7:6-10.

16. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Lai KN, Chan TM.. A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2004;18(3):274-280.

17. Hernández D, Álvarez A, Torres A. Cardiovascular risk profile in nondiabetic renal transplant patients: cyclosporine versus tacrolimus. *Transplant Proc.* 2003;35:1727-1729.

18. Martins L, Ventura A, Costa S, Henriques A, Dias L, Sarmiento A. Long-term complications after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(3):1083-1084.

19. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, mGrevel J, Goldstein RA, Van Buren CT, Lewis RM, Kahan BD. Lipid abnormalities in cyclosporineprednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation.* 1989;48(1):37-43.

20. Kobayashi N, Okubo M, Marumo F, Uchida H, Endo T, Nakamura H.. De novo development of hypercholesterolemia and elevated high-density lipoprotein cholesterol: apoprotein A-I ratio in patients with chronic renal failure following kidney transplantation. *Nephron.* 1983;35(4):237-240.

21. Ettinger WH, Bender WL, Goldberg AP, Hazzard WR. Lipoprotein lipid abnormalities in healthy renal transplant recipients: persistence of low HDL2 cholesterol. *Nephron.* 1987;47(1):17-21.

22. Booth JC, Joseph JT, Jindal RM: Influence of hipercolesterolemia on patient and graft survival in recipients of kidney transplants. *Clin Transplant.* 2003;17:101-105.

23. Boratynska M, Banasik M, Watorek E, Klinger M, Dorobisz A, Szyber P. Influence of hipercolesterolemia and acute graft rejection on

chronic nephropathy development in renal transplant recipient.  
Transplant Proc 2003;35(6):2209-2212.

24. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Pappas LM, Cheung AK.. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. J Am Soc Nephrol 2003;14:1000-1005.

25. Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Emerson PF, Meyer M, Twardowski ZJ, Khanna R, Ponferrada L, Collins A. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. J Am Soc Nephrol 1994; 4:1475-1485.

26. Leichtman AB, Cohen D, Keith D, O'Connor K, Goldstein M, McBride V, Gould CJ, Christensen LL, Ashby VB.. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. Am J Transplant 2008;8(4):946-957.

27. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. Kidney Int 2007;71:442-447.

28. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, Krishnan M, Nissenson AR, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K.. Associations of body mass index and weight loss with mortality in

transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. Am J Transplant 2011;11:725-736.

**Tabla 1: Parámetros bioquímicos medios por años.**

Bioquímica	Año	Media	Desviación Std.	Mínimo	Máximo
Colesterol total	Pretrasplante	155,74	46,52	85	334
	1°	202,55	35,76	117	289
	2°	193,67	35,31	113	304
	3°	189,93	37,59	104	342
	4°	189,59	36,72	112	271
	5°	192,55	40,06	103	305
HDL	Pretrasplante	47,43	17,07	23	97
	1°	59,72	16,27	25	99
	2°	61,53	20,91	30	159
	3°	59,12	17,74	21	113
	4°	59,62	17,9	26	107
	5°	59	25,78	31	104
LDL	Pretrasplante	89,16	36,43	29	204
	1°	118,61	43,2	10	353
	2°	115,32	39,78	25	359
	3°	112,18	40,07	39	338
	4°	108,57	32,16	52	188
	5°	113,24	32,41	55	192
Triglicéridos	Pretrasplante	143,42	75,41	52	479
	1°	144,05	81,28	49	543
	2°	144,41	77,92	46	473
	3°	149,37	78,10	52	528
	4°	154,90	88,9	40	511
	5°	157,72	63,37	49	342

**HDL: lipoproteínas de elevada densidad.**

**LDL: lipoproteínas de baja densidad.**

**Tabla 2. Porcentaje de DMO patológica de los 6 meses al año postrasplante**

	DMO a los 6 meses	DMO al año
<b>Normal</b>	17.3%	13.4%
<b>Patológica</b>	82.7%	86.6%

**Tabla 3: Porcentajes de DMO patológica de los 6 meses al año postrasplante medidos por áreas**

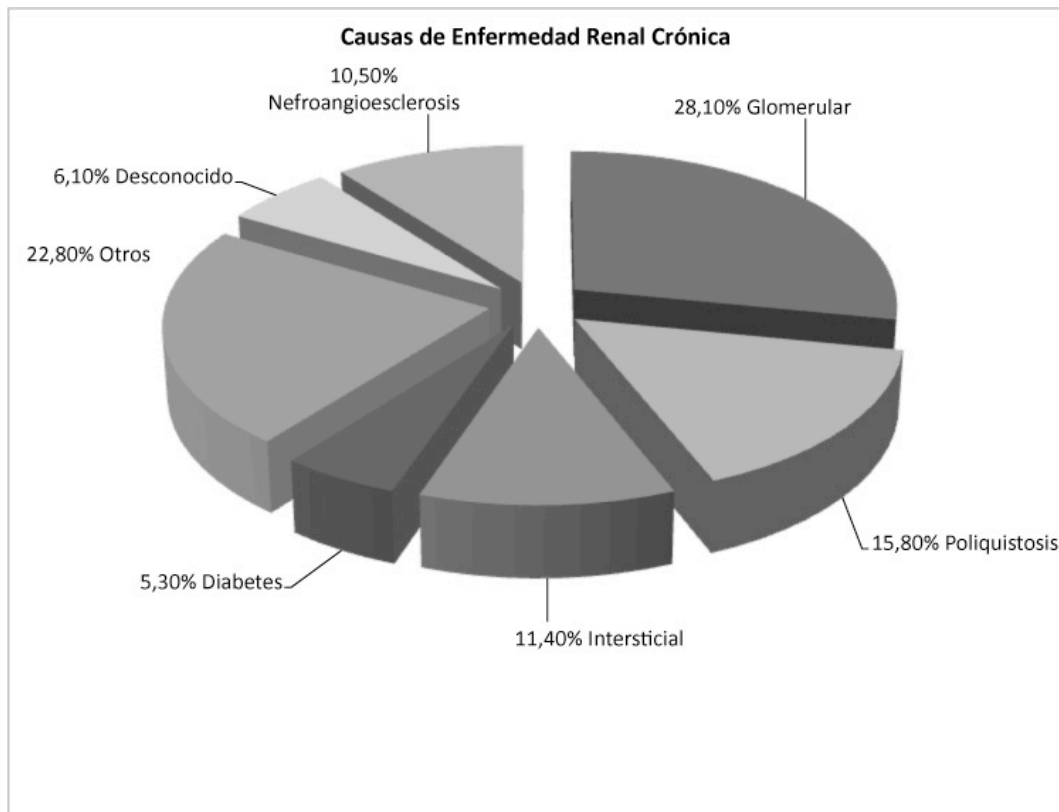
<b>Localización</b>	<b>T Score</b>	<b>DMO a los 6 meses</b>		<b>DMO al año</b>	
<b>LUMBAR</b>	Normal	37%	37%	30.8%	30.8%
	Osteopenia	32,9%	63%	38.4%	69.2%
	Osteoporosis	30,1%		30.8%	
<b>FÉMUR</b>	Normal	35.6%	35,6%	31.8%	31.8%
	Osteopenia	49.3%	64,4%	51.5%	68.2%
	Osteoporosis	15.1%		16.7%	
<b>CUBITO-RADIO</b>	Normal	18,4%	18,4%	12.2%	12.2%
	Patológica	44.8%	81.6%	54.5%	87.8%
	Osteoporosis	36.8%		33.3%	
		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

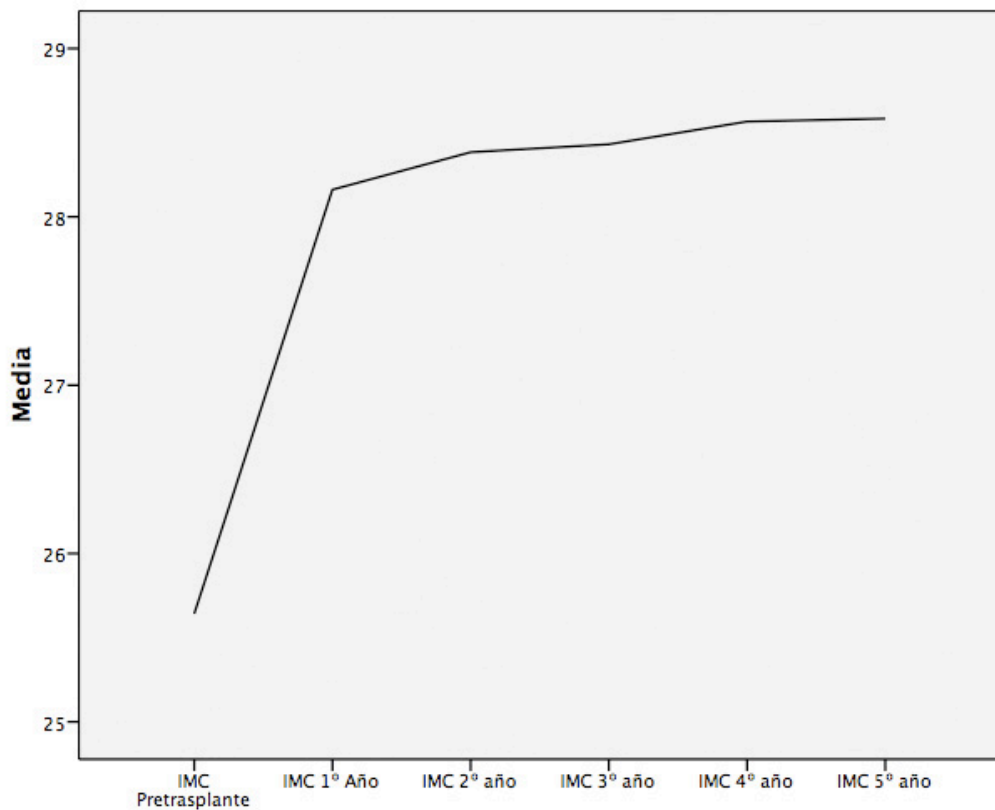
**Tabla 4: Porcentaje de DMO patológica de los 6 meses al año postrasplante por sexos**

<b>Sexo</b>	<b>DMO</b>	<b>DMO a los 6 meses</b>	<b>DMO al año</b>
<b>Varón</b>	<b>Normal</b>	17%	9.5%
	<b>Patológica</b>	83%	90,5%
<b>Mujer</b>	<b>Normal</b>	17,8%	20%
	<b>Patológica</b>	82,2%	80%
		<b>100%</b>	<b>100%</b>

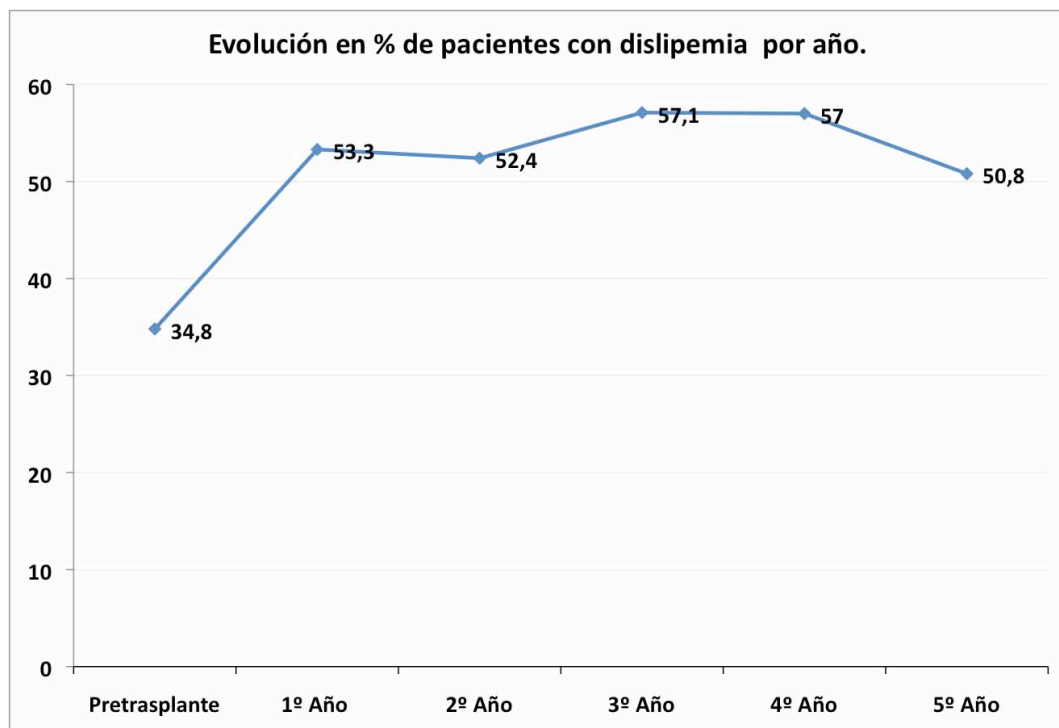
**Tabla 5: Porcentaje de DMO patológica de los 6 meses al año postrasplante medidos por áreas y sexos**

Sexo	Localización	T Score	DMO a los 6 meses		DMO al año	
Hombre	LUMBAR	Normal	38.1%	38.1%	26.8%	26.8%
		Osteopenia	33.3%	61.9%	39,1%	73.2%
		Osteoporosis	28.6%		34.1%	
	FÉMUR	Normal	39.5%	39.5%	29.3%	29.3%
		Osteopenia	39.5%	60.5%	51.2%	70.7%
		Osteoporosis	21%		19.5%	
	CUBITO-RADIO	Normal	13.6%	13.6%	5.3%	5.3%
		Patológica	59.1%	86.4%	57.9%	94.7%
		Osteoporosis	27.3%		36.8%	
Mujer	LUMBAR	Normal	35.5%	35.5%	37.5%	37.5%
		Osteopenia	32.2%	64.5%	37.5%	62.5%
		Osteoporosis	32.3%		25%	
	FÉMUR	Normal	30%	30%	36%	36%
		Osteopenia	63.3%	70%	52%	64%
		Osteoporosis	6.7%		12%	
	CUBITO-RADIO	Normal	25%	25%	21.4%	21.4%
		Patológica	25%	75%	50%	78.6%
		Osteoporosis	50%		28.6%	
			<b>100%</b>		<b>100%</b>	

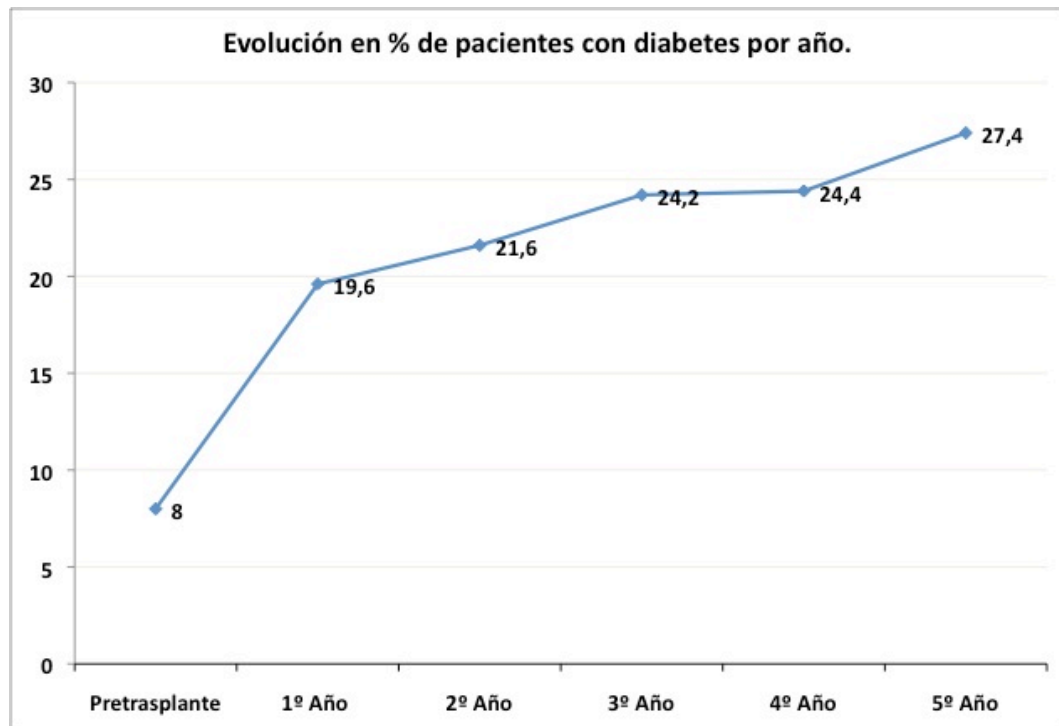


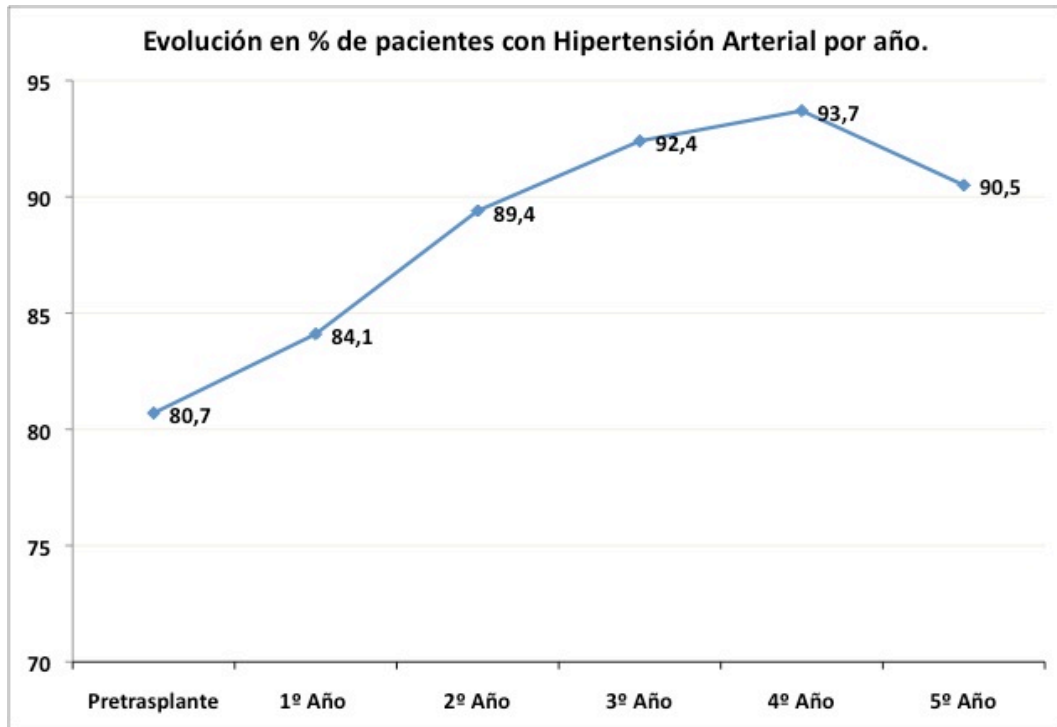


**Evolución del Índice de Masa Corporal por años.**









## **CAPITULO VIII**

# **CONCLUSIONES**

## **CAPITULO VIII: CONCLUSIONES.**

1º. Se produce una elevada prevalencia sobrepeso y obesidad tras el trasplante especialmente durante el primer año. Al año los pacientes ganan una media de 6,6 kg de peso y una media de 2,5 kg/m<sup>2</sup> en su IMC. El tratamiento para la obesidad en el trasplante renal debe incluir tratamiento dietético, ejercicio físico adecuado, y la minimización de las dosis de esteroides..

2º. Tras el trasplante renal se produce un gran incremento de la hiperlipidemia que se asocia con un patrón característico de alteración de lípidos con elevación del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, y el consiguiente aumento de los triglicéridos; por otro lado, .

3º En nuestro estudio hemos encontrado una pérdida continua de masa ósea en todas las zonas medidas, lo que conlleva un alto riesgo de sufrir fracturas graves, poniendo en peligro además el injerto renal, la calidad de vida del paciente. Siendo un factor determinante el IMC.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL; EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician Population: results of the pilot Spanish Epirce study. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):16-9.
2. US Renal Data System: USRDS 2009 Annual Data Report. Bethesda, MD. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
3. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:287-96.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39,1-266.
5. Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18,:1446-51.
6. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004, 351(13):1285–95.

7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004, 351(13):1296–1305.

8. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011, 79(12):1331–40.

9. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011, 80(1):93–104.

10. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011, 80(1):17–28.

11. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013, 158(11):825–30.

12. Josephson MA, Perazella MA, Choi MJ. American Society of Nephrology Quiz and Questionnaire 2014: Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015.

13. Lin J, Judd S, Le A, Ard J, Newsome BB, Howard G. et al. Associations of dietary fat with albuminuria and kidney dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:897–904.

14. Luczak M, Formanowicz D, Pawliczak E, Wanic-Kossowska M, Wykretowicz A, Figlerowicz M. Chronic kidney disease-related atherosclerosis - proteomic studies of blood plasma. *Proteome Sci*. 2011;9-25.

15. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34(3):302-16.



16. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: One size for all ages? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):846-53.

17. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am*. 2005;89(3):457-73.

18. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):920-29.

19. Liem, Y.S., Bosch, J.L., Arends, L.R. et al, Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2007;10:390–97.

20. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2010 data report. *Am J Transplant*. 2012;12:1–156.

21. Textor S, Taler S. Expanding criteria for living kidney donors: what are the limits?. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22:187–191.

22 Ohashi Y, Thomas G, Nurko S. et al. Association of metabolic syndrome with kidney function and histology in living kidney donors. *Am J Transplant.* 2013;13:2342–51.

23. Doshi M.D. Not seeing does not equal absent acceptance of live kidney donors with metabolic syndrome. *Am J Transplant.* 2013;13:2241–42

24 Hernandez D, Alvarez A, Armas A. et al. Metabolic syndrome and live kidney donor: is this syndrome a contraindication to donation?. *Nefrologia.* 2009;29:20–29.

25. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comunicado de prensa, Datos 2014, 2014;1-6

26. Jeon HG, Lee S.R, Joo DJ. et al. Predictors of kidney volume change and delayed kidney function recovery after donor nephrectomy. *J Urol.* 2010;184:1057–63.

27 Rule AD, Semret MH, Amer H. et al. Association of kidney function and metabolic risk factors with density of glomeruli on renal biopsy samples from living donors. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:282–90.

28. Han WK, Yang SC. Video-assisted minilaparotomy surgery for living donor nephrectomy. in: C.T. Frantzides, M.A. Carlson (Eds.) Video atlas of advanced minimally invasive surgery. Elsevier, Philadelphia, Pa; 2012.

29. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298: 2038-47.

30. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117-22.

31. Kahan BD. The era of cyclosporin: twenty years forward, twenty years back. *Transplant Proc* 2004;36: 5S-6S.

32. O'Connor KJ, Delmonico FL. Increasing the supply of kidneys for transplantation. *Semin Dial* 2005;18: 460-62.

33. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.

34. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, et al. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation* 2007;83:404-10.

35. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: Results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83: 1069-74.

36. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment *J Am Board Fam Med* 2009;22: 574-81.

37. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286: 1005-11.

38. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1637-47.

39. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF- 23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65: 1943-46.

40. Emmett M. What does serum fibroblast growth factor 23 do in hemodialysis patients? *Kidney Int.* 2008; 73: 3-5.

41. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamina D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 1305-1315.

42. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29: 155-192.

43. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, van Hooff JP. Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation* 2000; 69(8):1591-98.

44. Cox-Reijven PL, Kooman JP, Soeters PB, van der Sande FM, Leunissen KM. Role of bioimpedance spectroscopy in assessment of body water compartments in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4):832-38.

45. Isiklar I, Akin O, Demirag A, Niron EA. Effects of renal transplantation on body composition. *Transplant Proc* 1998; 30(3):831-32.

46. Ulivieri FM, Piodi LP, Aroldi A, Cesana BM. Effect of kidney transplantation on bone mass and body composition in males. *Transplantation* 2002; 73(4):612-15.

47. Kayacan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, Ark E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17(1):63-68.

48. Painter PL, Topp KS, Krasnoff JB, Adey D, Strasner A, Tomlanovich S, Stock P. Health-related fitness and quality of life following steroid withdrawal in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2003; 63(6):2309-2316.

49. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, Tomlanovich S, Ascher NL. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74(1):42-48.

50. Steiger U, Lippuner K, Jensen EX, Montandon A, Jaeger P, Horber FF. Body composition and fuel metabolism after kidney grafting. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(11):809-816.

51. van den Ham ECH, Kooman JP, Christiaans ML, van Hooff JP. The influence of early steroid withdrawal on body composition and bone mineral density in renal transplantation patients. *Transpl Int* 2003; 16(2):82-87.

52. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, Cockram DB, Dwyer JT, Kusek JW, et al. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am J Kidney Dis* 2002; 39(2):245-256.

53. El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F, Berger F, et al. Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3):629-637.

54. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. *Sports Med* 2005; 35(5):375-392.

55. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(2):92-103.

56. Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004; 12(5):789-798.

57. Painter PL, Luetkemeier MJ, Moore GE, Dibble SL, Green GA, Myll JO, Carlson LL. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64(12):1795-1800.

58. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY, Kent-Braun JA. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57(6):2564-2570.

59. Majchrzak KM, Pupim LB, Chen K, Martin CJ, Gaffney S, Greene JH, Ikizler TA. Physical activity patterns in chronic hemodialysis patients: comparison of dialysis and nondialysis days. *J Ren Nutr* 2005; 15(2):217-224.

60. Moons P, Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, Margodt D, Mullens M, Thevissen I, de Geest S. Health-related quality of life and symptom experience in tacrolimus-based regimens after renal transplantation: a multicentre study. *Transpl Int* 2003; 16(9):653-664.

61. Hernández D, Castro-de la Nuez P, Muriel A. et al. Mortality on a renal transplantation waiting list. *Nefrologia*. 2015;35(1):18-27.

62. Sheean P, Liang H, Schiffer L. Et al. Assessing the prevalence of compromised bone health among overweight and obese African-American breast cancer survivors: a case-control study. *J Cancer Surviv*. 2015 Mar 29.

63. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000;57(1):307-313.



64. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2002; Jun;75(6):978-985.

65. Elmer PJ, Brown JB, Nichols GA, Oster G. Effects of weight gain on medical care costs. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1365-1373.

66. Elmer PJ, Brown JB, Nichols GA, Oster G. Effects of weight gain on medical care costs. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1365-1373..

67. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* Jan 2001;16(1):14-17.

68. Pulgar EV, Ibarra-Ramírez F, Figueroa-Núñez B, et al. Macronutrient consumption and lifestyle in patients whose received transplant of kidney in The Mexican Institute For Social Security. *Nutr Hosp.* 2010;25(1):107-112.

69. Gaziano JM. Fifth phase of the epidemiologic transition: The age of obesity and inactivity. *JAMA.* Jan 2010;303(3):275-276.

70. Cashion AK, Sanchez ZV, Cowan PA, Hathaway DK, Costello AL, Gaber AO. Changes in weight during the first year after kidney transplantation. *Prog In Transplant*. 2007;17(1):40-47.

71. 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*. May 2004;77(9):1381-1385.

72. Weil S. Nutrition in the Kidney Transplant Recipient. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of Kidney Transplantation*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

73. Patel MG. The effect of dietary intervention on weight gains after renal transplantation. *J Ren Nutr*. Jul 1998;8(3):137-141.

74. Cashion AK, Sanchez ZV, Cowan PA, Hathaway DK, Costello AL, Gaber AO. Changes in weight during the first year after kidney transplantation. *Prog In Transplant*. 2007;17(1):40-47.

75. Bellinghieri G, Bernardi A, Piva M, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):105-110.

76. Guida B, Trio R, Laccetti R, et al. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. *Nephrol, Dial, Transplant*. 2007;22(11):3304-3310.

77. Zakliczynski M, Spiechowicz U, Krynicka A, et al. Fluctuations of exercise capacity in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc.* Jan-Feb 2009;41(1):184-187.

78. Jaber JJ, Feustel PJ, Elbahloul O, Conti AD, Gallichio MH, Conti DJ. Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: a steroid-free sirolimus and CellCeptbased calcineurin inhibitor-minimization protocol. *Clin Transplant.* Jan-Feb 2007;21(1):101-109.

79. Lin S, Cosgrove CJ. Perioperative management of immunosuppression. *Surg Clin North Am.* Oct 2006;86(5):1167-1183.

80. Martin KJ. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):558-65.

81. Brandenburg VM, V. The fate of bone after renal transplantation. *JN journal of nephrology* 2004;17(2):190-204.

82. Vautour LM. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population based study. *Osteoporos Int* 2004;15(2):160-7.

83. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Bone metabolism. *Pharmacology.* 5 ed. Churchill Livingstone; 2003. p. 446-54.

84. Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. *The New England journal of medicine* 2004;350(8):751-4.

85. Evans R.M., et al. Osteoporosis management, Module 2. American Medical Association; 2004 Dec.

86. Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14 Suppl 3:S35-S42.

97. Eisen HJ. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *The New England journal of medicine* 2003;349(9):847-58.

98. Kneissel M. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone* 2004;35(5):1144-56.

99. Neill US. You say estren, I say estrogen. Let's call the whole replacement off! *The journal of clinical investigation* 2006;116(9):2327-9.

100 Guichelaar MM. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver transplantation* 2006;12(9):1390-402.

101 Lorentzon M. Smoking in young men is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness. *The Journal of clinical endocrinology & metabolismo* 2006.

102. Laitinen K. Bone and the 'comforts of life'. *Ann Med* 1993;25(4):413-25.

103. Kristo C. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *European journal of endocrinology* 2006;154(1):109-18.

104. Ueland T. Age-related changes in cortical bone content of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3, IGFBP-5, osteoprotegerin, and calcium in postmenopausal osteoporosis: a cross-sectional study. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism* 2003;88(3):1014-8.

105. Hjelmesaeth J. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(11):2311-5.

106. Findlay DM. Mechanisms of bone loss in rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology* 2005;15(4):232-40.

107. De Benedetti F. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3551-63.

108. Karsdal MA, Martin TJ, Bollerslev J, Christiansen C., Henriksen K. Are nonresorbing osteoclasts sources of bone anabolic activity? *J Bone Miner Res.* In press 2006.
109. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 423-430.
110. Miller PD. Diagnosis and treatment of osteoporosis in chronic renal disease. *Semin Nephrol* 2009; 29: 144-155.
111. Nam JH. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32(7):1876.
112. Fan SL. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000;57(2):684-90.
113. Huopio, J., Kröger, H., Honkanen, R., Saarikoski, S., Alhava, E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos. Int.* 2000;11:219–227.
114. Harris, S., Dawson-Hughes, B. Rates of change in bone mineral density of spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. *Bone Miner. Res.* 1992;17:87–95.

115. Hannan, M.T., Felson, D.T., Dawson-Hughes, B., Tucker, K.L., Cupples, L.A., Wilson, P.W., Kiel, D.P. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15:710–720.

116. Välimäki, M.J., Kinnunen, K., Tähtelä, R. et al, A prospective study of bone loss and turnover after cardiac transplantation (effect of calcium supplementation with or without calcitonin) . *Osteoporos Int.* 1999;10:128–136.

117. Canver, C.C., Heisey, D.M., Nichols, R.D. Acute renal failure requiring hemodialysis immediately after heart transplantation portends a poor outcome. *J Cardiovasc Surg.* 2000;41:203–206.

118. Link, T.M., Lotter, A., Beyer, F. et al, Changes in calcaneal trabecular cone structure after heart transplantation (an MR imaging study) . *Radiology.* 2000;217:855–863.

119. Bollerslev J, Marks SC Jr, Pockwinse S, Kassem M, Brixen K, Steiniche T, et al. Ultrastructural investigations of bone resorptive cells in two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1993;14:865-869.

120. Szulc, P., Munoz, F., Claustrat, B. et al, Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men (the MINOS study) . *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:192–199.

121. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW.. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-1346.

123. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.

124. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007;8:657-662.

125. Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, Pouta A, Ben-Shlomo Y, Ruukonen A, et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 2008;57:1419-1426.

126. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:1097-1109.

127. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.



128. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004;140:945-950.

129. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 2004;44:529-542.

130. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clin Transplant* 2000;14:505-508.

131. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, et al. Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients. *Transplantation* 2012;93:842-846.

132. Harlan DM, Kenyon NS, Korsgren O, Roep BO. Current advances and travails in islet transplantation. *Diabetes* 2009;58:2175-2184.

133. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-590.

134. 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 Int* 2001;59:732-737.

135. Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2181-2187.

136. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-592.

137. Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D. Factors in Successful Renal Transplantation. *Surgery* 1964;56:296-318.

138. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, .et al. Risk factors for cardiovascular events alter successful renal transplantation. *Transplantation* 2008;85:209-216.

139. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-2575.

140. Schiff J, Cole E, Cantarovich M.. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-384.

141. Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F, Fiorina P, Nano R, Gregori S, et al. Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic beta-cells. *Acta Diabetol* 2002;39:229-233.

142. Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, Van Hooff JP.. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:583-588

143. Hjelmsaeth J, Hagen LT, Asberg A, Midtvedt K, Størset O, Halvorsen CE, et al. The impact of short-term ciclosporin A treatment on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1743-1749.

144. Øzbay LA, Møller N, Juhl C, Bjerre M, Carstens J, Rungby J., et al. Calcineurin inhibitors acutely improve insulin sensitivity without affecting insulin secretion in healthy human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:536-545.

145. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, et al. Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:29-35.

146. Bakar F, Keven K, Dogru B, Aktan F, Erturk S, Tuzuner A, et al. Low-density lipoprotein oxidizability and the alteration of its fatty acid content in renal transplant recipients treated with cyclosporine/tacrolimus. *Transplant Proc* 2009;41:1630-1633.

147. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM.. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation* 2009;88:62-68.

148. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-1514.

149. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC.. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and metaregression of randomised trial data. *BMJ* 2005;8:331-810.

150 Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, 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;85:1261-1269.

151 Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81:1234-1248.

152 Smith EM, Proud CG.. The tuberous sclerosis protein TSC2 is not required for the regulation of the mammalian target of rapamycin by amino acids and certain cellular stresses. *J Biol Chem* 2005;280:18717-18727.

153. Inoki K, Zhu T, Guan KL.. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 2003;115:577-590.

154. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS.. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411-1418.

155. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable?. *Transplantation*. 2012 Oct 15;94(7):703-13.

156. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):49-57.

157. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):143-56.

158. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Feb;19(2):349-55.

159. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Feb;6(2):357-63.

160. Elster EA, Leeser DB, Morrissette C, Pepek JM, Quiko A, Hale DA, et al. Obesity following kidney transplantation and steroid avoidance immunosuppression. *Clin Transplant*. 2008 May-Jun;22(3):354-9.

161. Guida B, Trio R, Laccetti R, Nastasi A, Salvi E, Perrino NR, et al. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Nov;22(11):3304-10.

162. Packard DP, Milton JE, Shuler LA, Short RA, Tuttle KR. Implications of chronic kidney disease for dietary treatment in cardiovascular disease. *J Ren Nutr*. 2006 Jul;16(3):259-68.

163. Eckel RH. Clinical practice. nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1941-50.

164. Hennes S, Perry CM. Orlistat: A review of its use in the management of obesity. *Drugs*. 2006;66(12):1625-56.

165. MacLaughlin HL, Cook SA, Kariyawasam D, Roseke M, van Niekerk M, Macdougall IC. Nonrandomized trial of weight loss with orlistat, nutrition education, diet, and exercise in obese patients with CKD: 2-year follow-up. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jan;55(1):69-76.

166. Bouldin MJ, Ross LA, Sumrall CD, Loustalot FV, Low AK, Land KK. The effect of obesity surgery on obesity comorbidity. *Am J Med Sci*. 2006 Apr;331(4):183-93.

167. Rodrigo E, de Cos MA, Sanchez B, Ruiz JC, Pinera C, Fernandez-Fresnedo G, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1453-4.

168. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):741-52.

169. Oh CK, Lee BM, Kim H, Kim SI, Kim YS. Predicting the ideal serum creatinine of kidney transplant recipients by a simple formula based on the balance between metabolic demands of recipients and renal mass supply from donors. *Transplant Proc.* 2008;40:2307–2309.

170. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V Jr, Stollova M, Vyhnanek F, Andel M. Nutritional consequences of renal transplantation. *J Ren Nutr* 2009; 19:95-100.

171. El Haggan W, Hurault de Ligny B, Partiu A, Sabatier JP, Lobbedez T, Levaltier B, Ryckelynck JP. The evolution of weight and body composition in renal transplant recipients: two-year longitudinal study. *Transplant Proc* 2006;38:3517-3519.



172. Guida B, Trio R, Laccetti R, Nastasi A, Salvi E, Perrino NR, Caputo C, Rotaia E, Federico S, Sabbatini M. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3304-10.

173. Ward HJ. Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation: targets for future research. *J Ren Nutr* 2009;19:111-22.

174. Rogers CC, Alloway RR, Buell JF, et al: Body weight alterations under early corticosteroid withdrawal and chronic corticosteroid therapy with modern immunosuppression. *Transplantation* 2005 80:26-30.

175. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011; 378:1419-427.

176. Garcia I, Errasti P, Lavilla FJ, Et al. Effects of cerivastatin in dyslipemia and other cardiovascular risk factors after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34:401-02.

177. Bilbao I, Castells L, Rojas L, et al. Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. *Int Immunopharmacol*. 2006;20:1977-983.

178. Favaloro R, Peradejordi M, Bertolotti A, et al. Results of heart transplantation: 16 years' experience in a center in Argentina. *Transplant Proc.* 2010; 42:321-23.

179. Stephan A, Barbari A, Karam A, et al. Hyperlipidemia and graft loss. *Transplant Proc.* 2002;8:2423-425.

180. Nazemian F, Naghibi M. Weight-gain-related factors in renal transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2005;3:329-32.

181. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr.* 2007;17:97-102.

182. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation.* 2008;85:353-58.

183. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138:98-104.

184. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002;61:297-304.

185. Moe S, Drüeke T, Cunningham J. Definition, Evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney disease. *Kidney International*. 2006;69:1945-53.

186. Cruz D, Wysolmerski JJ, Brickel HM, Gundberg CG et al. Parameters of high bone turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. *Transplantation* 2001;72: 83-88.

187. Fernández Castillo R, De Alarcon RM, Esteban RJ. Bone mineral density in patients with renal hyperparathyroidism undergoing surgery: relationship with bone parameters. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:156-59.

188. Cabrerizo JL, Zalba EB, Perez CJ. Valor pronóstico del filtrado glomerular en el síndrome coronario agudo: ¿índice de Cockcroft o ecuación MDRD?. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:624-29.

189. Martin K, Olgaard K, Coburn J. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:558-65.

190. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patients management? *J Clin Densitom*. 2002;5:29-8.

191. Sadiddenn H, Covic A, Goldsmith D. Mineral and bone disorder after renal transplantation: a review. *Int Urol Nephrol* 2008;40:171-84.

192. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, Langman CB, Salinger MH, Sprague SM. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999;14: 456-63

193. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL: Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2002;74: 362-66.

194. Torres A, Lorenzo V, Salido E: Calcium metabolism and skeletal problems alter transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 551-58.