



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS

MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

Campo de estudio principal:

Epidemiología Clínica

TESIS

“Asociación de los niveles plasmáticos de adiponectina con el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa a los 3 y 6 meses post-trasplante renal, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Alumna:

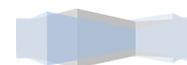
Julia Berenice Ramírez González

Tutor:

Dra. Josefina Alberú Gómez

Cotutor:

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I. RESUMEN	4
II. INTRODUCCIÓN	
1.1 Datos epidemiológicos y magnitud del problema	6
1.2 Impacto de las alteraciones del metabolismo de la glucosa sobre la función renal y la supervivencia.....	8
1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa posterior al trasplante renal	8
1.4 Trasplante Renal	10
1.5 Adiponectina	12
1.6 Alteraciones del metabolismo de la glucosa	18
1.7 Trasplante Renal/Diabetes/Niveles séricos de Adiponectina	18
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
Pregunta de Investigación	20
IV. JUSTIFICACIÓN	21
V. HIPOTESIS	21
VI. OBJETIVO GENERAL	21
VII. MATERIAL	22
Diseño del estudio	
6.1 Universo del estudio.....	22
6.2 Muestra de estudio, cálculo de tamaño de muestra	22
6.3 Lugar de realización	22
6.4 Periodo de estudio.....	22
6.5 Criterios	23
6.5.1 Criterios de Inclusión	23
6.5.2 Criterios de Exclusión.....	23
6.5.1 Criterios de Eliminación	23
VIII. MÉTODOS	
7 Recolección y manejo de muestras	24
7.1 Sangre periférica	24



IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
X. FACTIBILIDAD	28
XI. ASPECTOS ÉTICOS	28
XII. RESULTADOS	29
XIII. DISCUSIÓN	34
XIV. CONCLUSIÓN	35
XV. BIBLIOGRAFÍA	36

CUADRO 1	16
CUADRO 2	18
CUADRO 3	29
CUADRO 4	30
CUADRO 5	31
CUADRO 6	32

GRAFICA 1	11
GRAFICA 2	33
FIGURA 1	12
FIGURA 2	14
FIGURA 3	15
FIGURA 4	15

ANEXOS

Consentimiento informado	41
--------------------------------	----

VARIABLES

Variable dependiente	43
Variable independiente	43
Variabes confusoras	44
Variabes antecedentes	44



I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El trasplante renal es el tratamiento de elección para la Insuficiencia renal crónica avanzada. Estos enfermos presentan una elevada morbi-mortalidad cardiovascular con respecto a la población general. Las alteraciones macrovasculares y microvasculares asociadas con la diabetes mellitus condicionan que hasta un 50% de los enfermos desarrollen algún tipo de complicación metadiabética. Por lo anterior, es necesario profundizar en el diagnóstico precoz y en el adecuado tratamiento de las complicaciones derivadas de esta patología. Se ha sugerido que la adiponectina puede estar implicada en el desarrollo de Diabetes Mellitus y en las alteraciones del metabolismo de glucosa post-trasplante renal.

OBJETIVOS. Evaluar la asociación de los niveles plasmáticos de adiponectina y la alteración del metabolismo de la glucosa en pacientes adultos receptores de trasplante renal a los 3 y 6 meses post-trasplante, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

METODOLOGÍA. El diseño del estudio corresponde a un estudio de cohorte prospectiva, para evaluar la asociación de la alteración del metabolismo de la glucosa en el pre y post trasplante renal con los niveles plasmáticos de adiponectina.

En receptores adultos de trasplante renal sin diagnóstico de Diabetes Mellitus y sin obesidad pre-trasplante, se llevaron a cabo 3 determinaciones de adiponectina: la primera en la etapa pre-trasplante inmediata; la segunda, en la etapa en que la función del injerto renal se encuentra estabilizada (2-3 meses post-trasplante), y la final, a los 6 meses post-trasplante, en pacientes receptores de trasplante renal en el INCMNSZ.



RESULTADOS. Durante los 12 meses de evaluaciones, se reclutaron 41 pacientes que recibieron trasplante renal en el INCMNSZ. Los resultados de niveles de glucosa sérica pre-trasplante y a los 3 y 6 meses de seguimiento post-trasplante fueron recabados de los estudios de rutina efectuados a los pacientes.

Acorde a la clasificación de la American Diabetes Association, en la etapa pre-trasplante, 29/41 (70.7%) pacientes presentaron cifras de glucosa normal y 12/41 pacientes (29.3%) tenían alteración en el metabolismo de la glucosa (AMG). A los 3 y 6 meses post-trasplante 32/41 (78%) pacientes mostraron cifras normales de glucosa; 8/41 (19.5%) tuvieron cifras consistentes con AMG y solamente 1/41 (2.5%) pacientes desarrolló diabetes mellitus durante el seguimiento.

Los sujetos que mostraron niveles plasmáticos de adiponectina <11 ng/ml en la etapa pre-trasplante, tenían: $>$ edad, $>$ circunferencia de cintura e IMC. Aquellos pacientes con adiponectina pre-trasplante ≥ 11 ng/ml tuvieron significativamente mejores parámetros de función del injerto a 3 y 6 meses, medidos mediante tasa de filtrado glomerular calculada por ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y menores cifras de creatinina sérica, comparados con los pacientes que tuvieron adiponectina pre-trasplante <11 ng/ml. Sin embargo, no se demostró asociación alguna entre los niveles de adiponectina plasmática y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa a los 3 y 6 meses post-trasplante.

CONCLUSIÓN. En este estudio, la asociación entre los niveles de adiponectina plasmática y alteraciones en el metabolismo de la glucosa a 3 y 6 meses post-trasplante, fue inexistente. Consideramos que uno de los factores por los cuales no se ha documentado hasta el momento una asociación de esta naturaleza, reportada en otras poblaciones, pudiera estar vinculada al tiempo de seguimiento limitado y al número de pacientes evaluados.

No obstante, los niveles de adiponectina sérica pre-trasplante se asociaron con la calidad de la función del injerto a los 3 y 6 meses post-trasplante.



II. INTRODUCCIÓN

TRASPLANTE RENAL

El trasplante es la transferencia de un órgano (riñón), de un individuo a otro de la misma especie (alotrasplante). El trasplante renal (TR) es la cirugía que se emplea para reemplazar los riñones “afectados” por un sano (procedentes de donantes vivos o fallecidos).¹

El TR es sin duda, el mejor tratamiento sustitutivo para la Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Sin embargo, no todos los pacientes en diálisis son aptos para recibir un TR. Existen riesgos inherentes al trasplante que no pueden ser asumidos por pacientes con ciertas patologías, tales como: infecciones crónicas no resueltas, problemas cardíacos avanzados, antecedentes de neoplasias que no hayan cubierto el tiempo estipulado sin evidencia de actividad tumoral, ya que el riesgo de la intervención quirúrgica y el tratamiento posterior para evitar el rechazo superan a los posibles beneficios del trasplante.

1

Los donantes se clasifican de la siguiente manera: ²

Donante vivo relacionado: Familiar consanguíneo ó genéticamente relacionado.

Donante vivo no relacionado: Individuo no consanguíneo ó genéticamente relacionado.

Donante fallecido: Individuo con muerte cerebral pero con órganos vitales viables.

Por otro lado, el tratamiento a base de inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto, se toma cotidianamente y durante todo el tiempo que dure la vida funcional de los injertos.

La inmunosupresión se puede dividir en tres fases:

1. Inducción: utilización inicial de compuestos biológicos en forma de anticuerpos mono o policlonales y dosis más altas de los fármacos inmunosupresores que las que serán utilizadas en la etapa de mantenimiento).



2. Mantenimiento: tratamiento inmunosupresor que será administrado durante la vida funcional del injerto.
3. Tratamiento de rechazo agudo: administración de tratamiento, adicional a la inmunosupresión de mantenimiento, a base de dosis elevadas de metilprednisolona, anticuerpos policlonales, u otra modalidad terapéutica empleada dependiendo del tipo de rechazo agudo.^{1,2}

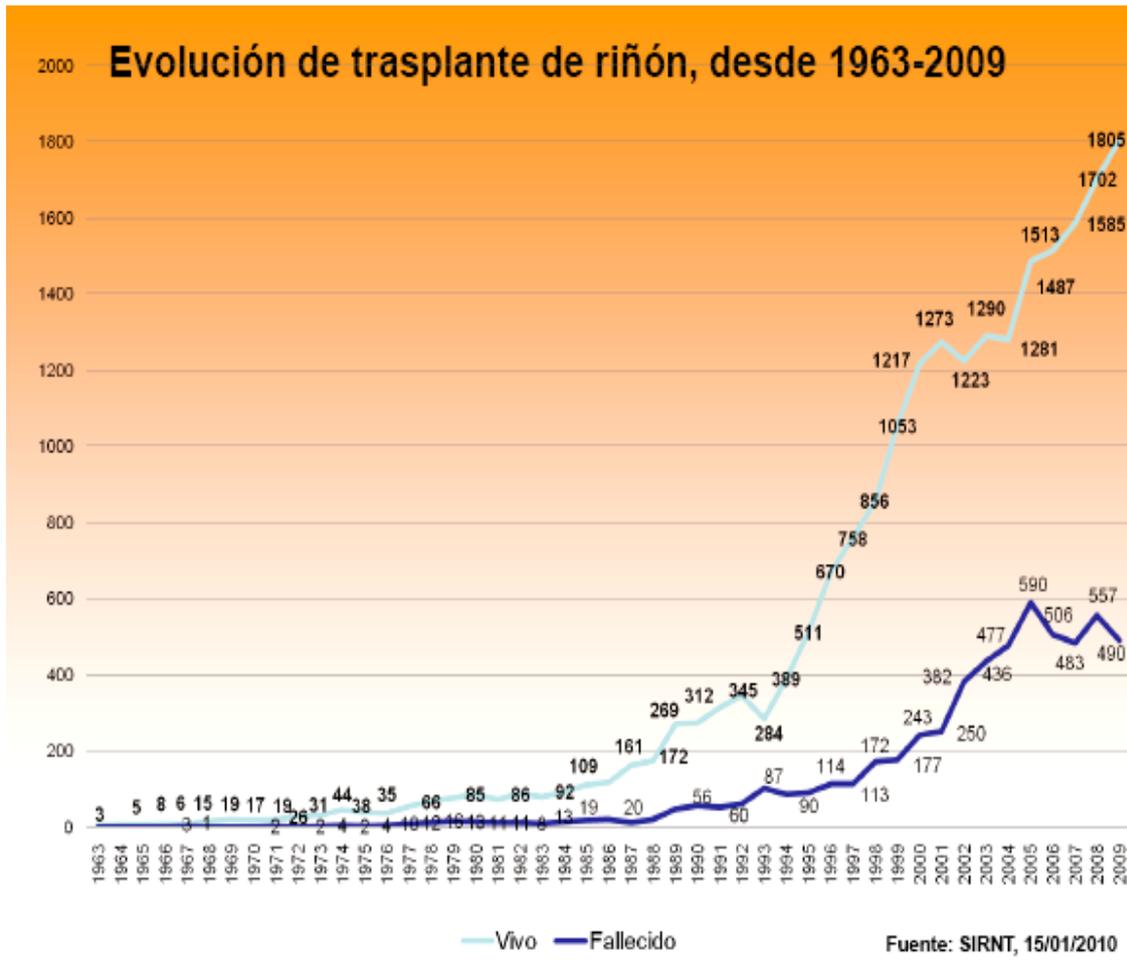


Fig. 1 TRASPLANTES RENALES EN MÉXICO

La actividad de trasplante renal en México ha mostrado un incremento progresivo, particularmente durante la última década. La proporción de riñones para trasplante de donante vivo: fallecido ha permanecido estable (75% vs. 25%).

Los resultados actuales de supervivencia de paciente e injerto a corto plazo han alcanzado cifras sin precedentes situándose por arriba de 90% a 12 meses, de acuerdo a estadísticas internacionales. Uno de los aspectos de mayor relevancia en la actualidad, en cuanto al cuidado de los receptores de trasplante renal, está centrado en detectar e incidir en los procesos que limitan los años de vida de los pacientes y la vida funcional de los injertos a largo plazo. Conforme a publicaciones internacionales, actualmente la principal causa de muerte de paciente receptor de trasplante renal con injerto funcional es de origen cardiovascular y la principal causa de pérdida de injerto a largo plazo involucra una constelación de factores inmunológicos y no inmunológicos, entre los que destacan, las alteraciones metabólicas. La reducción en factores de riesgo cardiovascular por ende, influirán positivamente en la extensión de vida de paciente e injerto.

El trasplante renal constituye el tratamiento de elección en la insuficiencia renal crónica avanzada. Estos pacientes presentan una elevada morbi-mortalidad cardiovascular con respecto a la población general, especialmente en pacientes con edades comprendidas entre los 25 y 50 años.³

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

Recientemente, se ha demostrado que la adiponectina está implicada en el desarrollo de diabetes mellitus y alteraciones del metabolismo de la glucosa post-trasplante renal. Además, el tratamiento inmunosupresor es un importante



factor de riesgo modificable que favorece la aparición de éstas en el post-trasplante renal.

DATOS EPIDEMIOLOGICOS Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

A lo largo de los años, la incidencia de DMPT y las alteraciones del metabolismo de la glucosa ha variado ampliamente (2-53%), debido a las distintas definiciones y a la ausencia de estudios de cohorte de seguimiento a largo plazo.

Bajo esta perspectiva, en una reunión de consenso internacional se acordó aplicar los criterios de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de DMPT⁵. De acuerdo a estos criterios, una glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl o una glucemia casual arriba de 200 mg/dl en dos diferentes ocasiones consecutivas reflejarían la existencia de DMPT. Sin embargo, en dicho consenso no se acordó implementar sistemáticamente la prueba de tolerancia a la glucosa (TTOG) para el diagnóstico de DMPT, lo que pudiera condicionar que exista una infraestimación en la incidencia real de estas alteraciones. Adicionalmente, no se conoce con certeza cuál es la verdadera incidencia de DMPT en el seno de la inmunosupresión actual. En estudios observacionales de cohortes ha sido referido que el riesgo de desarrollar DMPT se incrementa con el tiempo, pudiendo llegar a cifras de 24% en los primeros 3 años posteriores al trasplante.^{6,7}

Dos estudios españoles de corte transversal reportaron una prevalencia de AMG y DMPT que osciló entre 10 y 25% en pacientes con más de un año de seguimiento posterior al trasplante.^{8,9}

Un estudio multicentrico español, realizado en pacientes estables sin diabetes antes y después del trasplante, demostró que el 30% presenta alguna AMG. Por lo tanto, las AMG son frecuentes tras los primeros años del trasplante.¹⁰



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

Las AMG y por ende la diabetes mellitus han sido consideradas un factor de riesgo de primera magnitud para la supervivencia debido a sus efectos deletéreos sobre las estructuras cardíacas y vasculares. Los pacientes sometidos a un trasplante no podrían constituir una excepción. Estudios de cohorte de largo seguimiento realizados en población europea y americana han demostrado que los enfermos con diabetes mellitus antes y después del trasplante presentan una mayor morbi-mortalidad cardiovascular y pérdida de injerto que los sujetos no diabéticos.^{11,12}

Es posible que este incremento en la morbi-mortalidad se deba a un peor perfil metabólico y vascular en los enfermos con DM y DMPT, reflejado por un mayor grado de dislipidemia e hipertensión arterial, como se ha reportado en estudios observacionales.¹³ Al mismo tiempo, la recidiva de la nefropatía diabética en el injerto es un fenómeno frecuente que puede contribuir al deterioro de la función y a la pérdida precoz de éste.⁵ Adicionalmente, el deterioro de la función renal incrementa de manera significativa el riesgo cardiovascular.¹²

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA (AMG) POST-TRASPLANTE RENAL

El desarrollo de la AMG se ha asociado con múltiples factores de riesgo no modificables (edad >45 años, raza negra, factores genéticos) y modificables (inmunosupresión, infecciones virales, síndrome metabólico, etc.).¹⁴

El estudio DIRECT (*Dbetes Incidence after Renal transplantation: Neoral C2 monitoring versus Tacrolimus*) es un estudio multicentrico, internacional, aleatorizado, que tuvo como objetivo principal comparar la incidencia de DMPT según los criterios de la ADA en función del tipo de anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) utilizado en trasplantados renales *de novo*. Los resultados del estudio ponen de manifiesto que a los 6 meses del trasplante la incidencia de DMPT y glucemia basal alterada es significativamente menor en

los pacientes tratados con ciclosporina (26% ciclosporina frente a 33,6% tacrolimus; $p = 0,046$). El análisis a los 12 meses no encuentra diferencias en la incidencia de DMPT entre los dos grupos (32,7% ciclosporina frente al 39,4% tacrolimus; $p = 0,158$). Durante todo el año fue necesario un tratamiento hipoglucemiante (insulina y/o tratamiento con antidiabéticos orales) más intenso en el grupo de tacrolimus.^{15,16}

“Factores de riesgo para progresión de daño del injerto renal en pacientes con DM, DMPT, AMGPT”.

Se ha observado que si la hiperinsulinemia pre-trasplante renal persiste después de éste puede constituir un factor de riesgo independiente de hiperfiltración del injerto renal.¹⁷ El incremento en el filtrado glomerular puede generar proteinuria, la cual ha sido considerada un marcador precoz de DMPT, AMGPT y un factor de riesgo de pérdida de los injertos.¹⁸

La DMPT y AMGPT representan un modelo de diabetes tipo 2 acelerado por el concurso secuencial de la inmunosupresión. En un primer momento, los esteroides generarían resistencia a la insulina de manera dosis dependiente, en especial en presencia de otros factores de riesgo metabólicos.

Posteriormente se añadiría un defecto de secreción de la insulina tras la administración de fármacos inhibidores de la calcineurina, principalmente tacrolimus.¹⁶ Este último es un fármaco más diabetógeno que la ciclosporina (CsA), principalmente en presencia de otros factores de riesgo como la obesidad, raza negra, etc.²⁰

Un estudio aleatorizado en el que se compararon dosis bajas de tacrolimus y de CsA evidenció que tacrolimus fue más diabetógeno (27%) que el resto de las combinaciones farmacológicas.²¹ De acuerdo con el nivel de evidencia, los esteroides y el tacrolimus son fármacos más diabetógenos que la CsA, y es posible que los esquemas sin inhibidores de mTOR, en especial en presencia de los inhibidores de la Calcineurina, contribuyan a la aparición de las AMG posteriores al trasplante renal.²¹



ADIPONECTINA

Estructura, síntesis y regulación de la adiponectina

La adiponectina ha sido caracterizada de forma independiente por 4 grupos distintos y, por ello, es conocida con distintos nombres según su origen sea humano, apM1²⁰ y GPB28²⁰, o de ratón, Acrp30¹⁶ y adipoQ²¹. El locus del gen de la adiponectina humana (apM1) se localiza en el cromosoma 3q27.

La apM1 consta de 2 intrones y 3 exones que codifican para una proteína de 244 aminoácidos (247 aminoácidos en ratón) que consiste en 4 dominios: un péptido señal de 20 aminoácidos, una región N-terminal variable sin homología conocida, una región colágeno y un dominio globular C-terminal (ver figura2). La adiponectina de mamíferos sufre un proceso post-traduccional de hidroxilación y O-glucosilación.²²

Existen receptores celulares sobre los que actúa la adiponectina, con una estructura bastante parecida entre sí: AdipoR1Y AdipoR2. El AdipoR1 abunda en el tejido muscular y estimula la activación del PPAR, de la AMP cinasa, la captación de glucosa y la β oxidación.²³

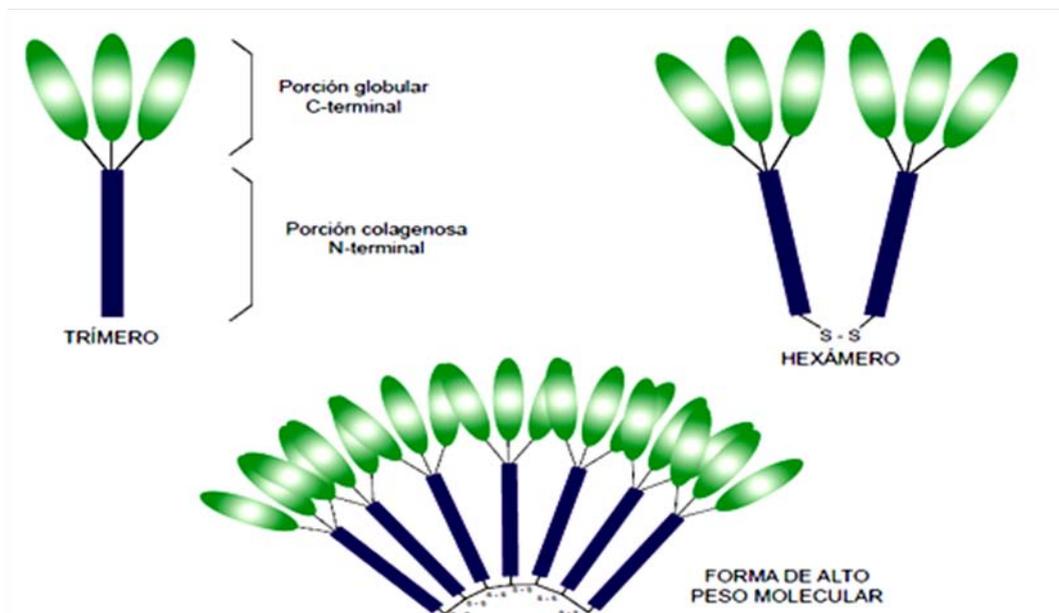
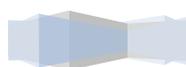


Figura 2. Estructura de la adiponectina



La expresión de AdipoR2 es mayor en hígado y comparte con AdipoR1 la activación del PPAR, de la AMP cinasa, la captación de glucosa y la oxidación, además promueve el atrapamiento de especies reactivas de oxígeno (Figura 3).²⁴

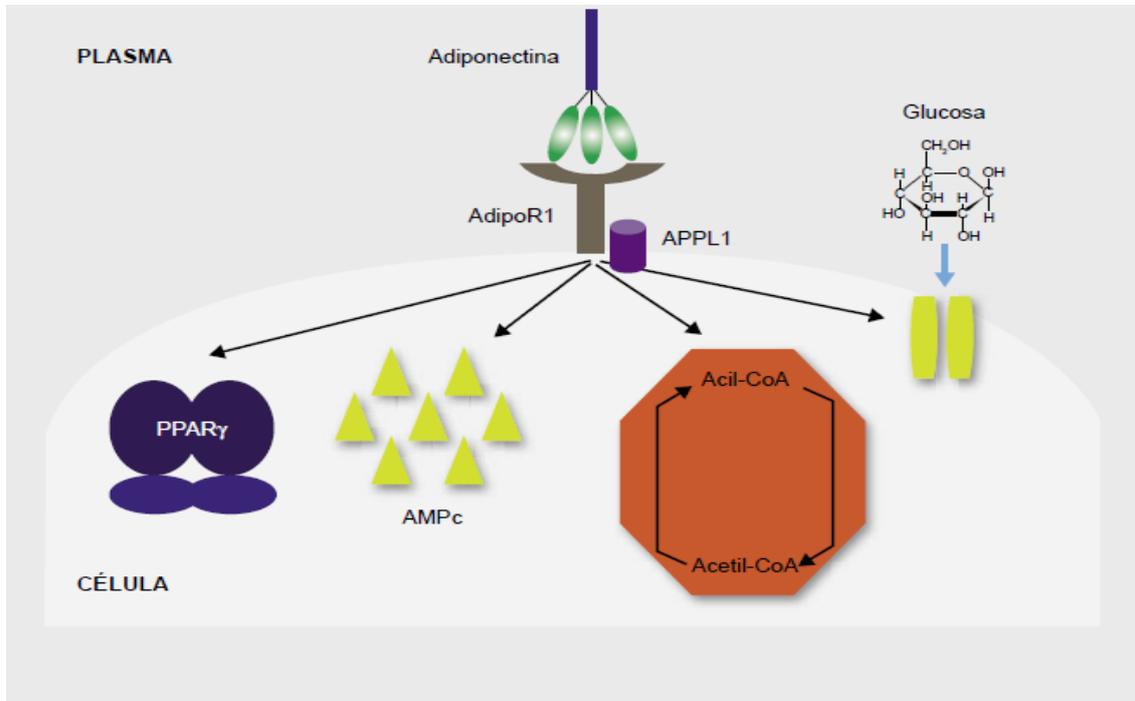


Figura. 3 Mecanismo de acción celular de la adiponectina

Revista Española de Obesidad Vol.7 Num.3 Mayo-Junio2009 (128-134).

Se ha establecido que la adiponectina tiene efectos sobre el endotelio vascular. Dado que la arterioesclerosis se considera un fenómeno inflamatorio endotelial, podría postularse que un aumento en sus valores plasmáticos retrasaría la aparición de enfermedad coronaria al reducir la Interleucina 6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral (TNF α).²⁵

Por otro lado, es conocido que la hipoadiponectinemia se relaciona con una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a través del aumento de la resistencia a la insulina. Existe una relación inversa con el índice de masa corporal.

Adicionalmente, la adiponectina tiene otros efectos biológicos tales como el incremento en la síntesis de óxido nítrico (NO) endotelial mediante estimulación de la NO sintetasa, con disfunción endotelial cuando sus concentraciones circulantes están reducidas.²⁶ También reduce la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y potencia el aclaramiento lipídico en estudios basados en modelos animales.^{27,28} (Figura 4).

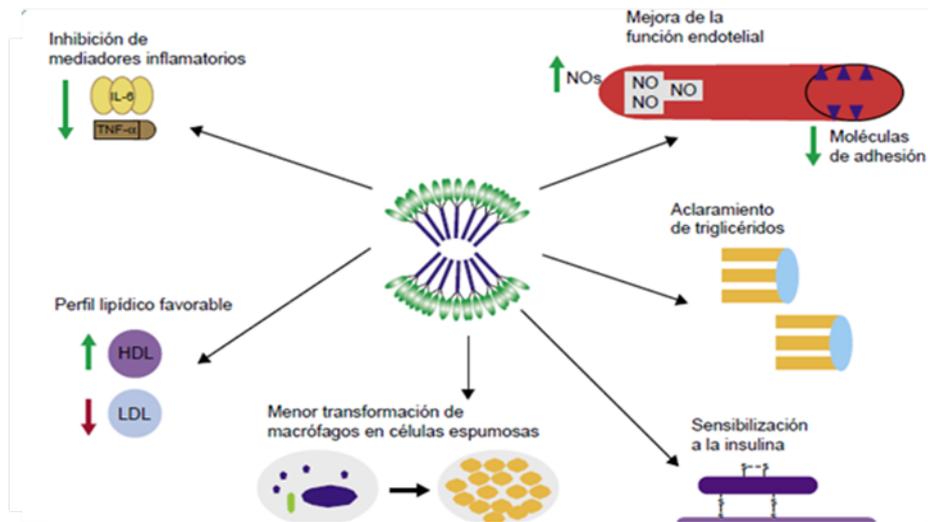
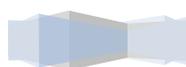


Figura4. Efectos biológicos de la adiponectina. HDL: lipoproteína de alta densidad; IL-6: Interleucina 6; LDL: lipoproteína de baja densidad; Nos: óxido nítrico sintetasa; TNF α : factor de necrosis tumoral α .

Revista Española de Obesidad Vol.7 Num.3 Mayo-Junio2009 (128-134).

En este contexto, la asociación con factores de riesgo cardiovascular puede presentarse de manera directa, indirecta o inversa. (Figura..5)



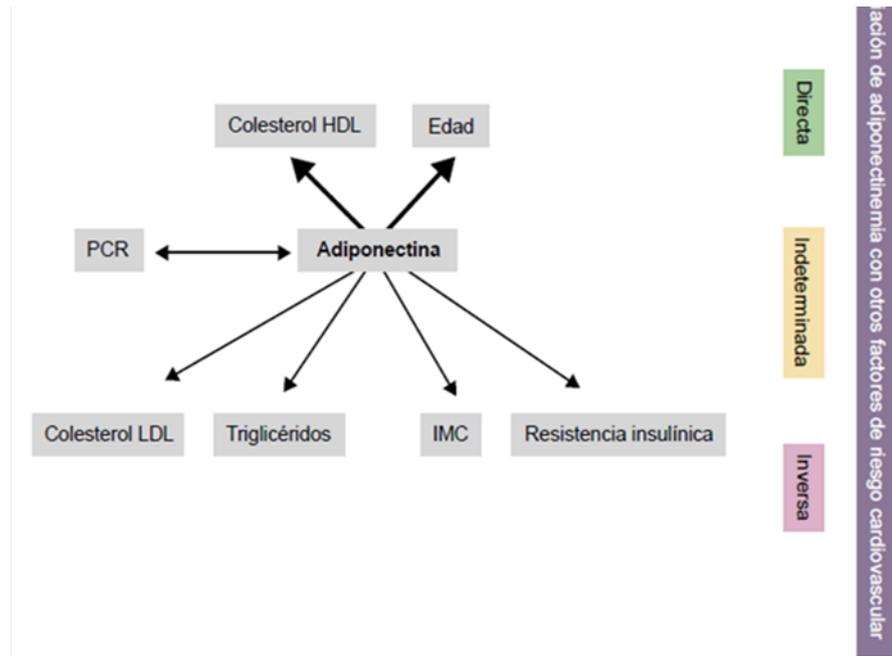


Figura.5 Asociación de adiponectina con otros factores de riesgo cardiovascular. IMC : índice de masa corporal; PCR proteína C reactiva.

Revista Española de Obesidad Vol.7 Num.3 Mayo-Junio2009 (128-134).



Existen diversos factores que pueden afectar las concentraciones plasmáticas de adiponectina, las cuales se presentan en el Cuadro 1.

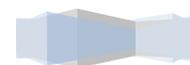
Cuadro 1

FACTORES QUE AFECTAN A LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE ADIPONECTINA EN HUMANOS

FACTOR	CONCENTRACIÓN DE ADIPONECTINA
Obesidad	↓
Sexo	↓(varones), ↑ (mujeres)
Etnia (caucásicos) / ↓(indoasiáticos)	↓ (caucásicos) / ↑ indoasiáticos)
Ritmo circadiano ↓ (noche)	↓ noche
Pérdida de peso por:	
Dieta	↑
Bypass gástrico	↑
Tamaño de los adipocitos	↓
Resistencia a la insulina	↓
Diabetes tipo 2	↓
Enfermedad coronaria arterial	↓
Diabetes gestacional	↓
Tratamiento con TZD	↓
TNF- α , IL-6	↓
Catecolaminas	↓
Glucocorticoides	↓
TZD: tiazolidinedionas; TNF- α ; IL-6:	↓
Catecolaminas	↓
Glucocorticoides	↓

TZD:tiazolidenedionas; TNF: ↓ factor de necrosis tumoral↓ ; IL6: Interleucina 6↓

Med Clin (Barc).2005;124(10):388-95



Si bien se desconoce el proceso catabólico que sigue la adiponectina plasmática, se ha sugerido que el riñón estaría implicado en éste, pues los pacientes con insuficiencia renal grave presentan un notable aumento de esta proteína en el plasma.^{29,30}

Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC) y al porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 y en la enfermedad coronaria.

Los niveles plasmáticos de adiponectina están reducidos en presencia de un aumento en la obesidad visceral y correlaciona estrechamente con el grado de resistencia a insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.³¹



Cuadro 2

ALTERACION DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa

CATEGORIA DIAGNOSTICA	GLUCEMIA BASAL (mg/dl)	GLUCEMIA AL AZAR (mg/dl)	GLUCEMIA TRAS UNA TTOG (mg/dl)
Normal	≤ 100	-----	≤140
Tolerancia alterada a la glucosa	-----	-----	140 – 199
Glucemia basal alterada	100 – 125	-----	-----
Diabetes Mellitus	≥ 126	≥ 200 junto a sintomatología de	≥ 200

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care 28 (suppl1):S37-S.

TRASPLANTE RENAL/DIABETES / NIVELES SERICOS DE ADIPONECTINA

En receptores de trasplante renal se ha observado que las bajas concentraciones de adiponectina predicen el desarrollo de diabetes mellitus y alteraciones del metabolismo de la glucosa post-trasplante renal³², de forma tal que por cada $\mu\text{g/ml}$ que disminuye la adiponectina en suero se incrementa un 13% el riesgo de de desarrollar diabetes post-trasplante. Los niveles séricos de adiponectina pueden ser útiles para analizar la resistencia a la insulina porque se correlacionan inversamente con el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y con el índice de masa corporal. Se ha observado además que los pacientes que desarrollan diabetes post-trasplante tienen niveles más bajos de adiponectina en suero después del año, lo cual hace pensar que los niveles altos pre-trasplante constituyen un factor protector para el desarrollo de esta complicación y de esta forma disminuyen el incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular.³²



III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la encuesta nacional de salud (ENSANUT) demostró que la prevalencia de DM es de las más altas a nivel mundial; por diagnóstico previo, en los adultos de 20 años o más para el Distrito Federal fue 8.9%, siendo mayor en mujeres (9.1%) que en hombres (8.9%). Para el grupo de edad de 60 años o más esta prevalencia fue de 26.7%, de tal manera que somos una población de muy alto riesgo para desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Si bien existen diferentes factores que predisponen a una persona a desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa, el paciente con trasplante renal, es especialmente susceptible a dichas alteraciones, ya que recibe múltiples medicamentos que favorecen la aparición de esta condición aunado a la carga genética que ya tiene; estas alteraciones tienen efectos deletéreos en el pronóstico de la función del injerto renal.

Actualmente se le ha dado mucho peso al efecto que puede tener la adiponectina sobre el desarrollo de Diabetes Mellitus post-trasplante renal, sin embargo, hasta el momento, no existen estudios en la población mexicana de receptores de trasplante renal que puedan esclarecer el papel que tienen los niveles plasmáticos de adiponectina en el desarrollo de dicha alteración en el contexto de pacientes con una carga genética muy alta que pudiera limitar la influencia de la adiponectina.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Cuál es la asociación entre el desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa con los niveles plasmáticos de adiponectina en los pacientes adultos receptores de trasplante renal, a los 3 y 6 meses post-trasplante en pacientes atendidos en el INNSZ?



IV.- JUSTIFICACIÓN

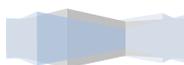
Si se demostrara que la adiponectina es un marcador precoz del desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa, sería posible identificar al grupo de sujetos receptores de trasplante renal de mayor riesgo, lo que permitiría implementar estrategias de manejo y esquemas de inmunosupresión que ayudarían a disminuir el riesgo de dicho trastorno metabólico y las enfermedades cardiovasculares derivadas de las mismas.

V.- HIPÓTESIS

Los sujetos adultos receptores de trasplante renal que tengan concentraciones de adiponectina bajas ($<11\text{ng/ml}$) tendrán mayor riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa a los 3 y 6 meses post-trasplante renal comparados con aquellos que tengan concentraciones altas ($\geq 11\text{ng/ml}$).

VI.-OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación de los niveles plasmáticos de adiponectina y la alteración del metabolismo de la glucosa en pacientes adultos receptores de trasplante renal a los 3 y 6 meses post-trasplante, atendidos en el INCMNSZ.



VII. MATERIAL

6.1 Diseño del Estudio:

Cohorte prospectiva.

6.2 Universo de estudio:

Receptores adultos de trasplante renal sin diagnóstico de Diabetes Mellitus y sin obesidad pre-trasplante. Se llevarán a cabo 3 determinaciones de adiponectina: la primera en la etapa pre-trasplante inmediata; la segunda, en la etapa en que la función del injerto renal se encuentre estabilizada (2-3 meses post-trasplante), y la final, a los 6 meses post-trasplante, en pacientes receptores de trasplante renal en el INNSZ.

6.3 Muestra de estudio, cálculo del tamaño de muestra:

$p_1=0.60$
 $p_0=0.20$
 $e=0.90$

$$n = \frac{Z\alpha^2 \left(\frac{1-p_1}{p_1} + \frac{1-p_0}{p_0} \right)}{\ln(1-e)^2} = \frac{Z\alpha^2 \left(\frac{1-0.6}{0.6} + \frac{1-0.2}{0.2} \right)}{\ln(1-0.5)^2} = 37.31$$

Se necesitan 38 pacientes para el estudio.

6.4 Lugar de Realización: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

6.5 Periodo de Estudio: Marzo de 2009 a Febrero de 2011.



6.6 CRITERIOS

6.6.1 Criterios de Inclusión

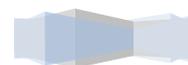
- 1) Edad entre 18 y 60 años.
- 2) Ambos sexos
- 3) Pacientes que acepten participar en el protocolo y firmen consentimiento informado.
- 4) Ser receptor de un trasplante renal *de novo*.
- 5) Pacientes con glucosa en ayunas ≤ 126 mg/dl.
- 6) Pacientes con IMC ≤ 30
- 7) Tratamiento inmunosupresor a base de Tacrolimus, Prednisona y Micofenolato de Mofetilo.

6.6.2 Criterios de Exclusión

- 1.- Uso de fármacos que alteren las concentraciones de adiponectina (tiazolinedionas, biguanidas y sulfonilureas), durante las seis semanas previas a las tomas de muestras.
- 2.- Pacientes del sexo femenino que se encuentren en tratamiento con Estrógenos, ya que estos influyen los niveles de Adiponectina.
- 3.- Antecedentes de Diabetes Gestacional.

6.6.3 Criterios de Eliminación

1. Paciente receptor de trasplante con cambio de inmunosupresión ≤ 3 meses.
2. Paciente que durante el estudio curse con embarazo.
3. Pacientes que fallezcan antes de completar las mediciones.
4. Aquellos que retiren su consentimiento



VIII. MÉTODOS

7. Recolección y manejo de las muestras:

7.1 Sangre periférica:

El único estudio de laboratorio, fuera de los realizados de rutina durante el seguimiento de los pacientes receptores de trasplante renal, fue la medición de los niveles plasmáticos de adiponectina, para lo cual se recolectaron 10 mL de sangre periférica en tubos con anticoagulante (EDTA), con 12 horas de ayuno, 24 horas previo a la cirugía, a los 2-3 meses post-trasplante, etapa en que la función renal se encuentra estabilizada y a los 6 meses post-trasplante renal. La punción venosa no representó riesgos para el paciente ó éstos fueron mínimos.

Las muestras de sangre con EDTA fueron centrifugadas a temperatura ambiente, a 8 500 G por 10 minutos; se tomó el plasma para la realización de alícuotas y se almacenaron a -70°C hasta el momento de su análisis.

Los niveles de adiponectina en ayunas se determinaron mediante el uso de la técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) específico para esta proteína (Human adiponectin ELISA Kit, B-Bridge, Cat #k1001-1), esta técnica utiliza una enzima como marcador para medir la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Todas las muestras fueron diluidas 1:200 en un rango efectivo de 0.2-40 µ/ml.

La información se recaudó mediante la utilización de una hoja de vaciado de datos, que incluyó los datos de identificación (sexo, edad) y las correspondientes variables a evaluar con sus respectivas unidades de evaluación y escala) de cada paciente, con el número de registro asignado en el INCMNSZ. Las variables cualitativas se presentaron con las categorías predeterminadas y las variables numéricas se presentaron en dígitos de acuerdo con la escala pre-estipulada.

La inconsistencia de datos se resolvió mediante consulta de aclaración de la historia clínica fuente.



VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDIDAS CATEGORICAS Y TIPOS DE VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Alteración del metabolismo de la glucosa	Glucemia por arriba del valor ≥ 100 mg/dl y \leq de 126 mg/dl.	1=normal	Normal ≤ 100 mg/dl
		2=alteración del metabolismo de la glucosa	Glucemia basal alterada 100-125 mg/dl
		3=DM	Diabetes ≥ 126 mg/dl

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDIDAS CATEGORIAS Y TIPO DE VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Proteína circulante (ADPN) adiponectina	Proteína circulante de 30 KDa codificada por el Gen AMP1 localizada en el cromosoma 3q27, secretada por los adipocitos.	$\mu\text{g/dl}$ cuantitativa continua	Valor obtenido por una muestra venosa sanguínea



VARIABLES CONFUSORAS

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDIDAS, CATEGORIAS Y TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Tratamiento Inmunosupresor	Fármacos que suprimen la respuesta natural de sistema inmune del organismo	ng/dl Nominal	Se obtendrá a través del interrogatorio directo con el paciente al que se le preguntará el tipo y dosis del inmunosupresor.
Creatinina sérica	Nivel sérico de creatinina	mg/dl Cuantitativa continua	Niveles séricos de creatinina que el paciente tenga pre trasplante, a los 3 y 6 meses post-trasplante.
Tasa de filtrado glomerular (TFG)	La función renal cuantificada como tasa del filtrado glomerular.	ml/min cuantitativa continua	La función renal cuantificada por medio de la fórmula MDRD (modified diet of renal disease).



VARIABLES ANTECEDENTES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDIDAS CATEGORICAS Y TIPOS DE VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años cumplidos	Tiempo transcurrido del nacimiento hasta el momento del estudio según declare el paciente.
Sexo	Constitución biológica a la que pertenece una persona	Cuantitativa nominal 2 categorías: 1=masculino 0=femenino	Fenotipo del paciente por género
Antecedentes heredo-familiar	Conjunto de hechos o vicisitudes de la vida del enfermo acaecidas entre su nacimiento y en el momento que asiste.	Cuantitativa nominal dicotómica: Si=1 No=0	Se obtendrá a través del interrogatorio directo con el paciente al que se le preguntara la presencia o ausencia del antecedente.



X.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva. Los datos se reportaron en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov determinamos que los datos tenían distribución normal. Para evaluar la asociación entre niveles de adiponectina y glucosa plasmática con comparaciones entre 2 grupos independientes, utilizamos Chi cuadrada para las variables categóricas y T de Student o U de Mann Whitney, para variables continuas. Consideramos significancia estadística una $P < 0.05$. El análisis de los datos fue realizado en el paquete estadístico de SPSS versión 17.0 para Windows.



XI.- FACTIBILIDAD

Existieron los pacientes suficientes en el INCMNSZ para el tamaño de la muestra que se calculó.

El seguimiento continuo de estos pacientes permitió la detección de eventos secundarios, así como de mejorías en las áreas evaluadas. En caso de complicaciones, el personal médico determinó los tratamientos necesarios y factibles dentro de la misma Institución.

XII.- ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto se realizó cumpliendo con las buenas prácticas clínicas, los lineamientos estipulados en la declaración de Helsinki (2008) y de la Conferencia Internacional de Armonización para Investigación en humanos. Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento informado. Se respetó la confidencialidad de la información de los pacientes. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Institucional.

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación (2008), para la salud conforme al artículo 17, este protocolo se consideró como investigación con riesgo mínimo.

Especificación de los costos que la investigación generada para los sujetos en el estudio y los incentivos que se ofrecieron.

Los estudios que no formaron parte del seguimiento habitual de los pacientes fueron realizados sin cargo para el paciente. No se contempló ningún tipo de incentivo para alentar la participación de estos sujetos en el estudio.



XIII RESULTADOS

El estudio realizado fue una cohorte de sujetos sometidos a un trasplante renal *de novo*, sin diabetes mellitus seguidos durante 6 meses, con un consentimiento informado de cada participante. Durante este tiempo se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión tomando 41 pacientes del INCMNSZ. Sus características demográficas se presentan en el cuadro 3.

Cuadro 3

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

Variables	TOTAL n=(41) %
Edad (años)	31.7 ±12.8
Sexo F/M	19(46.3)/22(53.5)
Tipo de donador:	
VR	27 (66%)
VNR	9(22%)
Fallecido	5(12%)
Haplotipos:	
0	15(36.7%)
1	23(56.1%)
2	3(7.3%)
Terapia de reemplazo renal:	
No terapia	4(9.8%)
Hemodiálisis	12(29.2%)
Diálisis peritoneal	18(43.9%)
Ambas	7(17.1%)
Tipo de inducción:	
Daclizumab	14
Basiliximab	20
Timoglobulina	4
Antecedentes Heredo-familiar	
	22(53.7%)
Antecedentes DM	
Antecedentes HAS	32(78%)
Antecedentes Dislipidemias	23(56.1%)
Antecedentes obesidad	24(58.5%)

F:femenino; M:masculino; VR: vivo relacionado; VNR: vivo no relacionado; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica.



Cuadro 4

FRECUENCIAS DE LA ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Clasificación de la alteración del metabolismo de la glucosa	Pre-Tx n= (41)	3 meses post-Tx n= (41)	6 meses post-Tx n=(41)
Normal ≤ 100 mg/dl	29(70.7)	32(78)	32(78)
Alteración de la glucosa 100-125 mg/dl	12(29.3)	8(19.5)	8(19.5)
Diabetes mellitus ≥ 126 mg/dl	0	1(2.5)	1(2.5)
Glucosa (mg/dl)	96.36 \pm 14.16	90.95 \pm 16.74	91.39 \pm 17.20

Los datos se presentan como promedio \pm D.E, frecuencias y porcentajes.

Los niveles de glucosa pre-trasplante tuvieron un rango de 74-125 mg/dl con un promedio de 96.36 \pm 14.16 mg/dl. Los pacientes incluidos en el estudio se clasificaron con glucosa normal y alteración del metabolismo de la glucosa.

La glucemia post-trasplante presentó un rango de 65 a 130 mg/dl a los 3 meses, con un promedio de 90.95 \pm 16.74 mg/dl y a los 6 meses estas cifras mostraron un rango de 54-149 mg/dl con un promedio de 91.39 \pm 17.20 (cuadro 4)

Acorde a la clasificación de la American Diabetes Association, en la etapa pre-trasplante, 29/41 (70.7%) pacientes presentaron cifras de glucosa normal y 12/41 pacientes (29.3%) tenían alteración en el metabolismo de la glucosa (AMG). A los 3 y 6 meses post-trasplante 32/41 (78%) pacientes mostraron cifras normales de glucosa; 8/41 (19.5%) tuvieron cifras consistentes con AMG y solamente 1/41 (2.5%) pacientes desarrolló diabetes mellitus durante el seguimiento.



Cuadro 5

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS BASALES DE ADIPONECTINA CON VARIABLES CUANTITATIVAS PRE-POST TRASPLANTE RENAL.

VARIABLES	NIVELES DE ADIPONECTINA (<11ng/ml) n=4	P (<11ng/ml)	NIVELES DE ADIPONECTINA (≥11ng/ml) n=37	P (≥11ng/ml)
Cintura(cm)				
pre-Tx	86.75±3.86	0.810	82.91±±14.91	0.592
post-Tx	85.75±8.77		83.81±12.92	
IMC pre-Tx	25.21±0.54	0.474	23.08±3.79	0.379
post-Tx	24.71±0.99		23.42±3.10	
TFG pre-Tx	6.24±4.91	0.034	10.19±14.02	0.000
post-Tx	75.50±37.79		80.84±19.05	
CrS(mg/dl)pre-Tx	10.95±5.62	0.037	10.50±4.65	0.000
post-Tx	1.51±0.41		1.10±0.29	
Glucosa(mg/dl) pre-Tx	92.50±16.6	0.678	98.43±18.40	0.110
post-Tx	90.25±20.15		90.86±17.02	

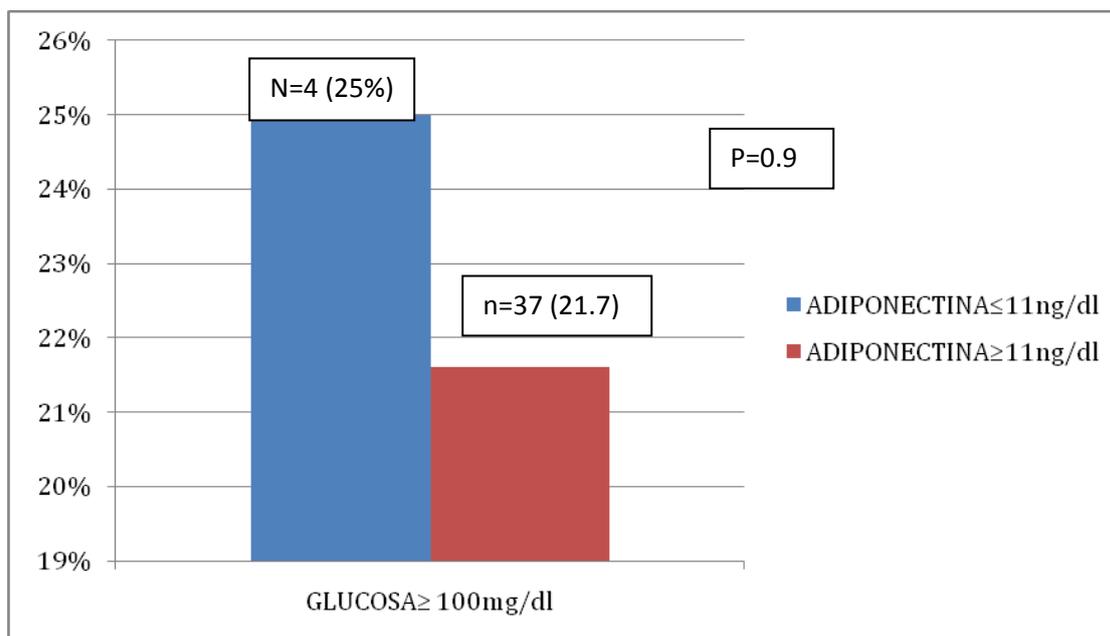
CrS: creatinina sérica; TFG: tasa de filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal; preTx: pre-trasplante.

Los sujetos que mostraron niveles plasmáticos de adiponectina <11ng/ml en la etapa pre-trasplante, tenían: > edad, > circunferencia de cintura e IMC. Aquellos pacientes con adiponectina pre-trasplante ≥11ng/ml tuvieron significativamente mejores parámetros de función del injerto a 3 y 6 meses, medidos mediante tasa de filtrado glomerular calculada por ecuación MDRD

(Modification of Diet in Renal Disease) y menores cifras de creatinina sérica, comparados con los pacientes que tuvieron adiponectina pre-trasplante <11ng/ml; este hallazgo se mantuvo al analizar la función del injerto con los niveles de adiponectina a los 3 y 6 meses post-trasplante. El análisis univariado incluyendo edad, peso y género del receptor, tipo de donante, antecedente de disfunción temprana del injerto, de rechazo agudo, niveles en sangre de tacrolimus y dosis acumulada de esteroides, no mostró diferencias para TFG ≥ 70 ó <70 ml/min. Por otro lado, cabe destacar que no se demostró asociación alguna entre los niveles de adiponectina plasmática y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa a los 3 y 6 meses post-trasplante (cuadro 5).

GRAFICA 2

NIVELES DE ADIPONECTINA PRE-TRASPLANTE Y NIVELES DE GLUCOSA A LOS 6 MESES POST-TRASPLANTE RENAL.



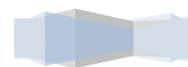
En la gráfica 2 se presenta la frecuencia de sujetos con glucosa alterada a los 6 meses post-trasplante renal en relación con las concentraciones de adiponectina <11 ng/dl \geq 11ng/ml y se observó que los sujetos con adiponectina <11ng/ml tiene mayor frecuencia de AMG, sin alcanzar significancia estadística.

XIII. DISCUSIÓN

Este estudio es el primero que se realiza en México para conocer la posible asociación entre los niveles plasmáticos de adiponectina y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, en periodos pre-establecidos, durante la evolución pre y post-trasplante renal.

Los resultados derivados del análisis de esta cohorte de 41 sujetos establecen que la posible asociación propuesta, fue nula hasta los 6 meses post-trasplante. Los posibles factores involucrados pudieran estar vinculados precisamente a la corta extensión del seguimiento y al número de pacientes evaluados. En este sentido, estudios observacionales de cohortes señalan que el riesgo de desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus post-trasplante renal se incrementa con el tiempo, pudiendo llegar a cifras del 24% en los primeros 3 años posteriores al trasplante²⁰. En la génesis de estas AMG se ha sugerido un efecto dosis-dependiente y tiempo de exposición a los fármacos inmunosupresores con potencial diabetógeno, comúnmente utilizados en esta población de pacientes. Este factor farmacológico se sumaría a los riesgos genéticos inherentes para el desarrollo de AMG.

Ha sido demostrado que la hipoadiponectinemia se relaciona con una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a través del aumento de la resistencia a la insulina. Al respecto, es de interés señalar que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio (37/41) tenían niveles de adiponectina pre-trasplante considerados altos (≥ 11 ng/ml) y que estos mismos pacientes se mantuvieron con cifras ≥ 11 ng/ml en las determinaciones efectuadas a los 3 y 6 meses postrasplante, de forma tal que este factor pudo haber estado actuando como protector vs el desarrollo de AMG y diabetes mellitus. La evolución de los niveles plasmáticos de adiponectina a 3 y 6 meses post-trasplante en los sujetos que tenían cifras pre-trasplante < 11 ng/ml, siguieron el mismo patrón, dicho de otra forma, estos cuatro pacientes persistieron con cifras < 11 ng/ml. Aún en ausencia de demostración en este estudio de una asociación entre los niveles plasmáticos de adiponectina y AMG, no deja de



resultar interesante que la frecuencia de sujetos con glucosa alterada (≥ 100 mg/dl) a los 6 meses post-trasplante renal fue mayor en los sujetos con adiponectina <11 ng/ml.

Un hallazgo interesante de este estudio concierne a las diferencias observadas en la función renal acorde a los niveles plasmáticos de adiponectina. Los pacientes con adiponectina pre-trasplante ≥ 11 ng/ml tuvieron significativamente mejores parámetros de función del injerto a 3 y 6 meses postrasplante. No se encontraron otros factores en el análisis univariado que pudieran haber estado favoreciendo esta diferencia.

Los mecanismos para explicar esta mejor preservación de la función renal, supeditados a las concentraciones de adiponectina plasmática, nos remiten a proponer que esta proteína pudiera estar actuando como “protector” del endotelio vascular del injerto a través de los múltiples mecanismos de acción que le han sido atribuidos, tales como la reducción de IL-6 y de TNF α , reducción en moléculas de adhesión endoteliales, incremento en la síntesis de óxido nítrico endotelial mediante estimulación de la NO sintetasa, entre otros ().

Los factores implicados en la evolución y supervivencia del injerto renal a largo plazo son múltiples y tienen en su haber una constelación de factores inmunológicos y no inmunológicos, muchos de ellos causando daño al endotelio vascular durante el proceso evolutivo. De esta forma, cualquier efecto protector que sobre el endotelio del injerto pueda existir estarían proporcionando un beneficio en la prevención del daño crónico impuesto por múltiples factores. Resultaría por demás interesante extender la observación de este grupo de estudio para conocer a mas largo plazo si la evolución del injerto renal persiste con ventajas funcionales y si éstas continuando estando relacionadas con la persistencia de los niveles de adiponectina.



XIV CONCLUSIONES

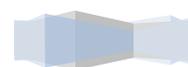
En este estudio, la asociación entre los niveles de adiponectina plasmática y alteraciones en el metabolismo de la glucosa a 3 y 6 meses post-trasplante, fue inexistente. Consideramos que uno de los factores por los cuales no se ha documentado hasta el momento una asociación de esta naturaleza, reportada en otras poblaciones, pudiera estar vinculada al tiempo de seguimiento limitado y al número de pacientes evaluados.

No obstante, los niveles de adiponectina sérica pre-trasplante se asociaron con la calidad de la función del injerto a los 3 y 6 meses post-trasplante.

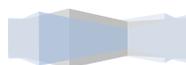


BIBLIOGRAFÍA

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (5 Suppl 3):112-9.
2. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Trasplantation* 2007; 83:1027-34.
3. Davidson J, Wilkinson a Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 Interntional consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. *Trasplantaation* 2003;75(10 Suppl):SS3-24
4. Kasiske BL, Synder JJ, Gilbertson D, Matas AJ Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am Transplant* 2003;3:178-85.
5. Cosio FG, Kudva Y, Van der Velde M, et al New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67: 2415-21.
6. Burroughs TE, Swindle JP, Salvalaggio PR, et al. Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. *Transpalntation* 2009;88:367-73.
7. González-Posada Jm, Hernández D, Bayés Genís B, Garcia Pérez J, Rivero Sánchez M, Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol DialTranspalnt* 2004;19(Suppl3);iii57-61.
8. Martíenez .Castelao A, Hernández D, Pascual J, et al. Investigators of the HIGLU study. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional. *Transpalnt Proc* 2005;37:3813-6.
9. Delgado P, Díaz JM, Silva I, et al Unmasking glucose metabolismalterations in stable renal transplant recipients: a multicenter study Cñin *J Am Soc Nephrol* 2008;2:808-13.
- 10.Hjemesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onse post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:588-95.
- 11.Cole EH,Johnston O, Rose CI, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant greft and patient survival *Clin J AmSoc Nephrol* 2008;3:814-21.



12. González-Posada JM, Hernández D, Genis BB, et al, for the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant* 2006;20:650-8.
13. Gilbert RE, Connelly K, Kelly DJ, Pollock CA, Krum H. interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:193-208.
14. Alvarez A, Fernández J, Porrini E et al. Carotid the role of pediatric glucose homeostasis alterations *Transplantation* 2007;84:870-5.
15. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation* 2008;85(8):1133-8.
16. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(2):416-22.
17. Wyzgal J, Paczek L, Ziolkowski J, et al. Early hyperglycemia after allogenic kidney transplantation. *Ann Transplant* 2007;12(1):40-5.
18. Robert W. Schrier. *Nefrology* 5ta. Ed. Denver, Colorado, USA. 2001.
19. Alberú J. *Trasplante renal*. Publicaciones Permanyer, Ed. Para México 2008.
20. Vicenti F, Friman S, Schvemann t, et al. Results of an International, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with ciclosporine versus tacrolimus. *Am J Trasplant* 2007, 7: 1506-14.
21. Lauzurica R, et al SEN 2008 – oral 477.
22. Wong GW, Wang Hug C et al. A family of Acrp30/Adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Nat/Acad Sci USA* 2004; 101 10302-10307.
23. Sindelar DK, Havel PJ, Wilkinson CW et al. Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. *Diabetes* 1999; 48 1275-1280.
24. Simha U, Szczeplak LS, Wagner AJ et al. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy *Diabetes Care* 2003; 26: 20-35.
25. Scherer PE, Williams S, Fogliano, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes *J Biol. Chem* 1995; 270: 26746-27749.



26. Davidson J, Wilkinson AH, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003;7:SS3-24.
27. HV E, Liang, P, Spregelman BM. AdipoQ is a novel Adipose-specific gene dyserogulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271:10697- 10703.
28. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S38-S48.



ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

El departamento de Trasplantes en conjunto con el departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral lleva a cabo un estudio denominado **“Asociación de los niveles plasmáticos de adiponectina con el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa pre-trasplante renal a los 3 y 6 meses, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**, el cual es aplicable a todos los pacientes que serán trasplantados en Instituto Nacional. Este estudio tiene la finalidad de asociar el desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa post-trasplante con especial atención al papel de la hormona llamada adiponectina.

Actualmente se conoce que el tejido adiposo también produce hormonas como la leptina y la adiponectina. Esta última parece proteger contra el desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa. Los pacientes con trasplante renal tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus, tanto por la presencia de factores hereditarios como por el efecto de fármacos que obligadamente deben tomar para evitar un rechazo del injerto.

Para este estudio, se le tomará muestras de sangre para medir la hormona ya referida y no tendrá ningún costo para usted. También le realizaremos unas preguntas acerca de sus antecedentes familiares y otras variables clínicas. Las únicas molestias que tendrá serán de la toma de muestras de sangre. Si durante el estudio se le detecta alguna alteración metabólica que amerite cambio en el tratamiento, se les harán los ajustes necesarios o se enviará al especialista que corresponda cuando salga de nuestra competencia. Ningún paciente recibirá remuneración económica alguna por participar.

El único estudio de laboratorio, fuera de los de rutina en el seguimiento de los pacientes trasplantados, será la medición de adiponectina, para lo cual se requiere una muestra de sangre periférica (10 ml) en un tubo con EDTA, con 12 horas de ayuno. Se harán las determinaciones de adiponectina a los tiempos referidos. La punción venosa no representa riesgos para usted. La determinación de adiponectina se realizarán 3 determinaciones (pre-trasplante, a los 2-3 meses y los 6 meses pos-trasplante).

Su participación en este estudio es **COMPLETAMENTE VOLUNTARIA** y en caso de no participar en el mismo, usted continuará su vigilancia dentro del hospital como cualquier otro paciente trasplantado. No se tomará ningún tipo de represalias ni condicionamientos en su atención posterior. Incluso una vez firmado el consentimiento, usted puede decidir no continuar dentro del mismo en el momento que usted lo desee.

La información que se genere de este estudio será manejada confidencialmente. Solo pueden tener acceso a ella los médicos de este hospital y las autoridades que la ley señale. Dicha información será manejada solo para fines científicos y dichos reportes nunca se mencionan los nombres de los pacientes. Una vez terminado el estudio, los resultados también podrán estar a su disposición si así lo desea.

En caso dudas respecto a este protocolo, favor de comunicarse con la Dra. Josefina Alberú, Dr. Luis Eduardo Morales o Dra. Julia B. Ramírez González. Del Departamento de Trasplantes y Nefrología y Metabolismo Mineral al teléfono: 54870900 extensión 2510.

CONSENTIMIENTO

Yo,

_____ ,
 he leído y comprendido la información anterior de describe este estudio y mis preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción. Estoy de acuerdo en participar en este estudio. Al firmar esta hoja, no renuncio a mis derechos legales. Recibí una copia idéntica de esta forma de consentimiento con firmas y fechas.

_____	_____	___/___/___
Nombre del paciente/Padre/	FIRMA	dd mm aa
Tutor o Responsable		Fecha de firma
_____	_____	___/___/___
Nombre del Investigador	FIRMA	dd mm aa
		Fecha de firma
_____	_____	___/___/___
Nombre del Testigo 1	FIRMA	dd mm aa
		Fecha de firma
_____	_____	___/___/___
Nombre del Testigo 2	FIRMA	dd mm aa
		Fecha de firma

